

**Рекомендации  
ESPEN-ESPGHAN-ECFS  
по диетотерапии при муковисцидозе  
у младенцев, детей и взрослых**

Издано Благотворительным фондом «Острова»

Санкт-Петербург, 2017

**Д. Тарк, К.П. Браггер, К. Коломбо и др**

Рекомендации ESPEN-ESPGHAN-ECFS по диетотерапии при муковисцидозе у младенцев, детей и взрослых – С-Пб.: Благотворительный фонд «Острова», 2017 г. – 40 с.

**ISBN 978-5-9906416-7-9**

ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care  
for infants, children, and adults with cystic fibrosis.

Редакторы:

*Dominique Turck, Christian P. Braegger, Carla Colombo, Dimitri Declercq,  
Alison Morton, Ruzha Pancheva, Eddy Robberecht, Martin Stern,  
Birgitta Strandvik, Sue Wolfe, Stephane. Schneider, Michael Wilschanski.*

Перевод на русский язык выполнен  
Благотворительным сообществом переводчиков  
«Настоящее будущее».

Переводчики: *Елена Агафоничева, Полина Маганова, Татьяна Ходенева*

Редакторы перевода:

*Н.Ю.Каширская,*  
д.м.н., профессор, главный научный сотрудник  
лаборатории генетической эпидемиологии,  
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

*Рославцева Е.А*

к.м.н. старший научный сотрудник отделения  
питания здорового и больного ребенка  
ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ.

Данное издание не является учебником по медицине. Все рекомендации должны быть согласованы с лечащим врачом.

© Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al

Turck D, et al., ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis, Clinical Nutrition (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>

© Авторские права на перевод издания на русский язык принадлежат Благотворительному фонду «Острова», г. Санкт-Петербург, 197101, ул. Малая Монетная, 2, оф.402,

тел. 8(812)633-33-46

[Ostrovaspb@gmail.com](mailto:Ostrovaspb@gmail.com)

[www.ostrovaru.com](http://www.ostrovaru.com)



## РЕКОМЕНДАЦИИ ESPEN-ESPGHAN-ECFS ПО ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У МЛАДЕНЦЕВ, ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

**Обоснование.** Недостаточность питания часто сопровождается муковисцидозом (МВ) и может быть как его признаком, так и сопутствующей патологией. Нутритивный статус пациента тесно связан с функцией легких и выживаемостью, поэтому диетотерапия входит в стандарт лечения МВ. Рекомендации ESPEN, ESPGHAN и ECFS посвящены различным аспектам диетотерапии при МВ.

**Методы.** Настоящие рекомендации разработаны международной междисциплинарной рабочей группой в соответствии с официально утвержденными стандартами. Уровень доказательности и сила рекомендаций определялись с помощью системы GRADE. Все утверждения обсуждались и экспертные оценки обрабатывались с помощью метода согласования «Дельфи» (Delphi). Затем утверждения рассматривались ESPGHAN и ECFS. Окончательное решение об утверждении рекомендации принимали члены ESPEN с помощью интернет-голосования.

**Результаты.** Рабочая группа рекомендует начинать диетотерапию как можно раньше после установления диагноза, с последующим регулярным наблюдением и обучением пациента/родственников. Оптимальным питанием для младенцев считается исключительно грудное вскармливание; если оно невозможно, рекомендуется стандартная молочная смесь для искусственного вскармливания. Потребление энергии должно быть адаптировано так, чтобы достигнуть нормальных (для соответствующего возраста) показателей массы тела и роста. В ряде случаев показано раннее начало заместительной терапии панкреатическими ферментами и витаминотерапии, с последующим регулярным контролем. При сохранной функции поджелудочной железы рекомендуется ежегодная оценка ее состояния по содержанию панкреатической эластазы в кале. Рекомендуется дополнительное потребление натрия и оценка соотношения натрий:креатинин в моче, в соответствии с фракционной экскрецией натрия. При подозрении на дефицит железа необходимо исключить фоновый воспалительный процесс. У пациентов старше 10 лет необходимо оценивать толерантность к глюкозе. Минеральную плотность костей оценивают у пациентов старше 8-10 лет. При нарушении физического развития или низком нутритивном статусе сначала рекомендуются пероральные добавки к пище, затем—зондовое энтеральное питание полимерными смесями. В ряде случаев показано дополнительное введение цинка. Препараты полиненасыщенных жирных кислот, средства для лечения остеопороза, препараты гормона роста, стимуляторы аппетита и пробиотики не рекомендуются, до проведения дополнительных исследований.

**Заключение.** Диетотерапия и нутритивная поддержка должны быть неотъемлемым компонентом лечения МВ. Обеспечивать нормальное физическое развитие детей и поддерживать удовлетворительный нутритивный статус взрослых— основные цели междисциплинарных центров по лечению муковисцидоза.

### 1. ВВЕДЕНИЕ

#### 1.1 Разработка рекомендаций по диетотерапии при муковисцидозе

Разработка обновленных рекомендаций по питанию и нутритивной поддержке больных муковисцидозом (младенцев, детей и взрослых) была начата Европейской ассоциацией клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN). В рабочую группу входили врачи, диетологи, педагоги, обладающие экспертными знаниями в области муковисцидоза, а также координатор (SMS); все они являются авторами настоящих рекомендаций.

Последние Кокрейновские систематические обзоры показали, что рандомизированных контролируемых исследований, посвященных эффектам диетотерапии при МВ, недостаточно [1-8]. Поэтому многие клинические руководства по нутритивной поддержке основаны на согласованных мнениях экспертов [9-11]. При составлении рекомендаций эксперты использовали систему GRADE, позволяющую определить *уровень доказательности и силу рекомендации*; методические принципы описаны в отдельном документе [12]. В апреле 2012 года была проведена встреча в Стокгольме (Швеция). Настоящие рекомендации представляют собой обновление

Единых европейских рекомендаций по питанию для больных муковисцидозом [11].

Поиск литературы осуществлялся в базе данных PubMed, а также в Кокрейновской библиотеке (публикации до 2014 года). Использовался следующий поисковый запрос: cystic fibrosis AND (nutrition\* OR diet\* OR nourishment OR nutrient OR nutriment OR malnutrition OR malnourishment OR undernourishment OR calorie\* OR lipid\* OR trace OR vitamin\* OR protein\* OR taurine OR pancreatic enzyme replacement therapy OR PERT OR fatty OR micronutrient\* OR antioxidant\* OR probiotic\* OR supplement\* OR insulin OR enteral OR parenteral OR EN OR TPN OR PN).

Уровень доказательности определялся с помощью ряда факторов, в частности, по количеству и типу научных исследований [13-17]. Качество доказательств, на которых основана рекомендация и уровень достоверности эффекта оценивались от *высокого до очень низкого* (Таблица 1) [15]. Доказательства, основанные на достоверных результатах мета-анализа большого числа рандомизированных контролируемых исследований, считались доказательствами

высшего качества. Следующий уровень качества присваивался доказательствам, основанным на результатах как минимум одного хорошо спланированного рандомизированного контролируемого исследования. Доказательства среднего и низкого уровня качества были получены в ходе контролируемых исследований, проведенных без рандомизации, в когортных исследованиях или исследованиях типа «случай-контроль», а также в нескольких исследованиях серии случаев. Доказательства, основанные на клиническом опыте экспертов или полученные в описательных исследованиях, считались доказательствами очень низкого качества. При наличии ограничений, связанных с качеством исследования, а также противоречивых результатов, неточностей в данных или попусков данных, или же при высокой вероятности систематических ошибок сообщения информации уровень доказанности понижался. Постоянство и согласованность результатов или убедительные доказательства, подтверждающие наличие связи, приводили к повышению уровня доказанности (Таблица 1).

**ТАБЛИЦА 1.** Уровни доказательности

Уровень	Определение доказательств <sup>15</sup>
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования повлияют на нашу уверенность в оценке эффекта.
Средний	Есть вероятность, что дальнейшие исследования серьезно повлияют на нашу уверенность в оценке эффекта и, возможно, изменят эту оценку.
Низкий	Есть очень большая вероятность того, что дальнейшие исследования серьезно повлияют на нашу уверенность в оценке эффекта и, вероятно, изменят эту оценку.
Очень низкий	Любая оценка эффекта недостоверна.

Сила рекомендации определялась по результатам общего обсуждения, в ходе которого высказывались и обсуждались мнения экспертов, оценивалось соотношение пользы и риска для рекомендации, а также связанные с ней затраты. Также рассматривались подтверждающие данные, после чего применялся метод согласования «Дельфи» (Delphi) и проводилось голосование. Обсуждение рекомендации продолжалось до тех пор, пока не достигалось соглашение (Таблица 2).

**ТАБЛИЦА 2.** Сила рекомендации

Сила рекомендации	
Сильная	Мы рекомендуем / не рекомендуем
Слабая	Мы предлагаем / не предлагаем

Наконец, полный список утверждений был разослан всем членам ESPEN (2 639 человек) по элек-

тронной почте в виде файла; письмо сопровождалось просьбой подтвердить каждое утверждение или отклонить его (в последнем случае необходимо было дать обоснование). Упомянутый файл заполнили 50 членов ESPEN, доля одобренных утверждений составила от 61 до 100 %. Комментарии, основанные на литературных источниках, были учтены в итоговой версии рукописи. Европейскому обществу специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) и Европейскому обществу специалистов в области муковисцидоза (ECFS) – соавторам данных рекомендаций – для оценки была представлена итоговая версия рукописи; для ESPGHAN производилась внешняя оценка.

Следует отметить, что данный проект основывался на правилах для рекомендаций ESPEN [12], тогда как ESPGHAN и ECFS, придерживающиеся собственных правил, отнесли данный проект к установочным документам.

## 1.2 Потребности в питательных веществах при муковисцидозе

### 1.2.1 Описание проблемы:

#### муковисцидоз и недостаточное питание

Муковисцидоз (МВ) – угрожающее жизни генетически-обусловленное заболевание. МВ распространен преимущественно среди представителей европеоидной расы, однако может встречаться и у представителей других рас или этнических групп [18, 19]. В Европе уровень заболеваемости МВ составляет 1 на 3 500 новорожденных европеоидной расы [20]. Средняя распространенность МВ в США и странах Европейского союза идентична и составляет 0,74 и 0,80 на 10 000 населения соответственно [21].

Характерный для МВ фенотип обусловлен мутациями в гене, кодирующем белок CFTR (МВТР) (Муковисцидозный белок-регулятор – МВТР). Результат этих мутаций – дефицит или дисфункция белка CFTR, который нарушает транспорт ионов натрия и хлора через мембрану различных клеток, в том числе эпителиальных [22, 23]. Как следствие, изменяется транспорт жидкостей, и слизистые секреты становятся более вязкими. В результате нарушается функция легких и поджелудочной железы, а также печени, желчного пузыря и кишечника [18, 23]. В легких вязкая слизь «приклеивается» к поверхности дыхательных путей, что ухудшает мукоцилиарный клиренс и увеличивает риск воспаления и инфекции. Вязкий секрет поджелудочной железы закупоривает ее внутренние протоки, что затрудняет поступление пищеварительных ферментов в тонкую кишку и нарушает всасывание питательных веществ [23].

Муковисцидоз связан с низким нутритивным статусом как напрямую (факторы, обусловленные мутациями, лежащими в основе заболевания), так и косвенно (высокие энергетические потребности, потери энергии, ускоренный обмен незаменимых жирных кислот [НЖК], а также сниженное потребление и нарушенное всасывание питательных веществ) [18, 23-26]. У детей низкий нутритивный статус приводит к задержке роста и развития [27]. У детей и взрослых с МВ ухудшение функции легких связано со снижением нутритивного статуса, что сопровождается увеличением смертности [28, 29]. С другой стороны, между хорошим нутритивным статусом и улучшением функции легких тоже есть непосредственная связь; в результате клинические исходы становятся благоприятнее, а выживаемость повышается [18, 24, 28]. Хотя за последние двадцать лет нутритивный статус пациентов с МВ значительно улучшился, в некоторых случаях оптимальное питание все еще не налажено [30]. Ранее начало лечения (например, если диагноз МВ устанавливается при скрининге новорожденных) имеет ряд

преимуществ. Так, оно дает возможность минимизировать дефицит питательных веществ и сопровождается улучшением нутритивного статуса.

### 1.2.2 Активная тактика

Чтобы максимально улучшить исход заболевания, для каждого пациента с МВ, в ходе лечения необходимо уделять внимание диетотерапии. Для этого группа экспертов, представленная ESPEN, ESPGHAN и ECFS, систематически анализирует медицинскую литературу и обобщает современные данные об эпидемиологии, патофизиологии, профилактике и лечению недостаточности питания, связанной с МВ. Группа ESPEN-ESPGHAN-ECFS рекомендует придерживаться основанных на доказательствах рекомендаций, посвященных питанию и нутритивной поддержке больных муковисцидозом (младенцев, детей и взрослых).

## 1.3 Причины недостаточности питания при МВ

Недостаточность питания при МВ возникает из-за несоответствия между энергетическими потребностями и фактическим потреблением пищи; кроме того, она осложняется мальабсорбцией. На сегодняшний день стандартом диетотерапии при МВ является высококалорийная диета с высоким содержанием жиров в сочетании с заместительной терапией панкреатическими ферментами (ЗТПФ) и приемом жирорастворимых витаминов [27]. Согласно последним исследованиям, также необходимы рекомендации по увеличенному потреблению белков, чтобы поддерживать безжировую массу тела и улучшить долгосрочные исходы заболевания [24]. Аналогичные данные есть и для НЖК: предполагается, что увеличенное потребление НЖК (например, линолевой кислоты) может улучшить выживаемость и физическое развитие [31].

### 1.3.1 Стандартная характеристика достаточного питания при МВ

Питание младенцев и детей, страдающих МВ, считается достаточным, если их показатели физического развития не отличаются от нормативных значений для здоровых сверстников. Для взрослых, страдающих МВ, «пороговой величиной» является целевое значение индекса массы тела (ИМТ), рассчитанное отдельно для женщин и мужчин [32].

Тем не менее, целевых значений ИМТ недостаточно для полноценной характеристики нутритивного статуса старших детей и взрослых с МВ. Engelen и соавторы указывают на все более высокую распространенность избыточного веса и ожирения – факторов, затрудняющих оценку нутритивного статуса [24, 33]. Другими словами, увеличение массы тела не обязательно коррелирует с улучшением функции

легких; на самом деле высокая жировая масса (но, соответственно, низкая безжировая масса тела) ухудшает прогноз МВ. Таким образом, в будущих рекомендациях по питанию при МВ необходимо соотнести пороговые значения ИМТ, характеризующие достаточное питание, с пороговыми значениями безжировой массы тела.

### 1.3.2 Распространенность недостаточности питания при МВ

Несмотря на то, что все больше пациентов с МВ достигают удовлетворительного нутритивного статуса, недостаточность питания по-прежнему встречается. В соответствии с последним регистром пациентов ECFS (данные 2010 года) [34], в большинстве европейских стран практически половина всех детей и взрослых с МВ соответствуют критериям достаточного питания. Однако это означает, что около половины пациентов не достигли удовлетворительного нутритивного статуса. Аналогичные тенденции наблюдаются и в США, где медиана возрастного ИМТ (по шкале процентиля) у детей с МВ увеличилась с 41,0 в 2001 г. до 51,3 в 2011 г., а медиана ИМТ для взрослых с МВ увеличилась с 21,2 до 22,1 кг/м<sup>2</sup> (нормальные значения для здоровых взрослых составляют от 18,5 до 25) [35]. При этом по данным на 2005 год, представленным в отчете по регистру пациентов Фонда муковисцидоза США (CFFoundationPatientRegistryReport), приблизительно четверть детей находились ниже 10-го перцентиля (масса тела в соответствии с возрастом и полом), и 22% взрослых в возрасте 18-30 лет имели недостаточную массу тела [29].

### 1.3.3 Причины недостаточного питания

При МВ к недостаточному питанию приводит комплекс причин: потери энергии, высокие энергетические потребности и нарушенное поступление питательных веществ [18]. Основная причина потери энергии — мальабсорбция, которая часто является следствием нарушенного пищеварения. В свою очередь, нарушенное пищеварение обусловлено недостаточным поступлением панкреатических ферментов в просвет кишечника (недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы) [23]. В случаях, когда нарушения пищеварения сопровождаются метаболическими изменениями, потери энергии усугубляются. Примерами таких состояний могут быть воспалительный процесс в кишечнике, избыточный рост бактерий в тонкой кишке, недостаточная секреция бикарбоната, нарушенная секреция инсулина в сочетании с инсулинорезистентностью различной степени (сахарный диабет, ассоциированный с МВ) [36] и нарушение функции печени (заболевание печени, ассоциированное с МВ) [37, 38].

Более того, энергетические потребности у пациентов, страдающих МВ и панкреатической недостаточностью, выше, чем энергетические потребности здоровых людей. Ряд измерений подтверждают это: так, у пациентов с МВ отмечается более высокий расход энергии основного обмена [39]. Такие показатели существенно коррелируют с панкреатической недостаточностью, хотя механизм этой взаимосвязи остается неясным [18]. Также высокие энергетические потребности можно объяснить хроническим воспалительным процессом в легких и инфекциями, которые сопровождают МВ [38, 40, 41].

Потребление энергии у пациентов с МВ, в особенности детей и подростков, часто недостаточно для компенсации дефицитов, возникающих из-за неэффективного энергообмена и повышенных энергетических потребностей. Психосоциальные аспекты, такие как стресс и невыполнение медицинских рекомендаций, могут усугублять энергетический дефицит [18]. Снижать аппетит и затруднять поступление питательных веществ могут и другие дополнительные факторы: воспалительные процессы в легких; дискомфорт, связанный с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, синдром дистальной интестинальной обструкции, избыточный рост бактерий); побочные эффекты лекарственных препаратов [18, 23, 42].

### 1.3.4 Каковы последствия недостаточного питания?

Недостаточное питание влияет на функцию дыхательной мускулатуры, снижает толерантность к физическим нагрузкам и ухудшает функцию иммунной системы [43]. В то время как патофизиология МВ напрямую связана с низким потреблением энергии, по сравнению с энергетическими потребностями, существуют и другие патофизиологические механизмы, за счет которых при МВ поражаются различные органы таким образом, что функции легких ухудшаются, нарушение физического развития усугубляется, качество жизни снижается, а продолжительность жизни сокращается [44]. У младенцев и детей младшего возраста, страдающих МВ, низкий нутритивный статус приводит к задержке роста. Это подтверждается низкими возрастными показателями массы тела и роста по шкале процентиля [29, 45, 46]. Без лечения такая недостаточность питания, связанная с МВ и возникшая в раннем детстве, может привести к серьезным последствиям — нарушениям когнитивной функции [47]. Тяжелая недостаточность питания в младенческом и детском возрасте характеризуется значительным ухудшением функции легких [46] и низкой выживаемостью [48].

По мере прогрессирования МВ у детей старшего возраста и взрослых возникают различные метабо-

лические осложнения, которые приводят к дефициту питательных веществ. Это, в свою очередь, еще сильнее ухудшает качество жизни [49] и увеличивает риск смерти [50]. Например, ассоциированный с МВ сахарный диабет (недостаток инсулина и/или инсулинорезистентность) провоцирует и усиливает недостаточность питания за счет уменьшения анаболических эффектов инсулина [51-53]. Аналогично, ассоциированное с МВ поражение печени или стеатоз печени связаны с отдельными видами дефицита питательных веществ – например, жирорастворимых витаминов, НЖК и кальция [37, 54, 55]. Это ухудшает недостаточность питания в целом и вносит свой вклад в другие нарушения, такие как остеопения и остеопороз [56-58].

Таким образом, неблагоприятные последствия недостаточности отдельных питательных веществ у пациентов с МВ – младенцев, детей и взрослых – многообразны и весь комплекс таких последствий является

основанием для ранней и агрессивной диетотерапии, которая должна начинаться в раннем детском возрасте и продолжаться пожизненно [59, 60].

#### 1.4. Общие рекомендации по диетотерапии при муковисцидозе

В настоящем документе даны шесть основных рекомендаций по скринингу и оценке недостаточности питания, а также по диетотерапии при муковисцидозе (Таблица 3). Дополнительные исследования и усиление доказательной базы необходимы для многих рекомендаций; тем не менее, мы призываем исследователей уделить особое внимание изучению новых способов коррекции нарушений, связанных с питанием при МВ. В первую очередь к этим способам относятся препараты жирных кислот, препараты для лечения остеопороза, противовоспалительные препараты, анаболические средства и пробиотики.

**ТАБЛИЦА 3. Клинические рекомендации по питанию при муковисцидозе**

Общие утверждения рекомендаций	Раздел
1. Рекомендуется массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз; диетотерапию при МВ рекомендуется начинать на ранних этапах.	1
2. Рекомендуется регулярная оценка антропометрических показателей, характеризующих нутритивный статус: масса тела и рост (возрастные показатели по шкале процентилей) для детей ≤ 2 лет; масса тела, рост и ИМТ (возрастные показатели по шкале процентилей) для детей > 2 лет; ИМТ для взрослых.	1
3. Рекомендуется регулярное определение специфических маркеров, связанных с нутритивным статусом, функциональным состоянием и общим течением заболевания, как предикторов риска недостаточности питания.	1
4. Для предотвращения недостаточности питания или для отсрочки ее начала рекомендуется соответствующее обучение пациентов/родителей; также рекомендуется соответствующее возрасту потребление энергии, достаточное для поддержания нормальной массы тела (потребность в энергии крайне индивидуальна и может превышать нормы, рекомендуемые для здоровой популяции, в 1,1–2 раза). Необходимо контролировать поступление электролитов с пищей (при необходимости— соответствующая нутритивная поддержка); показан прием жирорастворимых витаминов; при панкреатической недостаточности показана заместительная терапия панкреатическими ферментами (ЗТПФ).	2
5. Пациентам необходимо дать рекомендации о балансе макроэлементов в питании, особое внимание уделяя потреблению белков и жиров, которое должно быть достаточным для предотвращения или замедления потери мышечной массы и функции.	2
6. Для эффективной коррекции недостаточности питания рекомендуется принимать терапевтические меры в соответствии с установленными критериями; также в соответствующем разделе даны рекомендации по оценке и коррекции первоначальных причин и описаны способы лечения дефицита различных питательных веществ.	3
Мы призываем исследователей изучать новые способы коррекции нарушений, связанных с питанием при МВ. В первую очередь к этим способам относятся препараты жирных кислот, препараты для лечения остеопороза, противовоспалительные препараты, анаболические средства и пробиотики.	4

<sup>a</sup> Конкретные рекомендации по диетотерапии при муковисцидозе представлены в соответствующих разделах.

## 2. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ И МОНИТОРИНГУ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПРИ МВ

Вне зависимости от возраста пациентов, муковисцидоз сопровождается риском недостаточности

питания; таким образом, для улучшения исходов заболевания необходимы регулярные и детальные оценки нутритивного статуса. В случаях, когда диагноз МВ установлен при неонатальном скрининге, диетотерапия позволяет поддерживать нор-

мальные показатели физического развития даже до того, как проявляется характерный для МВ фенотип [59, 61, 62].

В этом разделе обсуждаются методы, которые позволяют выявить маркеры низкого нутритивного статуса (Таблица 4). Как было сказано выше, традиционно низкий нутритивный статус диагностировали с помощью нормативных антропометрических показателей: масса и длина тела (возрастные показатели по шкале процентилей) у младенцев и детей младше 2 лет [62, 63], ИМТ у детей старше 2 лет и взрослых [29]. Международные нормы роста и массы тела или ссылки на соответствующие источники доступны на сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [64]. Кроме того, низкий нутритивный статус сопровождается ухудшением функции легких и панкреатической недостаточностью. Для оценки и контроля нутритивного статуса можно использовать сывороточные маркеры и анализ состава тела.

## 2.1 Оценка физического развития и ИМТ в зависимости от возраста

Питание младенцев и детей, страдающих МВ, считается достаточным, если их показатели физического развития не отличаются от нормативных показателей для популяции здоровых сверстников (Таблица 4). В идеале таблицы физического развития должны быть скорректированы в соответствии с национальной и этнической принадлежностью пациента. Если такая коррекция невозможна, следует использовать стандарты физического развития ВОЗ ([www.who.int/childgrowth/standards/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/en/)). Для младенцев и детей младшего возраста цель – достичь к двум годам жизни показателей массы и длины тела, соответствующих 50-му процентилю здоровой популяции сверстников. Для детей старшего возраста и подростков (от 2 до 18 лет) целевым показателем является индекс массы тела (ИМТ), соответствующий как минимум 50-му процентилю здоровой популяции. Для взрослых (старше 18 лет) пациентов с МВ целевые значения ИМТ составляют  $\geq 22$  кг/м<sup>2</sup> [2] для женщин и  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup> [32] для мужчин.

## 2.2 Оценка нутритивного статуса и функций, связанных с питанием

В этом разделе даны рекомендации по контролю нутритивного статуса и срокам его оценки (Таблица 5).

### 2.2.1 Сывороточные маркеры, характеризующие нутритивный статус

К факторам риска и биохимическим маркерам, характеризующим нутритивный статус, относятся

общий анализ крови, содержание железа, уровень жирорастворимых витаминов в плазме крови, сывороточные показатели функции печени и уровень электролитов [9, 11, 65-67]. Также можно контролировать уровень фосфолипидов в плазме крови или содержание жирных кислот в эритроцитах, если соответствующие исследования доступны [32, 65].

### 2.2.2 Состав тела

Состав тела можно оценить с помощью различных методов: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), антропометрия, биоимпеданс, воздушная плетизмография, изотопный метод («метод дважды меченой воды») и оценка силы захвата кисти. Однако не все перечисленные методы сертифицированы для МВ. Безжировая масса тела (БМТ) и степень минерализации костей (СМК) являются более чувствительными индикаторами дефицита питательных веществ, чем ИМТ; низкие значения этих показателей – предикторы нарушения функции легких как у детей [68], так и взрослых с МВ [68, 69]. Согласно Европейским рекомендациям по минерализации костей при муковисцидозе, всем пациентам старше 8–10 лет показано проведение DXA (денситометрии) для оценки минеральной плотности костей [71]. DXA рекомендуется проводить с интервалом в 1–5 лет, в зависимости от возраста пациента, результатов предшествующих исследований и факторов риска (например, отсутствие физической активности, терапия глюкокортикоидами) [70, 71]. Для пациентов младше 20 лет, чей рост больше чем на одно стандартное отклонение отличается (в сторону уменьшения) от соответствующего по возрасту и полу значения для здоровой контрольной группы, Z-показатель ИМТ необходимо корректировать по росту или возрасту, соответствующему фактическому росту. Это позволяет избежать завышенных результатов при оценке дефицита ИМТ у пациентов с низким ростом [71].

### 2.2.3 Электролиты

Контроль содержания натрия в соответствии с рекомендациями из раздела 2с.

### 2.2.4 Анализ питания

Анализ питания необходим пациентам из группы риска нутритивной недостаточности, особенно детям школьного возраста, которые могут пропускать основные или дополнительные приемы пищи (например, из-за школьных занятий). Удобным инструментом для качественной оценки является анализ суточного фактического питания. Для количественной оценки потребления энергии и питательных веществ может потребоваться более длительный анализ фак-



тического питания – например, за 3–5 дней [9]. Поскольку достаточное и полноценное питание при МВ крайне важно, рекомендуется, чтобы дети младшего возраста и подростки проходили оценку питания не реже чем раз в 3 месяца [9, 11], а взрослые – не реже чем раз в 6 месяцев, включая вопросы о том, как пациент выполняет рекомендации по питанию.

### 2.2.5 Функция легких

Функция легких оценивается в процентах от расчетного объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ); нормальные значения показателей масса тела – возраст/длина тела – возраст у детей младше 2 лет или оптимальный ИМТ у детей старше 2 лет и взрослых коррелируют с более высокими значениями  $ОФВ_1$  [29]. Таким образом, предполагается, что диетотерапия, направленная на улучшение прибавки в весе и нормализацию роста, может улучшить показатели  $ОФВ_1$  у пациентов с дефицитом массы тела или недостаточным питанием. Чтобы подтвердить это, необходимы целенаправленные исследования. Мы рекомендуем оценивать функцию легких не реже, чем раз в 3 месяца [32, 44].

### 2.2.6 Функция поджелудочной железы

Нарушение функции поджелудочной железы – одна из основных причин недостаточности питания при МВ. Признаки панкреатической недостаточности (т. е. дефицит пищеварительных ферментов) обуславливают мальабсорбцию питательных веществ как у детей, так и у взрослых с МВ. Панкреатическая недостаточность (ПН) развивается, когда выброс ферментов в ответ на прием пищи составляет  $\leq 10\%$  от нормы [72]. Для лечения ПН у младенцев, детей и взрослых используют ЗТПФ [29, 62, 63]. Дозы ферментов зависят преимущественно от содержания жиров в рационе и от необходимого количества липазы.

ПН наблюдается у 85–90 % пациентов и диагностируется по низкому ( $< 100$  мкг/г) содержанию эластазы-1 в кале [38]. ПН часто развивается в раннем возрасте [62] и является основной причиной отставания в физическом развитии на первом году жизни, когда из-за недостатка липазы до 80% поступающих в организм жиров выводятся со стулом [38]. Лучше оценить функцию панкреатических ферментов позволяет оценка баланса жиров: в течение 3 дней потребление жиров соотносят с их экскрецией [11] и рассчитывают коэффициент всасывания жиров.

В случаях, когда изначально функция поджелудочной железы сохранена, ПН может развиваться позднее, по мере того как прогрессирование МВ постепенно нарушает функцию поджелудочной железы. У детей с сохраненной функцией поджелудочной железы ее состояние рекомендуется оценивать ежегодно с помо-

щью теста определения панкреатической эластазы-1 в кале. При задержке физического развития тест проводят повторно [62, 63]. Мы рекомендуем контролировать физическое развитие и/или нутритивный статус регулярно, чтобы оценить необходимость ЗТПФ или адекватность лечения; детям до 1 года соответствующие оценки необходимы при каждом визите к врачу, старшим детям и подросткам – каждые 3 месяца, взрослым – каждые 6 месяцев.

### 2.2.7 Функция печени

Тяжелое поражение печени возникает примерно у 10% пациентов с МВ. Поражение печени, ассоциированное с МВ, часто сопровождается недостаточностью питания, таким образом, нутритивная поддержка – неотъемлемая часть терапии при поражении печени. В ходе лечения необходимо контролировать функцию печени [73]. Поражение печени, связанное с МВ, диагностируют при наличии как минимум двух из перечисленных признаков: патологические изменения, выявляемые при физикальном обследовании (гепатомегалия); постоянно присутствующее изменение лабораторных показателей, характеризующих функцию печени, или патологические признаки при ультразвуковом исследовании. В сомнительных случаях возможна биопсия печени [37]. Согласно определению Debrayetal., поражение печени характеризуется повышенным (т. е. превышающим верхнюю границу нормы) уровнем аминотрансфераз (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза) и гамма-глутамилтрансферазы как минимум при трех последовательных измерениях в течение 12 месяцев, после исключения других причин поражения печени [37].

Для выявления бессимптомного поражения печени рекомендуется ежегодный скрининг, включающий физикальное обследование, анализ биохимических показателей (ферменты печени) и ультразвуковое исследование [37]. При выявлении ранних признаков поражения печени обратитесь к современным рекомендациям по лечению болезней печени [37].

### 2.2.8 Контроль питания

#### во время беременности

У беременных пациенток и пациенток, планирующих беременность, контроль питания рекомендуется проводить чаще [16, 74]. После родов рекомендуется пристальное наблюдение. Грудное вскармливание увеличивает потребность матери в питательных веществах, поэтому при недостаточности питания или пограничном нутритивном статусе женщины может возникнуть необходимость прекратить грудное вскармливание [16].

**ТАБЛИЦА 4.** Рекомендации по оценке и мониторингу нутритивного статуса при МВ

## Рекомендации

Рекомендуется измерять массу тела и рост во время каждого визита пациента к врачу. (Уровень доказательности: низкий).

Для характеристики удовлетворительного нутритивного статуса рекомендуется использовать следующие целевые показатели:

- Младенцы и дети  $\leq 2$  лет: нулевое стандартное отклонение (50-й процентиль) показателей массы и длины тела относительно нормативных значений для здоровой популяции, соответствующей по возрасту.
- Дети 2-18 лет: нулевое стандартное отклонение (50-й процентиль) показателя ИМТ относительно нормативных значений для здоровой популяции, соответствующей по возрасту. Также необходимо учитывать отклонения показателей роста/стандартное отклонение, поскольку при задержке роста у ребенка может быть нормальный ИМТ. Все показатели роста интерпретируют с учетом роста родителей.
- Взрослые  $> 18$  лет: ИМТ  $\geq 22$  кг/м<sup>2</sup> [2] для женщин и  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup> [2] для мужчин. (Уровень доказательности: **низкий**).

Вне зависимости от возраста всем больным МВ рекомендуется регулярный и частый контроль следующих показателей: рост/масса тела, масса тела – возраст и длина тела-возраст (шкала процентилей), или ИМТ.

Рекомендуемая частота контрольных визитов для детей первого года жизни: раз в 1–2 недели до нормализации питания и достижения оптимального нутритивного статуса, затем – ежемесячно на протяжении первого года жизни и, по возможности, в течение всего периода раннего детства.

У детей старшего возраста и взрослых рекомендуется контролировать физическое развитие (масса тела – возраст и рост-возраст по шкале процентилей) и ИМТ не реже чем раз в 3 месяца. При низком росте или недостаточном питании соответствующие показатели контролируют чаще, чем при хорошем нутритивном статусе. (Уровень доказанности: **низкий**).

У всех пациентов старше 8–10 лет рекомендуется оценивать минеральную плотность костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). (Уровень доказательности: низкий).

У всех пациентов рекомендуется оценивать состав тела с помощью DXA, антропометрии, биоэлектрического импеданса, воздушной плевтизографии, изотопного метода («метод дважды меченой воды») и мышечной силы рук. (Уровень доказательности: низкий).

У детей, подростков и взрослых с сохраненной функцией поджелудочной железы ее состояние рекомендуется оценивать ежегодно с помощью определения панкреатической Эластазы 1 в стуле; при задержке физического развития и/или ухудшении нутритивного статуса тест проводят повторно. Для оценки адекватности лечения и потребности в ЗТПФ у детей, подростков и взрослых рекомендуется контролировать физическое развитие, нутритивный статус и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта; детям соответствующие оценки необходимо проводить ежемесячно, подросткам – каждые 3 месяца, взрослым – каждые 6 месяцев. (Уровень доказательности: **низкий**).

У детей и взрослых рекомендуется ежегодно оценивать нутритивный статус с помощью лабораторных исследований (общий анализ крови, содержание железа, уровень жирорастворимых витаминов в плазме крови, сывороточные показатели функции печени и уровень электролитов). Также желательны контролировать уровень фосфолипидов в плазме крови или содержание жирных кислот в эритроцитах, если соответствующие исследования доступны. (Уровень доказательности: **низкий**).

Всем пациентам  $\geq 10$  лет рекомендуется проводить ежегодный скрининг для определения толерантности к глюкозе. (Уровень доказательности: **низкий**).

Рекомендуется оценивать функцию легких (ОФВ<sub>1</sub>); в большинстве случаев оценка производится каждые 3 месяца. (Уровень доказательности: **низкий**).

Рекомендуется, чтобы дети младшего возраста и подростки проходили анализфактического питания (см. раздел ниже) не реже чем раз в 3 месяца, а взрослые – не реже чем раз в 6 месяцев, включая вопросы о том, как пациент выполняет рекомендации по питанию. (Уровень доказательности: **низкий**).

Потребление кальция рекомендуется оценивать минимум раз в год. (Уровень доказательности: **низкий**).

Беременным пациенткам с МВ или пациенткам, планирующим беременность, контроль питания рекомендуется проводить чаще; в послеродовом периоде наблюдение рекомендуется продолжить (Уровень доказательности: **низкий**).

**ТАБЛИЦА 5.** Оценка нутритивного статуса при МВ

Возраст	Метод и сроки оценки
<b>Рост/масса тела/контроль состояния костей</b>	
Общие положения	Рекомендуется измерять массу тела и длину тела/рост во время каждого визита к врачу.
Младенцы и дети младше 2 лет; дети старше 2 лет и взрослые	Рекомендуемая частота контрольных визитов для детей первого года жизни— раз в 1-2 недели до нормализации питания и достижения оптимального нутритивного статуса, затем ежемесячно на протяжении первого года жизни или дольше (по возможности). Для детей старше 2 лет и взрослых рекомендуемая частота контрольных визитов – как минимум раз в 3 месяца.
Все пациенты ≥ 8 лет	<p>Всем пациентам старше 8–10 лет рекомендуется оценивать минеральную плотность костей с помощью DXA с интервалом в 1–5 лет, в зависимости от возраста пациента, результатов предшествующих исследований и факторов риска. Для пациентов младше 20 лет, чей рост больше чем на одно стандартное отклонение отличается (в сторону уменьшения) от соответствующего по возрасту и полу значения для здоровой контрольной группы, Z-показатель ИМТ необходимо корректировать по росту или возрасту, соответствующему фактическому росту. Это позволяет избежать завышенных результатов при оценке дефицита ИМТ у пациентов с низким ростом [71].</p> <p>У всех пациентов рекомендуется оценивать состав тела с помощью DXA, антропометрии, биоэлектрического импеданса, воздушной плетизмографии, изотопного метода («метод дважды меченой воды») и мышечной силы рук. (Уровень доказательности: <b>низкий</b>).</p>
<b>Контроль нутритивного статуса</b>	
Дети и взрослые	<p>Рекомендуется ежегодно оценивать нутритивный статус с помощью лабораторных исследований (общий анализ крови, содержание железа, уровень жирорастворимых витаминов в плазме крови, сывороточные показатели функции печени и уровень электролитов).</p> <p>Заместительную терапию панкреатическими ферментами (ЗТПФ) и содержание витаминов рекомендуется контролировать через 3–6 месяцев после начала ЗТПФ/витаминотерапии или изменения дозы.</p> <p>В качестве маркеров недостаточности питания рекомендуется использовать следующие оценки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка функции легких (объем форсированного выдоха за 1 секунду, ОФВ<sub>1</sub>); не реже чем раз в 3 месяца для большинства пациентов.</li> <li>• У детей и взрослых с сохраненной функцией поджелудочной железы ее состояние рекомендуется оценивать ежегодно с помощью определения панкреатической Эластазы 1 в стуле; при задержке физического развития и/или ухудшении нутритивного статуса тест проводят повторно.</li> <li>• Для оценки адекватности лечения и потребности в ЗТПФ рекомендуется контролировать физическое развитие и/или нутритивный статус; подросткам соответствующие оценки необходимо проводить каждые 3 месяца, взрослым – каждые 6 месяцев. В сомнительных случаях оценивают содержание липидов в кале (за 72 часа) и рассчитывают коэффициент всасывания жиров.</li> </ul> <p>(Уровень доказательности: <b>низкий</b>).</p>
<b>Оценка питания</b>	
Дети и взрослые	Рекомендуется, чтобы дети проходили оценку питания не реже чем раз в 3 месяца, включая вопросы о том, как пациент выполняет рекомендации по питанию. Рекомендуемая частота оценки питания для взрослых – не реже чем раз в 6 месяцев. (Уровень доказательности: <b>низкий</b> ).

### 3. ПРОФИЛАКТИКА НЕПОЛНОЦЕННОГО ПИТАНИЯ: ПИТАНИЕ ЛЮДЕЙ С МВ

Наличие связи между статусом удовлетворительного питания и благоприятными исходами заставляет врачей уделять внимание лечебному питанию, как основе лечения МВ. Эта связь также мотивирует пациентов и их родителей соблюдать рекомендации по питанию, т.е. применению сбалансированной высококалорийной диеты и PERT (заместительной терапии панкреатическими ферментами, ЗТПФЖ).

#### 3.1 Питание ребенка раннего возраста с только что выявленным МВ

Диагноз МВ важно установить в первые дни жизни ребенка с помощью скрининга, чтобы немедленно начать лечение, назначить правильное питание и не допустить задержки роста. Несмотря на то, что у детей с МВ могут отсутствовать клинические проявления, незначительные изменения могут появиться уже на ранних этапах, что требует тщательного контроля и своевременного адекватного лечения [62, 63]. На сегодняшний день отсутствуют доказательства высокого качества в поддержку рекомендаций по питанию у детей раннего возраста с только что выявленным МВ [75]. В связи с этим имеет смысл включение детей раннего возраста с только что выявленным МВ в рандомизированные контролируемые исследования с целью повышения доказательной базы для наиболее адекватного лечебного питания у детей с МВ.

У детей раннего возраста с только что выявленным МВ мы рекомендуем исключительно грудное вскармливание [62, 63]. Результаты ретроспективного анализа, проведенного у детей с МВ, свидетельствуют о лучшем сохранении функции легких и более низкой частоте развития инфекций на фоне грудного вскармливания, по сравнению с искусственным [76]. Согласно предположению авторов, это может быть обусловлено повышенным иммунитетом и непосредственной доставкой докозагексаеновой кислоты (ДГК) в организм ребенка. При невозможности грудного вскармливания мы рекомендуем применение стандартных молочных смесей. Доказательства эффективности постоянного применения высококалорийных смесей или белковых гидролизатов отсутствуют, хотя в некоторых случаях эти смеси могут оказаться полезными, например, у детей с отставанием в росте или с синдромом мальабсорбции, не связанным с МВ [63]. Как при грудном, так и при искусственном вскармливании может потребоваться дополнительное введение натрия (см. ниже).

Твердую пищу (прикорм) следует вводить в рацион в те же сроки, что и у детей без МВ. В рамках междисциплинарного подхода к ведению МВ, мы ре-

комендуем получить консультацию по питанию всем семьям детей с МВ, чтобы изучить необходимые методы вскармливания [63].

**Рекомендации: Вскармливание детей раннего возраста с только что выявленным МВ**

- Мы рекомендуем проведение скрининга у новорожденных и начало лечения на ранних этапах с целью сокращения риска отставания в физическом развитии (уровень доказательности: **низкий**).
- Новорожденным с только что выявленным МВ мы рекомендуем исключительно грудное вскармливание или применение стандартных молочных смесей при невозможности грудного вскармливания (уровень доказательности: **низкий**).
- Мы рекомендуем всем семьям больных с МВ получить консультацию с целью обучения рациональному питанию (уровень доказательности: **высокий**).

#### 3.2 Питание детей старшего возраста и взрослых

##### 3.2.1 Консультирование по рациональному питанию

Консультирование по рациональному питанию необходимо проводить в течение всего периода детства, когда происходит формирование долгосрочных пищевых привычек [32]. Диетолог должен дать индивидуальные рекомендации в соответствии с возрастом пациента, его зависимостью от посторонней помощи и клинической картиной, с поддержанием стремления к самостоятельному обслуживанию [77]. Маленькие дети, как правило, не любят пробовать новые блюда и не слушаются родителей во время приема пищи. При отсутствии коррекции могут возникнуть проблемы в питании, что может оказать отрицательное влияние на поступление калорий [78-81]. В связи с этим мы также рекомендуем поведенческую психотерапию для достижения и поддержания здорового питания и пищевых привычек у детей из группы риска. Нарушение пищевого поведения было также зарегистрировано у взрослых, что также может потребовать коррекции (см. раздел «Поведенческая психотерапия» в главе «Диета у пациентов с МВ с пониженным питанием»).

**Рекомендации: консультирование по рациональному питанию**

- Мы рекомендуем обучение рациональному питанию и поведенческую психотерапию для пациентов с МВ и их семей для достижения и поддержания здорового питания и пищевых привычек (уровень доказательности: **высокий**).

### 3.2.2 Энергия и макроэлементы

Руководства по питанию у детей и взрослых традиционно концентрируются на соответствии целевым показателям массы тела или ИМТ за счет увеличения потребления жира для достижения энергетического равновесия и улучшения качества жизни [18, 29]. У подростков и взрослых с МВ происходит снижение безжировой массы тела [24], а для детей раннего и старшего возраста характерно нарушение баланса незаменимых жирных кислот (НЖК) [11]. Учитывая последние достижения в области лечебного питания, важно соблюдать рекомендации по употреблению белковых и жировых добавок.

### 3.2.3 Расчетное потребление калорий

Больным с МВ может потребоваться потребление большего количества калорий, чем в общей популяции, для достижения нормального роста у детей и поддержания адекватного статуса питания у взрослых. Согласно рекомендациям Европейских руководств, потребляемая калорийность у больных с МВ должны составлять от 120 до 150% энергетических потребностей здоровых людей такого же возраста и пола [11]. Руководства США также рекомендуют высокую калорийность питания (110–200% потребностей здорового человека) для повышения массы тела [29]. Для поддержания адекватного нутритивного статуса может потребоваться и питание с калорийностью, близкой к нормальной. Действительно, у разных пациентов имеются разные потребности в калорийности, что зависит от степени нарушения всасывания, функции легких, уровня хронического воспаления и наличия обострений респираторных заболеваний [11].

У больных с МВ компенсаторные механизмы играют определенную роль в высвобождении энергии из источников питания. К ним относятся, например, действие амилазы слюны, липазы и пепсина желудочного сока и микробиоты кишечника [23]. Однако они обладают меньшей эффективностью, чем обычные механизмы, что обуславливает потребность в потреблении большего количества калорий.

**Рекомендации: потребление калорий (Таблица 6).**

- Мы предлагаем повысить калорийность питания для достижения нормального роста и нутритивного статуса, избегая при этом развития ожирения.
- Мы рекомендуем соблюдать целевые показатели потребления калорий, в зависимости от возраста.
- Мы рекомендуем соблюдать баланс макроэлементов, особенно белков и жиров. (Уровень достоверности: **высокий** для повышения калорийности пищи; **низкий** для соблюдения баланса макроэлементов)

## 3.3 Конкретные целевые значения потребления макроэлементов

### 3.3.1 Баланс потребления белков и жиров

Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority, EFSA) рекомендуется популяционная эталонная величина потребления (ПЭВП) белка, равная 0,83 г/кг массы тела, у взрослых [82]. У пациентов с МВ потребность в потреблении белка, по-видимому, превышает потребность у здоровых людей, т.е. превышает на 20% или более потребность здорового человека и соответствует потребностям в потреблении белка у больных с другими воспалительными заболеваниями [24]. Современные руководства рекомендуют детям с МВ, чтобы 30–40% рациона составляли жиры, 20% – белки и 40–45% – углеводы [24, 27, 83]. Адекватное потребление калорий необходимо для снижения распада белка и компенсации обмена линолевой кислоты [26].

Отдаленные последствия в виде избыточного веса и ожирения свидетельствуют о необходимости сохранения баланса между потреблением белков и жиров на фоне общего повышения калорийности питания. Исследователи предполагают, что потребление некоторых насыщенных жиров впоследствии может увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [17, 84]. Кроме того, повышение массы жира при низкой безжировой массе не обязательно коррелирует с улучшением функции легких и ухудшает прогноз при МВ [24].

В настоящее время мы не можем сформулировать основанные на доказательствах рекомендации относительно суточного потребления белка у пациентов с МВ [24, 29]. Необходимо проведение дальнейших исследований для разработки рекомендаций по потреблению белка у детей и взрослых. Engelen с соавторами рекомендуют устанавливать оптимальные потребности в потреблении белка, в зависимости от состояния пациента в каждом конкретном случае [24].

## 3.4 Минералы, микроэлементы и витамины

### 3.4.1 Электролиты, минералы и микроэлементы

У пациентов с МВ может отмечаться повышение потребности в соли, кальция, железа, цинка и селена вследствие повышенного потоотделения, нарушения всасывания в кишечнике и хронического воспаления, характерных для МВ.

#### 3.4.1.1 Натрий

Избыточная потеря солей при потоотделении может привести к снижению уровня натрия у больных с МВ в любом возрасте [85].

Риск потери натрия присутствует в жарких клима-

тических условиях, на фоне повышения температуры тела, учащения дыхания и потери жидкости при диарее, рвоте или наличии стомы [25, 63]. Особенно серьезную проблему дефицит натрия представляет для детей раннего возраста, поскольку он может привести к замедлению роста [62, 63, 86, 87]. Кроме того, в грудном молоке и стандартных молочных смесях натрия содержится в очень низком количестве (<7ммоль/л в грудной молоке и <15ммоль/л в стандартных смесях) [87, 88]. Первые блюда прикорма для детей раннего возраста также характеризуются низким содержанием натрия [62].

#### 3.4.1.2. Дети раннего возраста.

В едином руководстве в Европе и Великобритании по лечению пациентов с МВ за 2002 г. было отмечено, что у детей раннего возраста с МВ возможно наличие особой потребности в дополнительном поступлении натрия с пищей, однако рекомендации относительно

дополнительного введения натрия в питание в руководстве отсутствуют [10, 11]. В Североамериканском руководстве по лечению детей раннего возраста с МВ, основанном на доказательствах, рекомендуется рутинное применение добавок натрия всем детям раннего возраста с МВ до максимального содержания 4ммоль/кг массы тела в сутки [62].

В этом руководстве рекомендуется оценивать потребности ребенка в натрии на индивидуальной основе с учетом климатических условий и потерь натрия. В большинстве случаев дополнительное введение натрия в количестве 1-2 ммоль/кг в сутки позволяет скорректировать его дефицит [63], хотя может потребоваться и большее количество при более жаркой погоде [25, 86]. Соль (натрия хлорид) следует давать небольшими порциями в течение всего дня, разведенной в воде или молочной смеси.

**ТАБЛИЦА 6.** Потребление калорий у людей с МВ: единые рекомендации

Возраст	Целевые значения калорийности	Подробности
Дети раннего возраста и дети ≤ 2 лет	110-200 % от энергетической потребности здоровых детей этого же возраста	Потребление калорий должно быть адаптировано для достижения нормальных показателей веса и роста для данного возраста [29, 63, 82].
Дети в возрасте 2-18 лет	110-200 % от энергетической потребности здоровых детей этого же возраста	Потребление калорий должно быть адаптировано для достижения целевых значений ИМТ для интервала 1 год [27, 29, 82].
Взрослые >18лет	110-200% от энергетической потребности здоровых людей этого же возраста для поддержания целевых значений ИМТ.	Потребление калорий должно быть адаптировано для достижения целевых значений ИМТ [29, 82].

**ТАБЛИЦА 7.** Добавки натрия (в виде натрия хлорида) у людей с МВ: единые рекомендации (уровень доказательности: умеренный)

Возраст	Добавка натрия <sup>a</sup>	Подробности
Дети в возрасте 0-6 мес. на грудном вскармливании	1-2 ммоль/кг в сутки	Детям с риском развития дефицита натрия соль дается небольшими порциями в течение всего дня растворенной в воде или фруктовом соке.
Дети раннего возраста при особых условиях (см. примечание в графе «Подробности»)	До 4 ммоль/кг в сутки	Повышенное количество натрия требуется детям, проживающим в жарких климатических условиях, или детям, у которых отмечается повышенная потеря жидкости на фоне рвоты, лихорадки, диареи, тахипноэ или при наличии стомы.
Дети старшего возраста и взрослые	Соленые продукты, капсулы или флаконы с натрия хлоридом.	Добавки натрия необходимы в стрессовых ситуациях, сопровождающихся избыточным потоотделением (лихорадка, физическая нагрузка/занятия спортом, жаркая погода).

<sup>a</sup>Чтобы перевести ммоль в мг натрия, хлора или натрия хлорида, необходимо количество ммоль умножить на 23, 35 или 38 (молекулярная масса натрия, хлора и натрия хлорида), соответственно.

### 3.4.1.3 Дети старшего возраста и взрослые.

В то время как западный образ питания с большим количеством полуфабрикатов обеспечивает адекватное количество натрия для большинства детей старшего возраста и взрослых [89], повышение температуры тела, физическая нагрузка или жаркая погода могут вызвать его дефицит.

Согласно нашему предположению, необходимость в дополнительном введении натрия в питание можно оценить на основании показателя FENa (Fractional excretion of sodium, фракционной экскреции натрия), с необходимостью поддержания этого показателя на уровне 0,5-1,5%. В повседневной практике проще определять соотношение натрия и креатинина в моче, которое коррелирует с FENa (соответствующий целевой диапазон 17-52 ммоль/ммоль) [86]. При необходимости могут быть использованы капсулы или флаконы с натрия хлоридом с приемом несколько раз в день.

#### **Рекомендации: соль**

##### **Пищевая добавка:**

- Мы рекомендуем введение определенного количества соли, в зависимости от возраста и ситуации (*Таблица 7*). Чтобы перевести ммоль в мг натрия, хлора или натрия хлорида, необходимо количество ммоль умножить на 23, 35 или 38 (молекулярная масса натрия, хлора и натрия хлорида), соответственно. В  $\frac{1}{4}$  чайной ложки содержится около 25 ммоль или 575 мг натрия.

##### **Мониторинг:**

Мы полагаем, что необходимость в дополнитель-

ном введении натрия в питание можно оценить путем определения показателя FENa (Fractional excretion of sodium, фракционной экскреции натрия), с необходимостью поддержания этого показателя на уровне 0,5-1,5%. В повседневной практике проще определять соотношение натрия и креатинина в моче, которое коррелирует с FENa (соответствующий целевой диапазон 17-52 ммоль/ммоль).

### 3.4.2 Кальций

Дефицит кальция, необходимого для здоровья костей, может возникнуть у больных с МВ в связи с недостатком витамина D (жирорастворимого витамина) и низким потреблением кальция с пищей [90]. К другим факторам, способствующим развитию дефицита кальция, относятся нарушение всасывания в кишечнике, недостаточно адекватно скорректированное с помощью заместительной терапии панкреатическими ферментами (ЗТПФ, PERT), а также повышенное выделение кальция с фекалиями [91].

Потребление кальция должно оцениваться минимум один раз в год [71] и чаще у детей с нарушением роста, плохими прибавками или снижением массы тела. На сегодняшний день отсутствует доступный тест для оценки потребления кальция [71]. Суточное потребление кальция должно, как минимум, соответствовать уровню, рекомендованному Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (*Таблица 8*) [92].

**ТАБЛИЦА 8.** Потребление кальция у людей с МВ: рекомендации EFSA

Возраст	Референсные показатели содержания кальция в диете [92]
0-6 мес.	200мг
7-11мес.	280мг
1-3года	450мг
4-10лет	800мг
11-17лет	1150мг
18-25лет	1000мг
>25 лет	950мг

У пациентов со сниженным потреблением кальция уровень этого микроэлемента следует повысить, главным образом, за счет молочных продуктов, таких как сыр [90, 93]. При необходимости можно использовать пищевые добавки с кальцием [71, 93]. Большое значение имеет адекватная ЗТПФ для поддержания липолиза, чтобы кальций не выводился с мылами.

#### **Рекомендации: кальций**

- Мы рекомендуем, чтобы суточное потребление кальция при МВ соответствовало нормальным референсным значениям у здоровых людей данного возраста (уровень доказательности: **низкий**).
- Мы рекомендуем у пациентов со сниженным потреблением кальция повышение уровня это-

го микроэлемента, главным образом, за счет молочных продуктов, а также при необходимости приема пищевых добавок кальция (уровень доказательности: **низкий**).

**Мониторинг:**

- Мы рекомендуем оценку потребления кальция минимум один раз в год (уровень доказательности: **низкий**).

**3.4.3 Железо**

Для пациентов с МВ характерен дефицит железа, частота которого варьируется от 11% у детей [94] до более чем половины взрослых со стабильным течением заболевания [95]. У больных с МВ, имеющих дефицит железа в плазме, отмечается тенденция к развитию железодефицитной анемии, снижению функции легких и ухудшению общего состояния [95], а дети также страдают от плохого аппетита [9]. Развитию дефицита железа могут способствовать множественные факторы, включая нарушение всасывания в кишечнике, хронические инфекции и воспаление, хронические кровопотери и неадекватное потребление железа [96]. Контроль уровня железа затрудняется при развитии инфекций, которые влияют на уровни ферритина и

трансферрина в сыворотке. Однако они не оказывают влияния на трансферриновые рецепторы в сыворотке (sTfR), которые в связи с этим представляют собой более точный метод оценки уровня обеспеченности железом. Однако тест на уровень sTfR не является широко доступным [9, 97, 98]. Для пациентов с МВ мы считаем необходимым лечение воспалительных заболеваний [99] и введение пищевых добавок только в случае сохранения дефицита железа.

У детей, подростков и взрослых необходимо проводить ежегодное обследование для выявления анемии, в первую очередь с помощью определения уровня железа в крови. При обнаружении низких значений уровня железа необходимо использовать другие тесты, чтобы дифференцировать железодефицитную анемию (ЖДА) и анемию, связанную с хроническим воспалением (АХВ). Как показано в таблице 9, такие показатели, как уровень ферритина в сыворотке, общая железосвязывающая способность (ОЖСС) и насыщение трансферрина могут помочь дифференцировать ЖДА и АХВ [96, 100]. При наличии как ЖДА так и АХВ, уровень ферритина и ОЖСС могут быть повышенными, сниженными или оставаться в пределах нормы из-за взаимного влияния обоих состояний.

**ТАБЛИЦА 9.** Использование дополнительных показателей дефицита железа для дифференциальной диагностики разных форм анемии

Применение нормального референсного диапазона <sup>а</sup> для:	Железодефицитная анемия	Анемия, связанная с хроническим воспалением	Обе формы анемии
Железа сыворотки	Ниже нормы	Ниже нормы	Ниже нормы
Ферритина сыворотки	Ниже нормы	Выше нормы	Варьируется
Общей железосвязывающей способности	Выше нормы	Ниже нормы <sup>б</sup>	Варьируется
Насыщения трансферрина, %	Ниже нормы	Ниже нормы	Ниже нормы

<sup>а</sup>Нормальные референсные значения для лаборатории, в которой анализируется образец крови

<sup>б</sup>Либо ниже референсного диапазона, либо в его пределах.

**Рекомендации: железо**

**Пищевые добавки с железом:**

- В случае выявления дефицита железа мы рекомендуем лечение воспалительных заболеваний и введение пищевых добавок только в случае сохранения дефицита железа (уровень доказательности: **умеренный**)

**Мониторинг:**

- У детей, подростков и взрослых мы рекомендуем проводить ежегодное обследование для выявления анемии путем определения уровня железа в крови, с последующим дифференциальным диагнозом между железодефицитной анемией и анемией, связанной с хроническим

воспалением. При подозрении на наличие дефицита железа мы рекомендуем увеличить частоту проведения обследования (уровень доказательности: **низкий**).

**3.4.4 Цинк**

В различных исследованиях были выявлены разные уровни цинка у больных с МВ, от низкого до нормального [101-103]. Это, возможно, связано с применением метода измерения уровня цинка в плазме, который не является достаточно чувствительным, и результаты которого подвержены влиянию различных условий. Абсорбция цинка может улучшиться на фоне заместительной ферментотера-



пии [11]. Дефицит цинка может проявляться широким спектром симптомов, включая задержку роста, повышение восприимчивости к инфекциям, задержку полового созревания, заболевания глаз и анорексию, связанную с притуплением вкусовой чувствительности (гипогевзией) [104].

Больным с МВ с риском развития дефицита цинка мы предлагаем принимать пищевые добавки с цинком (Таблица 10).

Дефицит цинка может проявиться задержкой роста у детей раннего или старшего возраста с МВ и дефицитом витамина А или стеатореей у больных с

МВ любого возраста [11, 632]. Как и все минеральные добавки, цинк лучше всего переносится при его приеме в течение дня равными порциями [62].

**Рекомендации: цинк**

**Пищевые добавки с цинком:**

- Мы рекомендуем применение пищевых добавок с цинком у больных с МВ с риском развития дефицита цинка (т.е. с задержкой роста, повышенной чувствительностью к инфекциям, задержкой полового созревания, заболеваниями глаз, анорексией) (уровень доказательности: **низкий**).

**ТАБЛИЦА 10.** Применение пищевых добавок с цинком у людей с МВ: единые рекомендации

Возраст	Рекомендуемая добавка	Рекомендуемый курс
Дети раннего возраста и дети в возрасте <2 лет с риском дефицита цинка	1 мг/кг в сутки (макс. 15 мг в сутки)	6 месяцев
Дети 2-18 лет с риском дефицита цинка	15 мг в сутки	6 месяцев
Взрослые >18 лет с риском дефицита цинка	25 мг в сутки	6 месяцев

**3.4.5 Глутатион**

Данные в поддержку эффективности применения глутатиона у больных с МВ отсутствуют [105].

**3.4.6 Селен**

Поступление селена с пищей имеет большое значение, поскольку он входит в состав антиоксиданта глутатионпероксидазы [106] и играет важную роль в иммунном ответе. Хотя у некоторых больных с МВ было обнаружено снижение уровня селена, этот микроэлемент характеризуется узким терапевтическим спектром, и были зарегистрированы случаи летальных исходов при применении неорганического селена в качестве пищевых добавок у пациентов с МВ [38]. В то же время некоторые препараты, используемые для заместительной ферментотерапии, содержат селен в адекватных и безопасных количествах [107]. Мы не рекомендуем рутинное применение пищевых добавок с селеном [62], за исключением географических территорий с низким содержанием селена в почве и сельскохозяйственных продуктах [11, 108].

**Рекомендации: селен**

**Пищевые добавки с селеном:**

Мы не рекомендуем рутинное применение пищевых добавок с селеном у больных с МВ (уровень доказательности: **низкий**).

**3.5 Жирорастворимые витамины (Таблица 11)**

Нарушение механизма всасывания жиров, обусловленное недостаточностью поджелудочной железы, может вызвать у больных с МВ дефицит жирораствори-

мых витаминов, в частности витаминов А, Е и К. Без адекватной инсоляции у этих пациентов также может развиваться дефицит витамина D [38]. Обнаружено, что даже при сохранной функции поджелудочной железы у пациентов с МВ может иметься риск развития дефицита жирорастворимых витаминов [109].

Дефицит жирорастворимых витаминов встречается часто, возникая у 10-35% детей с панкреатической недостаточностью [110]. Однако у пациентов с МВ явные клинические признаки дефицита, как правило, отсутствуют. Поэтому целью обследования и лечения является коррекция субоптимальных уровней и достижение оптимальных биохимических значений этих витаминов [111]. У всех пациентов с МВ уровни жирорастворимых витаминов в плазме следует определять минимум один раз в год [11].

У больных с панкреатической недостаточностью мы рекомендуем определение уровней жирорастворимых витаминов после начала ферментотерапии и введения витаминных добавок, через 3-6 месяцев после начала или коррекции доз витаминотерапии и далее один раз в год [11, 65, 112]. Витаминные добавки следует принимать вместе с пищей, богатой жирами, и с ферментами для улучшения их всасывания. При обнаружении биохимического дефицита, несмотря на адекватное поступление витаминов с пищей, перед коррекцией дозы необходимо исключить низкую приверженность к лечению или плохую абсорбцию добавок. У пациентов с сохранной функцией поджелудочной железы мы рекомендуем выполнять оценку уровня витаминов в плазме крови один раз в год.

### 3.5.1 Витамин А

Дефицит витамина А при МВ встречается часто, обнаруживаясь у 10-40% пациентов [113, 114]. Он может развиваться, независимо от возраста, нутритивного статуса, наличия мекониевого илеуса, тяжести заболевания, генотипа и состояния экзокринной функции поджелудочной железы [115]. У больных с МВ низкие уровни витамина А связывают с ухудшением клинического статуса, нарушением функции легких и учащением обострений легочных заболеваний [116]. Клинические симптомы дефицита возникают чрезвычайно редко.

В литературе содержатся сведения о доброкачественном повышении внутричерепного давления (псевдоопухоль мозга), одно- или двустороннем поражении лицевого нерва у ребенка раннего возраста [117], ксерофтальмии, которая может прогрессировать до сухости конъюнктив и в конечном итоге до изъязвления роговицы и слепоты [118].

Уровень витамина А в плазме может снизиться у пациентов с недостаточностью функции поджелудочной железы, получающих заместительную ферментотерапию, а также у больных с сохраненной функцией поджелудочной железы [115]. Этот дефицит может быть последствием нарушения мобилизации печеночных запасов из-за снижения уровня ретинол-связывающего белка [119], что может возникнуть у детей с тяжелым поражением печени, гипотрофией или дефицитом цинка [118]. При тяжелом поражении печени и снижении уровня ретинол-связывающего белка количество пищевых добавок с витамином А должно быть ограниченным из-за возможности развития тяжелого гипервитаминоза [120].

Мы рекомендуем применение пищевых добавок с витамином А для достижения нормальных концентраций ретинола в сыворотке, характерных для здоровых людей; нормальный диапазон определяется в соответствии с данными лаборатории, в которой проводятся анализы [114]. При использовании ретинола начинают с низких доз, которые затем повышают, согласно рекомендациям, в зависимости от уровня в сыворотке. Бета-каротин является предшественником витамина А и, в отличие от готового ретинола, регулируется по механизму отрицательной обратной связи [111, 121], и поэтому может быть более безопасным для применения [112]. Показано, что доза провитамина бета-каротина, равная 1 мг/кг массы в сутки в течение 12 недель с последующей поддерживающей дозой (максимум 10 мг в сутки) является эффективной и безопасной для детей 12-18 лет [122].

Мы рекомендуем мониторинг сывороточного уровня витамина А для контроля начальной и последующих доз витамина А [9, 11]. Уровни витамина А в сыворотке не точно коррелируют с содержанием витамина А в тканях. Их не следует оценивать в острую

фазу инфекций, когда концентрации ретинола в сыворотке снижаются в ответ на воспаление [45, 123].

Высокие концентрации ретинола в сыворотке указывают на риск токсического действия, что может привести к развитию фиброза печени, снижению минерализации костной ткани и повышению риска переломов [114]. В исследованиях было продемонстрировано, что у большинства пациентов с МВ, находящихся в стабильном состоянии, был превышен рекомендуемый верхний предел потребления витамина А из пищевых добавок и продуктов питания. Введение пищевых добавок не было необходимым в 20-25% случаев [114, 124].

Потенциально токсическое действие витамина А представляет серьезную проблему. При определении дозировки витамина А необходимо учитывать его токсическое действие [111, 114, 124]. Риск гипервитаминоза возрастает при использовании водорастворимых форм препаратов, в отличие от препаратов на жировой основе [125].

Адекватное поступление витамина А имеет большое значение перед наступлением беременности и во время нее, однако особое внимание следует уделить назначению адекватной дозы, поскольку, как гипер-, так и гиповитаминоз могут оказать вредное действие на организм как матери так и ребенка [126, 127]. Мы рекомендуем оценку потребления витамина А и определение его уровня в крови до зачатия и в ранний период беременности, с поддержанием его потребления на уровне не выше 10000 МЕ в сутки [16]. При низком уровне следует учесть, как пользу, так и риски дополнительного введения витамина А с пищей, как для матери, так и для ребенка.

#### **Рекомендации: витамин А**

##### **Пищевые добавки с витамином А:**

- Мы рекомендуем назначение пищевых добавок витамина А до достижения нормальных концентраций ретинола в сыворотке у здоровых лиц этого же возраста.
- Мы рекомендуем оценку потребления витамина А и его уровня в крови у женщин перед зачатием и в ранний период беременности. Мы считаем необходимым учитывать пользу и риски применения добавок витамина А, как для матери, так и для ребенка, при низких уровнях витамина А в плазме, и считаем необходимым поступление витамина А на уровне менее 1000 МЕ/сутки.

##### **Мониторинг:**

- Мы рекомендуем ежегодное исследование уровня витамина А в сыворотке крови и каждые 3-6 месяцев после изменения дозы или наступления беременности (уровень доказательности: **низкий**).

**ТАБЛИЦА 11.** Рекомендации по потреблению жирорастворимых витаминов у больных с МВ с панкреатической недостаточностью функции поджелудочной железы: единые рекомендации

Витамин	Добавка	Референсные значения и частота мониторинга
<b>Жирорастворимые витамины</b> Витамин А	Количество зависит от уровня в сыворотке и формы добавки:  <b>Ретинол (готовый)</b> Начать с низкой дозы Быстрая адаптация до нормальных уровней в сыворотке Бета-каротин (провитамин А) Назначать 1 мг/кг в сутки (макс. 50 мг в сутки) в течение 12 недель Поддерживающая доза макс. 10 мг в сутки.	Нормальные референсные значения можно узнать в лаборатории, выполняющей анализ. Мониторинг ежегодно и каждые 3-6 месяцев после изменения дозы. Обследование при наступлении беременности
Витамин D	Зависит от уровня в сыворотке, который варьирует, в зависимости от поступления с пищей и инсоляции: Стартовая доза D3 (холекальциферола) – Дети: 400 МЕ в сутки (вплоть до 1000 МЕ в сутки); – Остальные 800 МЕ в сутки (вплоть до 2000 МЕ у детей 1-10 лет и 4000 МЕ в более старшем возрасте). Поддерживающая доза: корректировать до среднегодовых уровней в сыворотке, предпочтительно измененных в зимние месяцы.	Уровень 25 (ОН) D минимум 20нг/мл (50нмоль/л) Обследование ежегодно, контроль каждые 3-6 месяцев после изменения дозы.
Витамин E (токоферолы)	Доза альфа-токоферола: 100-400 МЕ/сутки 50 МЕ/сутки детям <12 мес. (1 мг = 1,49 МЕ)	Соотношение альфа-токоферола к холестерину плазмы >5,4мг/г. Обследование ежегодно, контроль каждые 3-6 месяцев после изменения дозы.
Витамин K	Витамин K <sub>1</sub> Дети раннего возраста 0,03-1,0мг/сутки Остальные дети и взрослые 1-10мг/сутки	Рутинное биохимическое определение мало доступно
<b>Водорастворимые витамины</b> Фолиевая кислота	Женщины, планирующие беременность, и во время первого триместра беременности: 400 мкг/сут.	
Витамин B <sub>12</sub>	Возможна потребность в пищевых добавках после обширной резекции подвздошной кишки. При дефиците: 100 мкг/месяц в виде внутримышечных инъекций.	
Витамин C	Пищевые добавки назначаются только в случае недостаточного поступления с пищей.	

Сокращение: 25 (ОН) D = 25-гидроксивитамин D

### 3.5.2 Витамин D

Витамин D играет важную роль в абсорбции кальция в кишечнике и дефицит этого витамина является одним из нескольких факторов, которые способствуют снижению минеральной плотности костной ткани у больных с МВ [128]. Дефицит витамина D встречается достаточно часто. Он обнаруживается у 22% младенцев с МВ во время скрининга [113]. Более чем у 90% детей старшего возраста и взрослых с МВ уровень 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D) был снижен [129].

Основной источник витамина D – инсоляция – может резко различаться у разных людей в зависимости от географической широты [130]. Лучшим показате-

лем статуса витамина D является уровень 25(ОН)D в сыворотке крови [131].

Единое мнение относительно оптимальной концентрации витамина D в сыворотке отсутствует. В выполненном недавно обзоре было обнаружено повышение уровня 25(ОН)D у пациентов с МВ, дополнительно получающих витамин D в виде пищевых добавок, однако доказательств пользы или вреда от этого получено не было [5]. Специалисты Фонда муковисцидоза США рекомендуют достижение уровней витамина D более 30 нг/мл (75 нмоль/л), поскольку такой уровень обеспечивает дополнительную пользу для здоровья костей [128]. Согласно рекомендациям Европейского

руководства по минерализации костной ткани при муковисцидозе, минимальный уровень 25(OH)D должен составлять 20 нг/мл (50 нмоль/л) [71].

Мы рекомендуем вводить дополнительно витамин D у больных с МВ для поддержания уровня 25(OH)D более 20 нг/мл (50 нмоль/л) [132-134]. При расчете дозы следует учитывать потребление витамина D с пищей и уровень инсоляции у каждого пациента [130]. Беременным женщинам мы рекомендуем дополнительный прием витамина D в дозе 600 МЕ (15 мкг) в сутки [134]. Наши рекомендации согласуются с Европейскими рекомендациями относительно допустимых пределов витамина D и с рекомендациями других руководств по муковисцидозу [131, 132]. Несмотря на некоторые разногласия, применение витамина D<sub>3</sub> у больных с МВ является более предпочтительным, по сравнению с витамином D<sub>2</sub> [131, 135]. Мы рекомендуем контролировать уровень 25(OH)D в сыворотке крови ежегодно [25], предпочтительно в конце темного времени года, а также каждые 3-6 месяцев после изменения дозы препарата [131].

#### **Рекомендации: витамин D**

##### **Пищевые добавки с витамином D**

- Мы рекомендуем дополнительное введение витамина D для поддержания концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) более 20 нг/мл (50 нмоль/мл).
- Мы рекомендуем безопасный уровень инсоляции.
- Беременным женщинам мы рекомендуем дополнительный прием витамина D в дозе 600 МЕ (15 мкг) в сутки

##### **Мониторинг:**

- Мы рекомендуем контролировать уровень 25(OH)D в сыворотке крови ежегодно, предпочтительно в конце темного времени года, а также каждые 3-6 месяцев после изменения дозы препарата.

(Уровень доказательности: **низкий**)

В настоящее время продолжают споры относительно оптимального режима дозирования и наиболее эффективной формы витамина D [136]. В проведенном недавно исследовании рассматривался альтернативный способ дозирования витамина D. Shepherd с соавторами обнаружили, что однократный прием высокой дозы холекальциферола (витамина D<sub>3</sub>) внутрь, известный как метод лечения ударными дозами ("Stosstherapie") с последующей поддерживающей терапией приводил к безопасному повышению 25(OH)D и его сохранению на высоком уровне более 75 нмоль/л в течение 12 месяцев у детей с МВ [136].

В выполненном недавно обзоре было обнаружено наличие сниженных уровней витамина D у многих пациентов с МВ, несмотря на его дополнитель-

ный прием. Авторы предположили нарушение у этих больных биодоступности витамина D, механизм которого выходит за рамки современного представления о нарушении переваривания и всасывания жира. Авторы полагают, что статус витамина D может оказывать влияние на силу дыхательной мускулатуры, структуру и функцию легких, способность сопротивляться инфекциям и секрецию инсулина [137].

#### **3.5.3 Витамин E**

Альфа-токоферол ( $\alpha$ -токоферол), главное составляющее вещество витамина E, является основным утилизатором свободных радикалов кислорода и, таким образом, помогает защитить жирные кислоты от окислительного повреждения и сохранить целостность клеточных мембран. Клинически дефицит витамина E может привести к серьезным последствиям, таким как гемолитическая анемия, нейромышечная дегенерация, заболевания сетчатки и когнитивные расстройства [11]. Дефицит витамина E на биохимическом уровне встречается примерно у 23% детей раннего возраста с только что выявленным МВ [113, 115] и у 14% детей старшего возраста [110]. Это делает липиды плазмы крови у таких больных восприимчивыми к окислительному повреждению [11]. Индивидуальные потребности в витамине E повышаются по мере усиления окислительного стресса во время обострения легочных заболеваний или с возрастом [138]. Хронические респираторные и воспалительные заболевания способствуют усилению окислительного стресса, что дополнительно подавляет функцию гена CFTR [139], делая еще более важным адекватное поступление витамина E с пищей.

В четырех исследованиях, посвященных применению пищевых добавок с витамином E у больных с МВ, обнаружено, что дополнительное введение витамина E с пищей может повысить уровень витамина E в сыворотке крови, однако прямые доказательства благоприятного воздействия на организм пищевых добавок с витамином E отсутствуют [123]. Необходимо также изучение пользы и рисков долгосрочного воздействия высокого уровня витамина E в сыворотке в данной популяции больных [140]. Мы рекомендуем регулярное дополнительное введение витамина E ( $\alpha$ -токоферола) с пищей пациентами с МВ для поддержания уровня  $\alpha$ -токоферола в сыворотке в нормальном диапазоне [11]. В связи с тем, что желчные кислоты необходимы для абсорбции витамина E, больным с холестазом необходимо применение водорастворимых препаратов [141].

Традиционно уровень витамина E в сыворотке менее 300 мкг/дл указывает на его дефицит [113]. В связи с тем, что уровень витамина E соответствует уровню липидов, отношение  $\alpha$ -токоферола к общему

уровню липидов было предложено в качестве показателя истинного статуса витамина Е [11]. Этот подход позволяет преодолеть влияние некоторых физиологических состояний, на фоне которых уровень витамина Е может снижаться или повышаться. Уровень витамина Е может показаться сниженным на фоне гипоплипидемии. С другой стороны, уровень витамина Е может показаться высоким у некоторых больных с МВ в связи с увеличением продолжительности жизни при этом заболевании и повышением уровня некоторых липидов у больных с МВ пожилого возраста [33, 142]. В таких ситуациях более точным будет показатель отношения  $\alpha$ -токоферола к общему уровню липидов (натошак) или отношения  $\alpha$ -токоферола к холестерину или отношения  $\alpha$ -токоферола к полиненасыщенным жирным кислотам (не натошак). Тогда как нижней границей отношения  $\alpha$ -токоферола к холестерину у здоровых людей считается уровень 2,47 мг/г, у пациентов с МВ этот показатель рекомендуется повысить до уровня 5,4 мг/г [140]. Мы рекомендуем оценку уровня витамина Е минимум один раз в год у всех больных с МВ [9, 11] и каждые 3-6 месяцев после коррекции дозы [143]. Между тем продолжают споры относительно того, какой из показателей использовать в качестве биомаркера уровня витамина Е в крови: уровень  $\alpha$ -токоферола в плазме/сыворотке или отношение  $\alpha$ -токоферола к холестерину.

**Рекомендации: витамин Е**

**Пищевые добавки с витамином Е:**

- Мы рекомендуем регулярное применение пищевых добавок с витамином Е для поддержания отношения  $\alpha$ -токоферола к холестерину на уровне 5,4 мг/кг.

**Мониторинг:**

- Мы рекомендуем оценку уровня витамина Е минимум один раз в год у всех больных с МВ и каждые 3-6 месяцев после коррекции дозы. (Уровень доказательности: **низкий**).

**3.5.4 Витамин К**

У больных с МВ отмечается, как правило, пониженное содержание витамина К. Его дефицит наблюдается у всех больных с клиническими проявлениями МВ [110, 144, 145]. Витамин К играет важную роль в свертывании крови и формировании костей [108]; его дефицит может привести к развитию клинически значимых кровотечений (например, внутричерепных кровотечений у детей раннего возраста) и низкой минерализации костной ткани [71, 146]. Наличие дефицита витамина К связывают с мальабсорбцией, длительным применением антибиотиков и поражением печени [145]. Все дети раннего возраста с МВ, находящиеся на грудном вскармливании (как и здоровые дети), должны дополнительно получать витамин К с питанием.

В настоящее время отсутствуют стандартные биохимические показатели, характеризующие обмен витамина К. Его можно оценить на основании концентрации в сыворотке витамина К, PIVKA-II (белков, индуцируемых отсутствием витамина К) и некарбоксилированного остеокальцина, однако эти маркеры, как правило, не используются в повседневной клинической практике из-за высокой стоимости их анализа. Можно измерять протромбиновое время, однако этот показатель является мало чувствительным и повышается только при очень тяжелом дефиците витамина К [71].

Витамин К<sub>1</sub> (фитоменадион, филлохинон), форма витамина К, присутствующая в зеленолистных овощах и овощном масле, рекомендуется в качестве наиболее безопасной формы пищевых добавок витамина К, более предпочтительной, по сравнению с солями менадиона. В небольшом, но тщательно проведенном исследовании было обнаружено, что ежедневное применение витамина К<sub>1</sub> в дозе 50 мг приводит к повышению уровня витамина К<sub>1</sub> в сыворотке крови у детей с МВ [147].

В настоящее время недостаточно данных для определения наиболее эффективной дозы витамин К<sub>1</sub> [71]. На сегодняшний день мы рекомендуем регулярное дополнительное введение витамина К<sub>1</sub> детям раннего возраста в дозе 0,3-1,0 мг в сутки. Для детей старшего возраста и взрослых мы рекомендуем 1-10 мг в сутки витамина К<sub>1</sub>, в зависимости от возраста (Таблица 11), [71, 144]. Более высокие дозы можно рекомендовать пациентам с низким уровнем витамина К или с повышенным риском его дефицита, например, на фоне длительного приема антибиотиков [148]. Предпочтительным является ежедневный прием витамина из-за низкой его способности к накоплению [147, 148].

Особое внимание следует уделять новорожденным с МВ и больным с МВ, получающим антибиотики широкого спектра действия, а также пациентам с поражением печени и тяжелой мальабсорбцией [11]. Токсического действия витамина К (филлохинона) зарегистрировано не было [108].

**Рекомендации: витамин К<sub>1</sub>**

**Пищевые добавки с витамином К:**

- Мы рекомендуем регулярное применение пищевых добавок с витамином К<sub>1</sub>, в дозах, зависящих от возраста и группы риска: у детей раннего возраста 0,3-1 мг в сутки, у детей старшего возраста и взрослых 1-10 мг в сутки (уровень доказательности: **низкий**).

**3.6 Водорастворимые витамины (Таблица 11)**

Дефицит водорастворимых витаминов (фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и витамина С) при не-

осложненном МВ встречается редко. Тем не менее, всем женщинам, планирующим беременность, мы рекомендуем дополнительное употребление 400 мг фолиевой кислоты в период, предшествующий зачатию, и в первый триместр беременности для профилактики развития дефектов нервной трубки [16]. Дефицит витамина В<sub>12</sub> может возникнуть у пациентов, которым была выполнена обширная резекция терминального отдела подвздошной кишки в связи с осложненным мекониевым илеусом. Некоторым из этих больных может потребоваться пожизненное применение витамина В<sub>12</sub> в дозе 100 мкг в месяц, который будет вводиться парентерально. Дополнительное введение витамина С может потребоваться лицам с риском развития его дефицита из-за низкого поступления с пищей (особенно с овощами и фруктами). В этих случаях следует ориентироваться на рекомендации, прописанных в руководствах, и в случае дефицита применять пищевые добавки с витамином С.

**Рекомендации: фолиевая кислота**

- Женщинам, планирующим беременность, мы рекомендуем дополнительное употребление 400 мг фолиевой кислоты в период, предшествующий зачатию, и в первый триместр беременности (уровень доказательности: **низкий**).

### 3.7 Лечение панкреатической недостаточности

Заместительная терапия панкреатическими ферментами (ЗТПФ, PERT) является жизненно необходимой для поддержания адекватного статуса питания. Эффективность этого метода лечения была доказана [8, 29, 62, 63, 97, 149-154]. ЗТПФ предполагает прием внутрь ферментов поджелудочной железы, особенно протеазы и липазы с целью введения ферментов в просвет двенадцатиперстной кишки для переваривания белков и жиров, попадающих туда из желудка [155].

Панкреатические ферменты, как правило, назначаются внутрь в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, или в виде микросфер, что предотвращает их инактивацию кислотой желудочного сока и обеспечивает их доставку в двенадцатиперстную кишку [156]. Микросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, возможно, являются более эффективными, чем таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой [8]. Эффективность ЗТПФ может быть повышена на фоне применения ингибиторов протонной помпы. Рекомендуемые нами дозы согласуются с дозами, рекомендуемыми Руководством Североамериканского фонда муковисцидоза по потреблению липазы, в зависимости

от возраста, массы тела и количества потребляемых жиров (Таблица 12). Для детей раннего возраста [62] эти дозы также соответствуют рекомендациям другого недавно выпущенного руководства [63].

В клинической практике назначение ферментов в виде микросфер детям раннего возраста представляет определенные трудности. Если ребенок отказывается принимать микросферы с водой или молоком, можно попробовать дать его с яблочным пюре. Если и так ребенок отказывается от приема микросфер, временно можно применять незащищенные ферменты. Панкреатические ферменты не следует никогда добавлять в питание. У пациентов всех возрастов ферменты в виде порошков можно использовать, для улучшения полостного пищеварения, когда, например, назначение ферментов внутрь невозможно, или когда требуется питание через еюностому. Ферменты, назначаемые в такой ситуации, не следует назначать с питанием. Их следует вводить болюсно через трубку для энтерального питания. При использовании незащищенных ферментов одновременное применение ингибиторов протонной помпы может помочь предотвратить разрушение липазы желудочным соком. У детей раннего возраста была доказана безопасность препаратов панкреалипазы, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Родители предпочитают использовать именно эти препараты [151, 157-161].

В настоящее время отсутствуют данные о наиболее оптимальном времени начала лечения или метода коррекции доз ферментов у больных с панкреатической недостаточностью разной степени тяжести. Для получения ответа на эти вопросы необходимо проведение тщательно разработанных исследований [8].

Пациентам, получающим ЗТПФ, мы рекомендуем регулярный контроль роста и/или нутритивного статуса для оценки адекватности лечения [32] – при каждом посещении врача для детей раннего возраста, каждые 3 месяца для детей старшего возраста и подростков и каждые 6 месяцев для взрослых.

**Рекомендации: заместительная терапия ферментами поджелудочной железы**

- Мы рекомендуем заместительную терапию ферментами поджелудочной железы (ЗТПФ) всем пациентам с панкреатической недостаточностью.
- Мы рекомендуем контроль роста и/или нутритивного статуса для оценки адекватности лечения: при каждом посещении врача для детей раннего возраста, каждые 3 месяца для детей старшего возраста и подростков и каждые 6 месяцев для взрослых. (уровень доказательности: **низкий**)

**ТАБЛИЦА 12.** Заместительная терапия панкреатическими ферментами (липазой): единые рекомендации [11,62,63].

Возраст	Предложенная добавка
Младенцы (до 12 мес.)	2000-4000 ед. липазы/120 мл смеси или такое же количество грудного молока и примерно 2000 ед. липазы/1 грамм жира в пище
Дети 1-4 года	2000-4000 ед. липазы/1 грамм жира в пище, увеличивая дозу по мере необходимости (макс. доза 10 000 ед. липазы/кг в сутки)
Дети >4 года и взрослые	От 500 ед. липазы/кг/1 прием пищи и титровать до максимальной дозы в: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1000-2500 ед. липазы/кг/1 прием пищи или</li> <li>• 10 000 ед. липазы/кг в сутки или</li> <li>• 2000-4000 ед. липазы/грамм пищевого жира из всех жиродержащих продуктов, снеков и напитков</li> </ul>

Сокращение: ед., единица

#### 4. ПИТАНИЕ ИСТОЩЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С МВ

Недостаточное питание, как описано в *Таблице 13*, остается проблемой многих пациентов с МВ, несмотря на постоянный прогресс в лечении дыхательных расстройств и диетотерапии в последние несколько десятилетий [29, 30]. За пациентами с МВ необходимо регулярно наблюдать и оценивать их рост и нутритивный статус (см. *Оценку нутритивного статуса*), чтобы на ранней стадии выявлять нарушения и лечить их. Ухудшение роста, несмотря на правильную ЗТПФ и лечение проблем легких, можно объяснить нехваткой общего количества энергии и дефицитом НЖК [162-164]. Нутритивная поддержка должна быть обусловлена индивидуальными потребностями пациента с учетом возраста, нутритивного и панкреатического статусов, домашних условий, пищевых особенностей, связанных с религиозными и культурными представлениями, и предпочтениями в еде.

Как отмечается в Кокрановских обзорах, контролируемые исследования, оценивающие эффективность диетотерапии при недостаточности питания у пациентов с МВ, имеют ряд недостатков и ограничений [7, 165]. В отсутствие таких данных, современные директивы по питанию из Европы, Великобритании и США, а также настоящее руководство содержат рекомендации по профилактике нехватки питательных веществ, сформулированные главным образом на основе заключения экспертов.

##### 4.1 Прогрессирование болезни и усиленное питание

Раньше рекомендации по питанию выносились с учетом веса, роста и массо-ростового индекса (МРИ) в качестве основного параметра для принятия решения о том, когда требуется начать интенсивную нутритивную терапию [9, 11, 65]. В последнее время Stallings et al. рекомендуют использовать перцентили

ИМТ (для детей) и значения ИМТ (для взрослых) как более точный показатель нутритивного риска. В настоящих рекомендациях для принятия решений будет применяться этот подход (*Таблица 13*) [29]. Другими причинами для проведения профилактической нутритивной терапии являются риск энергетического дисбаланса, наличие рецидивирующих легочных инфекций или вступление в период активного роста [38].

Важно указать факторы, которые приводят к недостаточности питания. Это хроническая бактериальная инфекция легких, нарушение толерантности к глюкозе, расстройства, которые могут вызвать снижение потребления калорий (например, гастро-эзофагеальный рефлюкс/эзофагит, рецидивирующие боли в животе, целиакия, болезнь Крона, нарушение пищевого поведения, депрессия).

Для обследования детей на предмет выявления нутритивного риска в соответствии с параметрами, изложенными в *Таблице 13*, подойдет простое измерение соотношения веса к росту или процентиля ИМТ (ИМТп). Однако этот подход не обеспечивает полную картину роста ребенка. Последовательные замеры в течение длительного времени более информативны и отражают модель роста ребенка [166]. Резкий спад или ровная линия на графике измерений может считаться сигналом остановки в весе и отставания в росте, за исключением 2-х первых лет жизни и в пубертатный период, когда пересекающиеся перцентильные кривые могут быть в норме.

##### **Рекомендации: Нутритивная поддержка**

- Мы рекомендуем проводить коррекцию питания по результатам полного исследования нутритивного статуса пациента, включая детальный обзор ЗТПФ и устранение всех исходных медицинских нарушений. (Уровень доказательности: **высокий**)
- Мы рекомендуем использовать перцентиль/SD, z-score ИМТ к возрасту при принятии решения

о том, когда проводить коррекцию питания (*Таблица 13*). (Уровень доказательности: **высокий**)

- Мы рекомендуем прогрессирующий подход к усилению диетотерапии по мере увеличения потребностей: проведение профилактических консультаций по питанию, модификацию диеты и/или прием перорально пищевых добавок, энтеральное питание через зонд (степень доказательности: **низкая**)

#### 4.1.1 Модификация диеты

##### 4.1.1.1 Младенцы

Следует увеличить потребление калорий грудничкам, которые набирают вес недостаточно, несмотря на оптимальную ЗТПФ, путем более частых кормлений и обогащения сцеженного грудного молока [25]. Детям на искусственном вскармливании потребление калорий и белков можно увеличить, используя высококалорийные смеси с большим содержанием белка или при помощи более концентрированного питания под тщательным наблюдением педиатра или диетолога-специалиста по МВ. Если пациент получает линолевую кислоту в виде добавки, то общее потребление калорий можно не увеличивать [164].

##### 4.1.1.2 Дети и взрослые.

Истощенные дети и взрослые могут увеличить потребление калорий, питаясь больше и чаще, обогащая еду калориями (за счет добавления растительного масла и жира) и потребляя высококалорийные продукты. Таким пациентам рекомендуется поддерживать высокожировую диету, им разрешаются перекусы с высоким содержанием жиров в случае, если есть проблемы с набором веса. Диетологи пациентов с МВ советуют употреблять продукты, которые способствуют набору веса, в том числе они рекомендуют добавить в рацион богатые линолевой кислотой растительные масла, сливочное масло, сыр и сливки. Частые небольшие перекусы и снеки также могут помочь таким пациентам. Прием линолевой кислоты может снизить потребность в высококалорийных добавках [168]. Как обсуждалось в предыдущих разделах, существуют опасения, что увеличение калорийности пищи приведет к повышенному потреблению насыщенных пищевых жиров и транс-изомеров жирных кислот, которые могут повысить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [17, 24, 84, 169]. Для того чтобы этого избежать, следует отдавать предпочтение жирам с ненасыщенными жирными кислотами.

##### **Рекомендации: Пищевой рацион**

- Мы рекомендуем истощенным пациентам с МВ в качестве первого шага по обеспечению потребления нужного количества калорий модификацию диеты и увеличение потребляемой энергии. (Уровень доказательности: **низкий**)

#### 4.1.2 Поведенческая терапия

В раннем детстве, когда формируются пищевые привычки, необходима консультация по рациональному питанию. Все дети иногда неохотно пробуют новую еду и не слушаются родителей во время приема пищи. Проблемы с питанием, если их не решать, могут прогрессировать и угрожать полноценному потреблению калорий [78-81].

Обучение родителей поведенческим стратегиям и правилам питания показало большую эффективность в улучшении потребления калорий детьми и их роста по сравнению с инструктажем по питанию [10, 11, 29, 62, 170-173]. Некоторые из этих стратегий включают ограничение приемов пищи по времени до 15 минут для маленьких детей, использование маленьких порций и поощрение надлежащего пищевого поведения [62]. Комплексные советы консультантов по питанию и поведению очень помогают пациентам.

Проблемы, связанные с внешним видом, волнуют многих молодых людей с диагнозом МВ, в том числе детей, подростков и молодежь, особенно тех из них, кто получает энтеральное питание через зонд [174]. Обычные пищевые расстройства не распространены широко среди пациентов с МВ, хотя есть сведения о нарушении у некоторых из них пищевого поведения [175]. Помимо возможности энтерального питания через зонд, который может изменить внешний образ молодого пациента с МВ, есть данные о том, что улучшение работы легких и в целом качества жизни можно достичь также за счет гастростомии [43, 176].

##### **Рекомендации: диетологическое воспитание и консультации по рациональному питанию**

- Для роста и набора веса мы рекомендуем детям с МВ и их родителям, а также взрослым пациентам с МВ пройти обучение правилам питания и получить соответствующие консультации. (Уровень доказательности: **высокий**).

#### 4.1.3 Смеси для дополнительного перорального питания

Смеси будут полезны пациентам, чей нутритивный статус остается очень низким, несмотря на усилия по увеличению объема потребляемой пищи, а также смогут устранить риски, связанные со здоровьем и решить ряд поведенческих проблем, приводящих к недостаточности питания, и обеспечить оптимальные результаты ЗТПФ [29, 32, 65].

Недавний обзор трех рандомизированных клинических исследований (при участии в общей сложности 131 пациента) показал, что смеси не способствуют дополнительному набору веса у тех детей с МВ, у которых недостаточность питания выражается умеренно, если сравнивать только с результатами соблюдения диетических рекомендаций и мониторингом [7].



Применение смесей у взрослых с МВ не было должным образом изучено. Таким образом, ограниченные данные из Кокрановского обзора следует интерпретировать очень осторожно, не делая вывод о том, что такие добавки будут бесполезны для всех пациентов. В клинической практике краткосрочный прием смесей, выписанных пациенту по индивидуальному рецепту, показал увеличение потребления калорий и набор веса у истощенных пациентов [163, 177, 178]. Более того, смеси также могут применяться для улучшения обеспечения отдельными нутриентами, например, НЖК [163, 179, 180].

Для доказательства того, что смеси обеспечивают дополнительное питание, не заменяя при этом приемы пищи, очень важно обращать внимание на количество и режим их приема. В настоящее время доступна широкая линейка форм и вкусов таких смесей, что повышает для пациента вероятность найти препарат, отвечающий личным предпочтениям и не надоедающий в долгосрочной перспективе.

**Рекомендации: смеси для дополнительного перорального питания**

- Мы рекомендуем врачам назначать смеси детям и взрослым, которые не могут достичь оптимального уровня роста и нутритивного статуса за счет только перорального потребления пищи и ЗТПФ. (Уровень доказательности: **низкий**).
- Мы рекомендуем врачам регулярно осматривать пациентов, принимающих смеси, и оценивать их состояние для того, чтобы определить, стоит ли им продолжать их принимать. (Уровень доказательности: **высокий**).

**4.1.4 Зондовое (энтеральное) питание**

Когда питание и прием дополнительных смесей перорально не могут поддерживать надлежащий нутритивный статус пациента, многие центры МВ прибегают к энтеральному питанию через зонд. По имеющимся данным, зондовое кормление способствует набору веса и улучшению нутритивного [165, 181-186] и респираторного [165, 181, 183, 184, 187] статусов. Несмотря на широкое применение энтерального питания через зонд у пациентов с МВ, эффективность этого метода на клинические резуль-

таты в рандомизированных контрольных исследованиях не оценивалась [165].

Способ введения, состав и режим зондового кормления определяются в соответствии с предпочтениями пациента и его клиническим статусом. Обычно для длительной нутритивной поддержки кормление через гастростому предпочтительнее, чем назогастральный зонд. Важно подробно рассказать о необходимости такого питания и его альтернативах для того, чтобы повысить шансы лечения на успех. Питание обычно вводится постепенно по мере переносимости в виде медленного (инфузионного) вливания на протяжении ночи или струйного (болюсного) вливания днем, или при помощи комбинации этих двух методов. При ночном питании возможно сохранить пациенту высококалорийную диету и в течение дня. Большинство пациентов хорошо переносят высококалорийные полимерные смеси (1,5-2 ккал/мл). Если такие смеси переносятся плохо, то питание элементарными или полуэлементарными смесями может оказаться предпочтительным. Полимерные смеси, также как и полуэлементарные, требуют назначения ЗТПФ у пациентов с тяжелой формой панкреатической недостаточности [97]; доза и режим приема ферментов для них рассчитываются специально. ЗТПФ обычно проводится в начале и в конце кормления, но в настоящее время разрабатываются новые устройства для ЗТПФ; при болюсном введении может потребоваться большая доза из-за увеличения скорости введения жиров. Пациентов необходимо наблюдать на предмет переносимости глюкозы; при проведении кормления может потребоваться небольшая доза инсулина [10].

**Рекомендации: энтеральное питание**

- Мы рекомендуем врачам применять энтеральное питание полимерными питательными смесями через зонд в тех случаях, когда дополнительное питание перорально не привело к желаемому увеличению роста и нутритивного статуса пациента. (Уровень доказательности: **высокий**)
- Мы рекомендуем определять способ введения питания, состав смеси и режим кормления на основе индивидуальных предпочтений и потребностей пациента. (Уровень доказанности: **низкий**)

**Таблица 13.** Питание истощенных пациентов с МВ: единые рекомендации [11,29,167].

Нутритивный статус и диетотерапия	Критическая точка для усиления нутритивной поддержки		
	Младенцы ≤ 2 лет	Дети 2-18 лет	Взрослые > 18 лет
Нормальный нутритивный статус: Профилактическая консультация по питанию	Вес и рост ≥ 50-го процентиля	ИМТп ≥ 50-го процентиля	ИМТ: 18,5-22 (для женщин); 18,5-23 (для мужчин) или Отсутствие потери веса

## Продолжение таблицы 13.

Специальная нутритивная поддержка при нарушении нутритивного статуса: <b>модификация диеты и/или дополнительное питание смесями</b>	Отсутствие прибавки в весе и отставание в росте: рост и вес от 10-го до 50-го процентиля	ИМТп 10-50-ый процентиль или Потеря веса за прошедшие 2-4 месяца, или Отсутствие прибавки в весе за прошедшие 2 месяца	ИМТ < 18,5 или Потеря веса на 5% за прошедшие 2 месяца
Постоянная недостаточность питания: <b>энтеральное питание через зонд</b>	Постоянное отсутствие прибавки в весе и отставание в росте < 10-го процентиля	Постоянно низкий ИМТп (<10-го процентиля) или Потеря веса на 2 пункта процентиля с момента прошлого визита и отставание в росте	Постоянно низкий ИМТ (< 18,5) или Стабильная потеря веса (> 5%) и отставание в росте

Сокращения: ИМТ (Индекс массы тела в кг/м<sup>2</sup>), ИМТп (процентиль индекса массы тела).

#### 4.1.5 Парентеральное питание

Парентеральное питание в плановом порядке не рекомендуется как метод нутритивной поддержки пациентам с МВ из-за риска осложнений, трудностей с его проведением и высокой стоимостью [10]. Парентеральное питание может быть необходимо в качестве краткосрочного вспомогательного средства после резекции кишечника у младенцев с мекониевым илеусом [10, 25], а также у детей и взрослых после серьезной операции на органах желудочно-кишечного тракта, когда энтеральное питание невозможно. Парентеральное питание может подойти очень ослабленным пациентам, которым предстоит трансплантация [11]. Но сначала должно быть рекомендовано энтеральное питание, чтобы снизить риск холестаза.

##### **Рекомендации: парентеральное питание**

- Мы рекомендуем применять парентеральное питание в качестве исключительной меры в случаях, когда энтеральное питание невозможно. (Уровень доказательности: **низкий**)

#### 4.2 Заболевания, ассоциированные с МВ и нутритивные последствия

##### 4.2.1 Гастро-интестинальные осложнения

Некоторые гастро-интестинальные осложнения при МВ, требуют особого внимания и диетотерапии. Это мекониевый илеус, синдром дистальной интестинальной обструкции, запоры, цирроз и портальная гипертензия, рецидивирующий панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сочетание с такими заболеваниями, как целиакия, непереносимость белка коровьего молока, непереносимость лактозы и воспалительные заболевания кишечника [11, 188, 189]. В этих случаях требуется дополнительное диагностическое обследование желудочно-кишечного тракта и персонализированная диетотерапия.

##### 4.2.2 Заболевания костей

Остеопения и остеопороз – наиболее распространенные заболевания среди подростков и взрослых с МВ [56]. Снижение минеральной плотности костной

ткани (МПКТ) и повышенный риск переломов больше всего беспокоят эту группу пациентов [56, 58, 190, 191]. Низкий уровень МПКТ может встречаться и у детей [192]. Это нарушение ассоциировано с пониженной работоспособностью [193], низкой жировой, но нормальной мышечной массой [194], тяжелой болезнью легких [56], недостатком НЖК [194, 195]. Терапия глюкокортикоидами – серьезный фактор риска для снижения костной массы [196, 197].

Основные показатели нутритивного риска – это низкий нутритивный статус, задержка полового созревания, недостаток витамина Д, кальция и витамина К [57, 70, 71, 198].

Как уже отмечалось в разделе 1, мы подчеркиваем важность регулярного наблюдения за состоянием костей с помощью денситометрии у всех пациентов с МВ, начиная с 8-10 лет. У пациентов моложе 20 лет, чей рост на 1 стандартное отклонение ниже, чем у здоровых людей их возраста и пола, Z-критерий МПКТ должен быть скорректирован в соответствии с их ростом во избежание гипердиагностики дефицита МПКТ людям с низким ростом [71].

Мы рекомендуем лечение обеспечением надлежащей нормы кальция, витамина Д и витамина К [71, 90]. Дополнительная терапия для восполнения кальция, витамина Д и витамина К обсуждалась ранее в разделе 2. В разделе 4 мы обсудим возможность применения бисфосфонатов для лечения остеопороза.

Мы предлагаем людям с МВ регулярно делать упражнения с весовой нагрузкой, так как физическая активность напрямую соотносится с повышением МПКТ [90, 197]. Детям и подросткам следует выполнять такие упражнения (уделяя большое внимание упражнениям с весовой нагрузкой) в течение 20-30 минут 3 раза в неделю в дополнение к их обычным занятиям спортом [71]. Взрослые также должны выполнять регулярно упражнения с весовой нагрузкой и на сопротивление [71].

##### **Рекомендации: заболевание костей**

- Пациентам с МВ, страдающим от остеопении или остеопороза, мы рекомендуем диетотера-

пию для набора нормального веса и роста у детей и оптимальной массы у взрослых, которая включает употребление продуктов, богатых кальцием и жирными кислотами. Возможно дополнительно потребуется принимать дополнительно кальций, витамин Д и витамин К. (Уровень доказательности: **умеренный**)

- Мы рекомендуем людям с МВ регулярно заниматься физическими упражнениями с весовой нагрузкой. (Уровень доказательности: **низкий**)
- Мы рекомендуем проводить оценку здоровья костей (денситометрию) всем пациентам  $\geq 8$  лет каждые 1-5 лет в зависимости от возраста, результатов предыдущего обследования и наличия факторов риска. (Уровень доказательности: **низкий**)

#### 4.2.3 Сахарный диабет ассоциированный с МВ

При МВ эндокринная часть поджелудочной железы со временем повреждается, особенно  $\beta$ -клетки, которые производят инсулин; у многих пациентов с МВ возможно развитие МВ-ассоциированного сахарного диабета, (МВСД, CFRD), из-за недостатка инсулина [53]. Риск возникновения такого осложнения увеличивается с возрастом, поэтому оно наблюдается у более чем половины всех пациентов старше 40 лет [199]. Повышенный уровень глюкозы в крови стимулирует микробную колонизацию в легких [53]. В результате МВСД отрицательно воздействует на функцию легких и увеличивает риск смертности. По этим причинам мы рекомендуем ежегодное обследование пациентов с МВ  $\geq 10$  лет на толерантность к глюкозе. Во время 2-часового орального глюкозо-толерантного теста при финальном уровне глюкозы в плазме  $\geq 200$  мг/дл ( $>11,1$  ммоль/л) ставится диагноз диабет. Если глюкоза в плазме поднимается  $\geq 200$  мг/дл за 1 час, но за 2 часа нормализуется, то выносят заключение о нарушенной толерантности к глюкозе, которая свидетельствует о высоком риске развития диабета в будущем [200].

Мы рекомендуем людям, ухаживающим за пациентами с МВ и диабетом, обратить внимание на многочисленные вопросы по питанию, связанные с достаточным потреблением калорий, контролем за уровнем глюкозы в крови и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так Американская диабетическая ассоциация, Фонд МВ и Общество педиатров-эндокринологов рекомендуют увеличение потребления калорий выше стандартной нормы (в 1,2-1,5 раза больше, чем стандартные показатели для этой возрастной группы с учетом индивидуальных особенностей набора веса и ИМТ); индивидуально подобранную норму углеводов и наблюдение за уров-

нем глюкозы в крови, ограниченное использование искусственных подсластителей из-за необходимости употребления достаточного количества калорий; повышенное употребление белка; диету с высоким содержанием жиров для восполнения дефицита НЖК и поддержания веса [201].

Лечение МВСД также включает обучение самостоятельному уходу при диабете, инсулинотерапию и аэробную нагрузку [201]. Есть очень ограниченные данные об использовании пероральных гипогликемических агентов при МВСД, поэтому мы предлагаем инсулинотерапию в качестве предпочтительного метода лечения [32]. При лечении МВЗСД рекомендуется применять болюсную схему приема инсулина. Пациентам нужно научиться устанавливать дозу инсулина в соответствии с содержанием углеводов в их пище.

Инкретины или инкретин-миметические агенты могут играть важную роль в будущем, но пока требуется провести дополнительные исследования, чтобы вынести доказательные рекомендации [36]. Есть данные, согласно которым пациенты с МВ, страдающие от панкреатической недостаточности, находятся в зоне риска по развитию дислипидемии [142]; это говорит о том, что традиционная сосредоточенность на диете с высоким содержанием углеводов и жиров для пациентов с МВ должна быть отрегулирована таким образом, чтобы они жили дольше и ориентирована на качество употребляемых жиров, а не на их количество.

Пациентам с МВЗСД полезно проходить регулярное обследование у врачей, специализирующихся в области диабета и МВ [32].

#### **Рекомендации: диабет, ассоциированный с МВ**

- Мы рекомендуем ежегодное обследование всех пациентов  $\geq 10$  лет на толерантность к глюкозе.
- Всем пациентам, которым диагностирован диабет, ассоциированный с МВ или нарушение толерантности к глюкозе, мы советуем пройти обучение по самопомощи при этих патологиях, выполнять умеренную аэробную нагрузку и при необходимости вводить инсулин.
- На основании опубликованных рекомендаций по диетотерапии при МВСД мы рекомендуем ухаживающим за пациентами с МВ людям обратить внимание на многочисленные проблемы питания, связанные с достаточным потреблением калорий, контролем за уровнем глюкозы в крови и возможным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Мы рекомендуем пациентам с МВСД проходить регулярное обследование у врачей, специализирующихся в области диабета и МВ. (Уровень доказательности: **низкий**)

#### 4.2.4 Заболевания печени

У приблизительно 5-10% пациентов с МВ в первое десятилетие жизни развивается мультилобулярный цирроз [202]. У многих пациентов с МВ позднее проявляются признаки портальной гипертензии в сочетании с такими осложнениями, как варикозное кровотечение. Мы предлагаем употреблять дополнительно НЖК и жирорастворимые витамины, так как в большинстве случаев имеется связь между заболеванием печени и жировым гепатозом [54, 203].

Дети старшего возраста и взрослые с МВ могут развить печеночную недостаточность. Нарушение функции печени связано с ухудшением работы легких. Трансплантация печени является вариантом лечения, которое может улучшить нутритивный статус пациента [37, 204].

##### **Рекомендации: заболевание печени**

- Мы рекомендуем пациентам с МВ дополнительно принимать НЖК и жирорастворимые витамины при заболевании печени и жировом гепатозе. (Уровень доказательности: **умеренный**)

## 5. СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПИТАНИЕМ

В этом разделе мы рассмотрим известные на данный момент способы лечения нарушений, связанные с питанием, у пациентов с МВ, т.е. изучим исследования по добавлению в пищу некоторых жирных кислот, применению анти-остеопорозных и анаболических медикаментов и использованию пробиотиков. Мы обращаемся к исследователям с просьбой разработать и провести исследования этих и других новых способов лечения нутритивных нарушений при МВ.

Мы не делаем конкретных рекомендаций пациентам с МВ по вводу в рацион некоторых жирных кислот или по лечению осложнений антиостеопорозными или противовоспалительными агентами, анаболическими препаратами и пробиотиками, так как данных недостаточно, и соотношение рисков к пользе может быть очень высоким.

### 5.1 Незаменимые жирные кислоты

Как известно, для человека являются незаменимыми 2 жирные кислоты: альфа-линоленовая (АЛК, омега-3) и линолевая (ЛК, омега-6). Некоторые другие жирные кислоты классифицируются как условно незаменимые, т.е. они становятся незаменимыми при ряде нарушений развития или заболеваний, например, докозагексаеновая (ДГК, омега-3 жирная кислота) и арахидоновая (АК, омега-6 жирная кислота).

За более чем 50 лет появились данные об измене-

нии профиля жирных кислот у младенцев и детей с МВ [162, 205-210]. Механизмы, которые лежат в основе таких атипичных профилей жирных кислот, остаются недостаточно изученными [162, 164, 214, 215]. Связующее звено между патологическим уровнем жирных кислот и недостатком мембранного белка CFTR не выявлено [26, 206, 211].

У младенцев и детей с МВ низкие уровни НЖК не обязательно сопровождаются обычными клиническими проявлениями, например, дерматитом и трудностями при обучении. Но, по имеющимся данным, низкий уровень ЛК соотносится с неудовлетворительным легочным статусом и нарушениями роста у младенцев и детей [162, 164, 214, 215], в то время как низкий уровень ДГК и высокий уровень АК (т.е. высокий коэффициент соотношения АК к ДГК) связывают с нарушением минеральной плотности костей у детей и молодых людей с МВ [194, 195]. Измененные уровни НЖК ассоциируются с ухудшением функции почек, печени и иммунной системы [162, 211, 212, 216, 217]. На основе современных данных, недостаток НЖК можно определить, измерив уровень линолевой кислоты или коэффициент триен:тетраен (Т3:Т4) [162, 210].

Результаты небольшого количества исследований предполагают, что достаточное употребление с пищей НЖК может улучшить функцию легких [55, 180, 210, 214, 218, 219]. Помимо этого, регулярный прием омега-3 может обеспечить пациентам с МВ противовоспалительный эффект с относительно небольшими побочными действиями [180, 216, 219, 220].

До сих пор данных по этому вопросу недостаточно, поэтому мы не можем вынести конкретные практические рекомендации относительно введения в рацион жирных кислот для улучшения функции легких или противовоспалительного действия у детей и взрослых с МВ. Полученные предварительные результаты должны быть подтверждены и дополнены во время надлежащим образом разработанных проспективных исследований.

### 5.2 Анти-остеопорозные агенты

Лечение при помощи бисфосфонатных агентов увеличивает минеральную плотность костной ткани и снижает риск новых переломов у женщин в постклимактерический период, а также у людей, принимающих длительное время оральные кортикостероиды. Так как потеря прочности костей – очень распространенная проблема у детей старшего возраста и взрослых с МВ, то важно определить, насколько полезной может быть бисфосфонатная терапия у таких пациентов.

Клинические исследования изучали воздействие

бисфосфонатной терапии на детей и взрослых с МВ. Мета-анализ 6 исследований по бисфосфонатной терапии у взрослых с МВ показал значительное увеличение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и бедренных костей через 6, 12 и 24 месяца лечения (в сравнении с контрольной группой пациентов, не проходивших такое лечение) [4]. Однако анализ не обнаружил влияния этой терапии на частоту переломов и смертность, возможно, потому, что исследуемая выборка была очень небольшой [4]. Результаты недавнего проспективного рандомизированного контролируемого исследования показали безопасность и эффективность бисфосфоната алендроната с в отношении увеличения плотности костной ткани у детей, подростков и молодых людей с МВ; такие результаты говорят о возможном применении бисфосфонатной терапии для профилактики потери костной ткани у юных пациентов с МВ [222].

Потеря прочности костей, приводящая к их ломкости, имеет ярко выраженный отрицательный эффект на качество жизни; низкую минеральную плотность костной ткани можно без труда установить при помощи денситометрии [223]. Поэтому бисфосфонатная терапия представляется очень важным практическим способом лечения пациентов с МВ, страдающим от низкой плотности костной ткани. Однако отмечается, что пациенты, проходящие такое лечение, испытывают боль в костях и симптомы, похожие на гриппоподобные [4]. Европейские директивы по МВ рекомендуют проводить бисфосфонатную терапию детям и взрослым, у которых Z-критерий плотности костей ниже -2; а также взрослым, у которых на периодической денситометрии отмечается потеря костной ткани >4% в год и пациентам, в анамнезе у которых значатся переломы конечностей или малотравматичный перелом позвоночника [71]. Из-за сомнений по безопасности использования бисфосфонатной терапии в долгосрочном периоде ее применение у детей остается спорным [224].

Хотя на данный момент мы не можем дать четких рекомендаций относительно применения бисфосфонатной терапии у пациентов с МВ, страдающим от низкой минеральной плотности костей или находящимся в зоне такого риска, мы признаем, что для некоторых пациентов она может быть полезной.

**Рекомендации: антиостеопорозные агенты**

- Мы рекомендуем врачам оценить пользу и риски при вынесении решения об использовании бисфосфонатов у пациентов с МВ для профилактики или лечения низкой минеральной плотности костной ткани. (Уровень доказательности: **умеренный**)

### 5.3 Гормон роста

Многие пациенты с МВ не достигают нормально-го линейного роста или расчетного роста взрослого человека [225], плохо набирают вес и имеют низкую мышечную массу [226]. Поэтому такие анаболические агенты, как гормон роста (ГР) могут играть важную роль в лечении МВ [2, 227, 228].

Как сообщается в систематическом обзоре, включающем 10 контролируемых испытаний и 8 обсервационных исследований, применяемый ГР улучшил функцию легких и параметры роста у пациентов [227]. Результаты показали, что рекомбинантный ГР человека улучшил практически все промежуточные показатели функции легких, роста и веса у детей и подростков с МВ; ГР также оказал положительное воздействие на содержание минералов в костной ткани [227]. Помимо этого, недавно проведенное исследование (многоцентровое, рандомизированное, контролируемое) оценивало 12-месячное лечение пациентов с замедленными темпами роста и отставанием костного возраста при помощи ГР; результаты показали положительное влияние ГР на улучшение роста и увеличение объема легких [228]. Положительное воздействие ГР на клинический исход лечения в долгосрочной перспективе (влияние на качество жизни или смертность) не было представлено [229].

### 5.4 Стимуляторы аппетита

Так как пациенты с МВ и их семьи беспокоятся о плохом аппетите, то можно использовать стимуляторы аппетита, чтобы помочь больным увеличить количество съедаемой пищи и тем самым способствовать набору веса и улучшению общего состояния здоровья. Хотя такие стимуляторы и несут в себе потенциальную пользу для пациента, остаются сомнения относительно наличия у них побочных эффектов. Недавний метаанализ 3 исследований показал эффективность и безопасность ряда стимуляторов аппетита [2]; этот анализ включал 2 исследования [230, 231] мегестрола ацетата и исследование ципрогептадина гидрохлорида [232]. За короткий срок (6 месяцев) стимуляторы аппетита улучшили вес (или Z-критерий веса) и аппетит у детей и взрослых с МВ; разницы в действии ципрогептадина гидрохлорида и мегестрола ацетата не было выявлено; о побочных эффектах поступило недостаточно информации, чтобы определить силу их воздействия. После этого было опубликовано еще одно исследование ципрогептадина, и его результаты показали клинически значимый эффект на соотношение вес/возраст (Z-критерий) и ИМТ/возраст (Z-критерий) [233].

В совокупности все эти исследования были не-

большими, поэтому они имеют умеренный уровень доказательности. В связи с этим мы не можем предложить обоснованную рекомендацию по использованию стимуляторов аппетита у пациентов с МВ [11].

### 5.5 Пробиотики

Для МВ характерны рецидивирующее воспаление легких и инфекции, которые начинаются в раннем детстве и могут привести к осложнениям и смертности по причине дыхательной недостаточности. Пробиотики – это живые бактерии для перорального приема, которые используются для лечения острого гастроэнтерита у детей [234-235]. Применение пробиотиков у пациентов с МВ продолжает изучаться. В экспериментальных исследованиях лечение *Lactobacillus GG* снизило уровень маркеров воспаления [236], уменьшило количество рецидивов легочной болезни и сократило частоту госпитализаций [237, 238]. Эти экспериментальные исследования были небольшими по числу участников, поэтому мы пока не можем предоставить обоснованную рекомендацию. Однако, использование пробиотиков для профилактики и лечения воспаления легких у пациентов с МВ – это перспективная область для дальнейшего изучения.

## 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие и клонирование гена CFTR 25 лет назад привели к установлению структуры и функции канала-переносчика для ионов хлора белка CFTR [239, 240]. В результате лучшего понимания молекулярных механизмов CFTR и типичного прогрессирующе-

ния болезни разрабатываются новые таргетные пути лечения. Современная терапия МВ различными способами занимается лечением респираторных инфекций, воспалений и очищением от слизи. Разрабатывая настоящие рекомендации по диетотерапии, мы подчеркнули важность питания наравне с другими вариантами лечения для увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества у детей и взрослых с МВ.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Систематический обзор и оценка данных были выполнены проф. Леонардом Лейбовичи и д-ром Вередом Зарезки из медицинского центра им. Рабина, больницы Бейлинсон и медицинский факультет им. Саклера Тель-Авивского университета, (Рамат-Авив, Израиль). ECFS выражает свою признательность за вклад в работу д-ру Анне Мунк из центра МВ больницы Робера Дебре (Париж, Франция).

Работа была выполнена при финансовой поддержке Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма ESPEN.

Эксперты по МВ выражают особую благодарность Сесилии Хофманн, PhD, за огромную помощь в подборе медицинской литературы и издании рекомендаций на английском языке.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Bonifant CM, Shevill E, Chang AB. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD006751.
- [2] Chinuck R, Dewar J, Baldwin DR, Hendron E. Appetite stimulants for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD008190.
- [3] Ciofu O, Lykkesfeldt J. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD007020.
- [4] Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD002010.
- [5] Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007298.
- [6] Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD009422.
- [7] Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000406.
- [8] Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD008227.
- [9] Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246–59.
- [10] Cystic Fibrosis Trust. Nutritional management of cystic fibrosis. Bromley, UK: Cystic Fibrosis Trust; 2002.
- [11] Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51–75.
- [12] Preiser JC, Schneider SM. ESPEN disease-specific guideline framework. *Clin Nutr* 2011;30:549–52.
- [13] Petrie G, Barnwell E, Grimshaw J, on behalf of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Clinical guidelines: criteria for appraisal for national use. Edinburgh: Royal College of Physicians; 1995.
- [14] Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management, operative or medical procedures and trauma Rockville, MD, USA. 1992. p. 92–0032.
- [15] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- [16] Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7(Suppl. 1):S2–32.
- [17] Smith C, Winn A, Seddon P, Ranganathan S. A fat lot of good: balance and trends in fat intake in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012;11:154–7.
- [18] Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract* 2013;28:676–83.
- [19] FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;122:1–9.
- [20] Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolta L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007;6:57–65.
- [21] Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros* 2008;7:450–3.
- [22] Cohen-Cymberek M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1463–71.
- [23] Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis* 2014;46:865–74.
- [24] Engelen MP, Com G, Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:515–20.
- [25] Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:151–61.
- [26] Strandvik B. Fatty acid metabolism in cystic fibrosis. *Prostagl Leukot Essent Fat Acids* 2010;83:121–9.
- [27] Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better? *Eur J Clin Nutr* 2013;67:558–64.
- [28] Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583–91.
- [29] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832–9.
- [30] McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, Macek Jr M, Mehta A, et al. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet* 2010;375:1007–13.
- [31] Maqbool A, Schall JI, Gallagher PR, Zemel BS, Strandvik B, Stallings VA. Relation between dietary fat intake type and serum fatty acid status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55: 605–11.
- [32] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A,

- Flume P, et al. European cystic fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13(Suppl. 1):S23–42.
- [33] Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherhood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013;97:872–7.
- [34] Zolin A, McKone E, van Rens J, Fox A, Iansa P, Prefitsi A, et al. ECFSPR annual report 2010. Karup, Denmark: European Cystic Fibrosis Society; 2014.
- [35] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2011 annual data report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2011.
- [36] Perano S, Rayner CK, Couper J, Martin J, Horowitz M. Cystic fibrosis related diabetes—a new perspective on the optimal management of postprandial glycemia. *J Diabetes Complicat* 2014;28:904–11.
- [37] Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2):S29–36.
- [38] Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:531–46.
- [39] Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987;111:496–500.
- [40] Castro M, Diamanti A, Gambarara M, Bella S, Lucidi V, Papadatou B, et al. Resting energy expenditure in young patients with cystic fibrosis receiving antibiotic therapy for acute respiratory exacerbations. *Clin Nutr* 2002;21: 141–4.
- [41] Mc Closkey M, Redmond AO, McCabe C, Pyper S, Westerterp KR, Elborn SJ. Energy balance in cystic fibrosis when stable and during a respiratory exacerbation. *Clin Nutr* 2004;23:1405–12.
- [42] Elborn JS. How can we prevent multisystem complications of cystic fibrosis? *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:303–11.
- [43] Morton AM. Symposium 6: young people, artificial nutrition and transitional care. The nutritional challenges of the young adult with cystic fibrosis: transition. *Proc Nutr Soc* 2009;68:430–40.
- [44] Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS, G.. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012;11:461–79.
- [45] Greer R, Shepherd R, Cleghorn G, Bowling FG, Holt T. Evaluation of growth and changes in body composition following neonatal diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:52–8.
- [46] Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142:624–30.
- [47] Kosciak RL, Farrell PM, Kosorok MR, Zaremba KM, Laxova A, Lai HC, et al. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics* 2004;113:1549–58.
- [48] Vieni G, Faraci S, Collura M, Lombardo M, Traverso G, Cristadoro S, et al. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2013;32:382–5.
- [49] Shoff SM, Tluczek A, Laxova A, Farrell PM, Lai HJ. Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9–19 years. *J Cyst Fibros* 2013;12:746–53.
- [50] Alicandro G, Frova L, Di Fraia G, Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J Cyst Fibros* 2015;14:267–74.
- [51] Alicandro G, Battezzati PM, Battezzati A, Speziali C, Claut L, Motta V, et al. Insulin secretion, nutritional status and respiratory function in cystic fibrosis patients with normal glucose tolerance. *Clin Nutr* 2012;31:118–23.
- [52] Lang S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992;151:684–7.
- [53] Waugh N, Royle P, Craigie I, Ho V, Pandit L, Ewings P, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess* 2012;16. iii–iv, 1–179.
- [54] Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1151–8.
- [55] Peretti N, Marcil V, Drouin E, Levy E. Mechanisms of lipid malabsorption in Cystic Fibrosis: the impact of essential fatty acids deficiency. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:11.
- [56] Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000;55:798–804.
- [57] Legroux-Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Jt Bone Spine* 2012;79:73–7.
- [58] Javier RM, Jacquot J. Bone disease in cystic fibrosis: what's new? *Jt Bone Spine* 2011;78:445–50.
- [59] Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, Farrell PM. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus:



- a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000;105:53–61.
- [60] Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2013;162. 530–535 e531.
- [61] Giglio L, Candusso M, D’Orazio C, Mastella G, Faraguna D. Failure to thrive: the earliest feature of cystic fibrosis in infants diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr* 1997;86:1162–5.
- [62] Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S73–93.
- [63] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW, European Cystic Fibrosis Society NSWG. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010;9:323–9.
- [64] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. The WHO child growth standards. 2006. <http://www.who.int/childgrowth/en/>.
- [65] Cystic Fibrosis Trust. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. Bromley, UK: Cystic Fibrosis Trust; December 2011.
- [66] Sathe MN, Patel AS. Update in pediatrics: focus on fat-soluble vitamins. *Nutr Clin Pract* 2010;25:340–6.
- [67] Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. *Clin Chim Acta* 2005;353:13–29.
- [68] Alicandro G, Bisogno A, Battezzati A, Bianchi ML, Corti F, Colombo C. Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13:328–34.
- [69] Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:495–500.
- [70] Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888–96.
- [71] Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2):S16–23.
- [72] DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973;288:813–5.
- [73] Ledder O, Haller W, Couper RT, Lewindon P, Oliver M. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: Hepatobiliary and pancreatic manifestations. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1954–62.
- [74] McArdle JR. Pregnancy in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2011;32.111–120, ix.
- [75] Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA. Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155: S94–105.
- [76] Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, Faelli N, Russo MC, Ghisleni D, et al. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. *Acta Paediatr* 2007;96:1228–32.
- [77] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus C. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4: 7–26.
- [78] Hammons AJ, Fiese B. Mealtime interactions in families of a child with cystic fibrosis: a meta-analysis. *J Cyst Fibros* 2010;9:377–84.
- [79] Crist W, McDonnell P, Beck M, Gillespie CT, Barrett P, Mathews J. Behavior at mealtimes and the young child with cystic fibrosis. *J Dev Behav Pediatr* 1994;15:157–61.
- [80] Duff AJ, Wolfe SP, Dickson C, Conway SP, Brownlee KG. Feeding behavior problems in children with cystic fibrosis in the UK: prevalence and comparison with healthy controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:443–7.
- [81] Stark LJ, Jelalian E, Powers SW, Mulvihill MM, Opiari LC, Bowen A, et al. Parent and child mealtime behavior in families of children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000;136:195–200.
- [82] EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for energy. *EFSA J* 2013;11. 3005, 112pp.
- [83] Matel JL. Nutritional management of cystic fibrosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:60S–7S.
- [84] Woestenenk JW, Castelijns SJ, van der Ent CK, Houwen RH. Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2014;33:528–32.
- [85] Arvanitakis SN, Lobeck CC. Metabolic alkalosis and salt depletion in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1973;82:535–6.
- [86] Coates AJ, Crofton PM, Marshall T. Evaluation of salt supplementation in CF infants. *J Cyst Fibros* 2009;8:382–5.
- [87] Ozcelik U, Gocmen A, Kiper N, Coskun T, Yilmaz

- E, Ozguc M. Sodium chloride deficiency in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 1994;153:829–31.
- [88] Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC Text with EEA relevance. *Off J Eur Union* 2006. L 401/1.
- [89] Meuller D. Medical nutrition therapy for pulmonary disease. In: Mahan L, Escott-Stump S, Raymond J, editors. *Krause's food and the nutrition care process*. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 2012. p. 782–98.
- [90] Cystic Fibrosis Trust. Bone Mineralisation Working Group, Bone mineralisation in cystic fibrosis. Bromley, UK: Cystic Fibrosis Trust; 2007.
- [91] Schulze KJ, O'Brien K O, Germain-Lee EL, Baer DJ, Leonard AL, Rosenstein BJ. Endogenous fecal losses of calcium compromise calcium balance in pancreatic-insufficient girls with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;143:765–71.
- [92] EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies). Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSAJ*2015;13(5): 4101–83. doi:10.2903/j.efs.2015.4101.
- [93] Cheng S, Lyytikainen A, Kroger H, Lamberg-Allardt C, Alen M, Koistinen A, et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls: a 2-y randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1115–26. quiz 1147–1118.
- [94] Uijtershout L, Nuijsink M, Hendriks D, Vos R, Brus F. Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:458–62.
- [95] Gifford AH, Miller SD, Jackson BP, Hampton TH, O'Toole GA, Stanton BA, et al. Iron and CF-related anemia: expanding clinical and biochemical relationships. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:160–5.
- [96] von Drygalski A, Biller J. Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. *Nutr Clin Pract* 2008;23:557–63.
- [97] Berry AJ. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency. *Nutr Clin Pract* 2014;29:312–21.
- [98] Uijtershout L, Swinkels DW, Akkermans MD, Zandstra T, Nuijsink M, Hendriks D, et al. The value of soluble transferrin receptor and hepcidin in the assessment of iron status in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13:639–44.
- [99] Fischer R, Simmerlein R, Huber RM, Schiffel H, Lang SM. Lung disease severity, chronic inflammation, iron deficiency, and erythropoietin response in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:1193–7.
- [100] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352: 1011–23.
- [101] Akanli L, Lowenthal DB, Gjonaj S, Dozor AJ. Plasma and red blood cell zinc in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:2–7.
- [102] Maqbool A, Schall JI, Zemel BS, Garcia-Espana JF, Stallings VA. Plasma zinc and growth status in pre-adolescent children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:95–101.
- [103] Neve J, Van Geffel R, Hanocq M, Molle L. Plasma and erythrocyte zinc, copper and selenium in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:437–40.
- [104] Van Biervliet S, Van Biervliet J-P, Robberecht E, Taylor C. Importance of zinc in cystic fibrosis patients. *Curr Pediatr Rev* 2009;5:184–8.
- [105] Griese M, Kappler M, Eismann C, Ballmann M, Junge S, Rietschel E, et al. Inhalation treatment with glutathione in patients with cystic fibrosis. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:83–9.
- [106] Shamseer L, Adams D, Brown N, Johnson JA, Vohra S. Antioxidant micronutrients for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007020.
- [107] Winklhofer-Roob BM, Tiran B, Tuchschnid PE, van't Hof MA, Shmerling DH. Effects of pancreatic enzyme preparations on erythrocyte glutathione peroxidase activities and plasma selenium concentrations in cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med* 1998;25:242–9.
- [108] Gallagher M. Intake: the nutrients and their metabolism. In: Mahan L, Escott-Stump S, Raymond J, editors. *Krause's food and the nutrition care process*. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 2012. p. 32–128.
- [109] Dorlochter L, Aksnes L, Fluge G. Faecal elastase-1 and fat-soluble vitamin profiles in patients with cystic fibrosis in Western Norway. *Eur J Nutr* 2002;41:148–52.
- [110] Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 2014;67:605–8.
- [111] Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:574–81.
- [112] Carr SB, Dinwiddie R. Annual review or continuous assessment? *J R Soc Med* 1996;89 (Suppl. 27):3–7.
- [113] Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr* 1999;135:601–10.

- [114] Brei C, Simon A, Krawinkel MB, Naehrlich L. Individualized vitamin A sup-plementation for patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2013;32:805–10.
- [115] Lancellotti L, D’Orazio C, Mastella G, Mazzi G, Lippi U. Deficiency of vitamins E and A in cystic fibrosis is independent of pancreatic function and current enzyme and vitamin supplementation. *Eur J Pediatr* 1996;155:281–5.
- [116] Hakim F, Kerem E, Rivlin J, Bentur L, Stankiewicz H, Bdolach-Abram T, et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:347–53.
- [117] Cameron C, Lodes MW, Gershan WM. Facial nerve palsy associated with a low serum vitamin A level in an infant with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007;6:241–3.
- [118] Ansari EA, Sahni K, Etherington C, Morton A, Conway SP, Moya E, et al. Ocular signs and symptoms and vitamin A status in patients with cystic fibrosis treated with daily vitamin A supplements. *BrJ Ophthalmol* 1999;83:688–91.
- [119] Scientific Committee on Food. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. European Food Safety Authority; 2006.
- [120] Lindblad A, Diczfalusy U, Hultcrantz R, Thorell A, Strandvik B. Vitamin A concentration in the liver decreases with age in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:264–70.
- [121] Maqbool A, Graham-Maar RC, Schall JI, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin A intake and elevated serum retinol levels in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:137–41.
- [122] Rust P, Eichler I, Renner S, Elmadfa I. Long-term oral beta-carotene supplementation in patients with cystic fibrosis - effects on antioxidative status and pulmonary function. *Ann Nutr Metab* 2000;44:30–7.
- [123] Shenkin A. Physiological function and deficiency states of vitamins. In: Sobotka L, editor. *Basics in clinical nutrition*. 4th ed. Prague: Galen; 2011. p. 145–53.
- [124] Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, Zemel BS, Stallings VA. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2006;84:174–82.
- [125] Myhre AM, Carlsen MH, Bohn SK, Wold HL, Laake P, Blomhoff R. Water-miscible, emulsified, and solid forms of retinol supplements are more toxic than oil-based preparations. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1152–9.
- [126] IOM (Institute of Medicine). *Dietary reference intakes: vitamin A, K, iron, zinc, and other elements*. Washington, DC: National Academies Press; 2001. p. 773.
- [127] Smets KJ, Barlow T, Vanhaesebrouck P. Maternal vitamin A deficiency and neonatal microphthalmia: complications of biliopancreatic diversion? *Eur J Pediatr* 2006;165:502–4.
- [128] Green D, Carson K, Leonard A, Davis JE, Rosenstein B, Zeitlin P, et al. Current treatment recommendations for correcting vitamin D deficiency in pediatric patients with cystic fibrosis are inadequate. *J Pediatr* 2008;153:554–9.
- [129] Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin d deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol* 2010;2010:218691.
- [130] Robberecht E, Vandewalle S, Wehlou C, Kaufman JM, De Schepper J. Sunlight is an important determinant of vitamin D serum concentrations in cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:574–9.
- [131] Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1082–93.
- [132] EFSA panel on dietetic products nutrition and allergies. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J* 2012;10. 2813, 45pp.
- [133] Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:692–701.
- [134] IOM (Institute of Medicine). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2011.
- [135] Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357–64.
- [136] Shepherd D, Belessis Y, Katz T, Morton J, Field P, Jaffe A. Single high-dose oral vitamin D(3) (stoss) therapy – a solution to vitamin D deficiency in children with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros* 2013;12:177–82.
- [137] Mailhot G. Vitamin D bioavailability in cystic fibrosis: a cause for concern? *Nutr Rev* 2012;70:280–93.
- [138] Lagrange-Puget M, Durieu I, Ecochard R, Abbas-Chorfa F, Draï J, Steghens JP, et al. Longitudinal study of oxidative status in 312 cystic fibrosis patients in stable state and during bronchial exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 2004;38: 43–9.
- [139] Cantin AM, Bilodeau G, Ouellet C, Liao J, Hanra-

- han JW. Oxidant stress suppresses CFTR expression. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:C262–70.
- [140] Huang SH, Schall JI, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin E status in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr* 2006;148:556–9.
- [141] Winklhofer-Roob BM, van't HofMA, Shmerling DH. Long-term oral vitamin E supplementation in cystic fibrosis patients: RRR-alpha-tocopherol compared with all-rac-alpha-tocopheryl acetate preparations. *Am J Clin Nutr* 1996;63: 722–8.
- [142] Rhodes B, Nash EF, Tullis E, Pencharz PB, Brotherton M, Dupuis A, et al. Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010;9: 24–8.
- [143] Nast D, Paniagua C, Anderson P. Cystic fibrosis: a clinician's tool for management of care advancing into the adult population. *J Am Acad Nurse Pract* 2012;24:625–32.
- [144] Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:660–7.
- [145] Rashid M, Durie P, Andrew M, Kalnins D, Shin J, Corey M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1999;70:378–82.
- [146] Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, White H, Oldroyd B, Truscott JG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005;115:1325–31.
- [147] Drury D, Grey VL, Ferland G, Gundberg C, Lands LC. Efficacy of high dose phylloquinone in correcting vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:457–9.
- [148] Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008482.
- [149] Borowitz D, Konstan MW, O'Rourke A, Cohen M, Hendeles L, Murray FT. Coefficients of fat and nitrogen absorption in healthy subjects and individuals with cystic fibrosis. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2007;12:47–52.
- [150] Giuliano CA, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Pancreatic enzyme products: digesting the changes. *Ann Pharmacother* 2011;45:658–66.
- [151] Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:370–7.
- [152] Wier HA, Kuhn RJ. Pancreatic enzyme supplementation. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:541–4.
- [153] Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Galvez R, Boas SR, Blake KV, Nasr SZ, et al. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Cyst Fibros* 2009;8: 405–17.
- [154] Haupt ME, Kwasny MJ, Schechter MS, McColley SA. Pancreatic enzyme replacement therapy dosing and nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2014;164. 1110–1115 e1111.
- [155] Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:116–22.
- [156] Brady MS, Garson JL, Krug SK, Kaul A, Rickard KA, Caffrey HH, et al. An enteric-coated high-buffered pancrelipase reduces steatorrhea in patients with cystic fibrosis: a prospective, randomized study. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1181–6.
- [157] Colombo C, Fredella C, Russo MC, Faelli N, Motta V, Valmarana L, et al. Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. *Pancreas* 2009;38:693–9.
- [158] Kashirskaya NY, Kapranov NI, Sander-Struckmeier S, Kovalev V. Safety and efficacy of Creon(R) Micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;14:275–81.
- [159] Munck A, Duhamel JF, Lamireau T, Le Luyer B, Le Tallec C, Bellon G, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2009;8:14–8.
- [160] Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin Ther* 2010;32:89–103.
- [161] Graff GR, McNamara J, Royall J, Caras S, Forssmann K. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (CREON) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: an open-label, multicentre, single-treatment-arm study. *Clin Drug Investig* 2010;30:351–64.
- [162] Maqbool A, Schall JI, Garcia-Espana JF, Zemel BS, Strandvik B, Stallings VA. Serum linoleic acid status as a clinical indicator of essential fatty acid status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47: 635–44.
- [163] Steinkamp G, Demmelmair H, Ruhl-Bagheri I, von der Hardt H, Koletzko B. Energy supplements rich in linoleic acid improve body weight and essential

- fatty acid status of cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:418–23.
- [164] van Egmond AW, Kosorok MR, Kosciak R, Laxova A, Farrell PM. Effect of linoleic acid intake on growth of infants with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1996;63:746–52.
- [165] Conway S, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD001198.
- [166] Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jorgensen T, Wright CM. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population. *Arch Dis Child* 2007;92:109–14.
- [167] Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr* 2008;88:161–6.
- [168] Kindstedt-Arfwidson K, Strandvik B. Food intake in patients with cystic fibrosis on an ordinary diet. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;143:160–2.
- [169] Roulet M, Frascarolo P, Rappaz I, Pilet M. Essential fatty acid deficiency in well nourished young cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 1997;156: 952–6.
- [170] Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, Seifer R. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis. *J Pediatr* 1998;132:486–92.
- [171] Powers SW, Mitchell MJ, Patton SR, Byars KC, Jelalian E, Mulvihill MM, et al. Mealtime behaviors in families of infants and toddlers with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:175–82.
- [172] Stark LJ, Quittner AL, Powers SW, Oipari-Arrigan L, Bean JA, Duggan C, et al. Randomized clinical trial of behavioral intervention and nutrition education to improve caloric intake and weight in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:915–21.
- [173] Stark LJ, Oipari-Arrigan L, Quittner AL, Bean J, Powers SW. The effects of an intensive behavior and nutrition intervention compared to standard of care on weight outcomes in CF. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:31–5.
- [174] Abbott J, Morton AM, Musson H, Conway SP, Etherington C, Gee L, et al. Nutritional status, perceived body image and eating behaviours in adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2007;26:91–9.
- [175] Shearer JE, Bryon M. The nature and prevalence of eating disorders and eating disturbance in adolescents with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2004;97(Suppl. 44):36–42.
- [176] Gunnell S, Christensen NK, McDonald C, Jackson D. Attitudes toward percutaneous endoscopic gastrostomy placement in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:334–8.
- [177] Rettammel AL, Marcus MS, Farrell PM, Sondel SA, Kosciak RE, Mischler EH. Oral supplementation with a high-fat, high-energy product improves nutritional status and alters serum lipids in patients with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 1995;95:454–9.
- [178] Shepherd RW, Holt TL, Cleghorn G, Ward LC, Isles A, Francis P. Short-term nutritional supplementation during management of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: a controlled study, including effects of protein turnover. *Am J Clin Nutr* 1988;48:235–9.
- [179] Caramia G, Cocchi M, Gagliardini R, Malavolta M, Mozzon M, Frega NG. Fatty acids composition of plasma phospholipids and triglycerides in children with cystic fibrosis. The effect of dietary supplementation with an olive and soybean oils mixture. *Pediatr Med Chir* 2003;25:42–9.
- [180] Oliveira G, Oliveira C, Acosta E, Espildora F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Escobar E, et al. Fatty acid supplements improve respiratory, inflammatory and nutritional parameters in adults with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2010;46:70–7.
- [181] Best C, Brearley A, Gaillard P, Regelman W, Billings J, Dunitz J, et al. A prepost retrospective study of patients with cystic fibrosis and gastrostomy tubes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:453–8.
- [182] Bradley GM, Blackman SM, Watson CP, Doshi VK, Cutting GR. Genetic modifiers of nutritional status in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2012;96: 1299–308.
- [183] Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, Kerem E, Blau H, Barak A, et al. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:222–8.
- [184] Steinkamp G, von der Hardt H. Improvement of nutritional status and lung function after long-term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:244–9.
- [185] Truby H, Cowlishaw P, O’Neil C, Wainwright C. The long term efficacy of gastrostomy feeding in children with cystic fibrosis on anthropometric markers of nutritional status and pulmonary function. *Open Respir Med J* 2009;3:112–5.
- [186] Van Biervliet S, De Waele K, Van Winkel M, Robberecht E. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis: patient acceptance and effect of overnight tube feeding on nutritional status. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:241–4.
- [187] Walker SA, Gozal D. Pulmonary function correlates in the prediction of long-term weight gain in cystic fibrosis patients with gastrostomy tube feedings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:53–6.

- [188] Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multi-centre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:38–42.
- [189] Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl. 2):S24–8.
- [190] Haworth CS. Impact of cystic fibrosis on bone health. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:616–22.
- [191] Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, Greer RM, Wong JC, Batch J, et al. Controlled [216 longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:146–54.
- [192] Lucidi V, Bizzarri C, Alghisi F, Bella S, Russo B, Ubertini G, et al. Bone and body composition analyzed by Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) in clinical and nutritional evaluation of young patients with Cystic Fibrosis: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2009;9:61.
- [193] Gronowitz E, Pitkanen S, Kjellmer I, Heikinheimo M, Strandvik B. Association [218 between serum oncofetal antigens CA 19-9 and CA 125 and clinical status in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003;92:1267–71.
- [194] Gronowitz E, Lorentzon M, Ohlsson C, Mellstrom D, Strandvik B. Docosa-hexaenoic acid is associated with endosteal circumference in long bones in [219 young males with cystic fibrosis. *Br J Nutr* 2008;99:160–7.
- [195] Gronowitz E, Mellstrom D, Strandvik B. Serum phospholipid fatty acid pattern is associated with bone mineral density in children, but not adults, with cystic fibrosis. *Br J Nutr* 2006;95:1159–65.
- [196] Conway SP, Oldroyd B, Brownlee KG, Wolfe SP, Truscott JG. A cross-sectional study of bone mineral density in children and adolescents attending a Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2008;7:469–76.
- [197] Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellstrom D, Strandvik B. Decreased [221 bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003;92:688–93.
- [198] Fewtrell MS, Benden C, Williams JE, Chomtho S, Ginty F, Nigdikar SV, et al. Undercarboxylated osteocalcin and bone mass in 8-12 year old children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:307–12.
- [199] Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. [223 *Diabetes Care* 2009;32:1626–31.
- [200] Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis. [224 related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15 (Suppl. 20):65–76.
- [201] Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of [225 the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697–708.
- [202] Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002;36:1374–82.
- [203] Van Biervliet S, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Fatty acid composition of serum phospholipids in cystic fibrosis (CF) patients with or without CF related liver disease. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1751–5.
- [204] Colombo C, Costantini D, Rocchi A, Romano G, Rossi G, Bianchi ML, et al. Effects of liver transplantation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis. *Transpl Int* 2005;18:246–55.
- [205] Christophe A, Robberecht E. Current knowledge on fatty acids in cystic fibrosis. *Prostagl Leukot Essent Fat Acids* 1996;55:129–38.
- [206] Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, Shea JC, Ollero M, Hopper IK, et al. [230 Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med* 2004;350:560–9.
- [207] Strandvik B, Gronowitz E, Enlund F, Martinsson T, Wahlstrom J. Essential [231 fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;139:650–5.
- [208] Carlstedt-Duke J, Bronnegard M, Strandvik B. Pathological regulation of arachidonic acid release in cystic fibrosis: the putative basic defect. *Proc Natl [232 Acad Sci U. S. A* 1986;83:9202–6.
- [209] Kuo PT, Huang NN, Bassett DR. The fatty acid composition of the serum chylomicrons and adipose tissue of children with cystic fibrosis of the [233 pancreas. *J Pediatr* 1962;60:394–403.
- [210] Coste TC, Armand M, Lebacqz J, Lebecque P, Wallemacq P, Leal T. An overview of monitoring and supplementation of omega 3 fatty acids in cystic fibrosis. [234 *Clin Biochem* 2007;40:511–20.
- [211] Jorgensen MH, Ott P, Michaelsen KF, Porsgaard T, Jensen F, Lanng S. Long-chain PUFA in granulocytes, mononuclear cells, and RBC in patients with [236 cystic fibrosis: relation to liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:76–81.
- [212] Njoroge SW, Seegmiller AC, Katrangi W, Laposata

- M. Increased Delta5- and [237 Delta6-desaturase, cyclooxygenase-2, and lipoxygenase-5 expression and activity are associated with fatty acid and eicosanoid changes in cystic fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2011;1811:431–40.
- [213] Wouthuyzen-Bakker M, Bodewes FA, Verkade HJ. Persistent fat malabsorption in cystic fibrosis; lessons from patients and mice. *J Cyst Fibros* 2011;10:150–8.
- [214] Lloyd-Still JD, Bibus DM, Powers CA, Johnson SB, Holman RT. Essential fatty acid deficiency and predisposition to lung disease in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1996;85:1426–32.
- [215] Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczynski M, Przymalski J, Walczak M. Poly-unsaturated fatty acids in cystic fibrosis are related to nutrition and clinical expression of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:488–9. author reply 489.
- [216] Panchaud A, Sauty A, Kerns Y, Decosterd LA, Buclin T, Boulat O, et al. Biological effects of a dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in cystic fibrosis patients: a randomized, crossover placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2006;25:418–27.
- [217] Strandvik B, Berg U, Kallner A, Kusoffsky E. Effect on renal function of essential fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1989;115:242–50.
- [218] Alicandro G, Faelli N, Gagliardini R, Santini B, Magazzu G, Biffi A, et al. A randomized placebo-controlled study on high-dose oral algal docosahexaenoic acid supplementation in children with cystic fibrosis. *Prostagl Leukot Essent Fat Acids* 2013;88:163–9.
- [219] De Vizia B, Raia V, Spano C, Pavlidis C, Coruzzo A, Alessio M. Effect of an 8-month treatment with omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:52–7.
- [220] Keen C, Olin AC, Eriksson S, Ekman A, Lindblad A, Basu S, et al. Supplementation with fatty acids influences the airway nitric oxide and inflammatory markers in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:537–44.
- [221] Oliver C, Watson H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD002201.
- [222] Bianchi ML, Colombo C, Assael BM, Dubini A, Lombardo M, Quattrucci S, et al. Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate. *Lancet Respir Med* 2013;1:377–85.
- [223] Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:547–52.
- [224] Whyte MP, McAlister WH, Novack DV, Clements KL, Schoenecker PL, Wenkert D. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modeling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J Bone Min Res* 2008;23:1698–707.
- [225] Hardin DS. A review of the management of two common clinical problems found in patients with cystic fibrosis: cystic fibrosis-related diabetes and poor growth. *Horm Res* 2007;68(Suppl. 5):113–6.
- [226] Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Min Res* 2006;21:388–96.
- [227] Phung OJ, Coleman CI, Baker EL, Scholle JM, Grotto JE, Makanji SS, et al. Recombinant human growth hormone in the treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2010;126:e1211–26.
- [228] Stalvey MS, Anbar RD, Konstan MW, Jacobs JR, Bakker B, Lippe B, et al. A multi-center controlled trial of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:252–63.
- [229] Thaker V, Haagensen AL, Carter B, Fedorowicz Z, Houston BW. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD008901.
- [230] Marchand V, Baker SS, Stark TJ, Baker RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of megestrol acetate in malnourished children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:264–9.
- [231] Eubanks V, Koppersmith N, Wooldridge N, Clancy JP, Lyrene R, Arani RB, et al. Effects of megestrol acetate on weight gain, body composition, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002;140:439–44.
- [232] Homnick DN, Homnick BD, Reeves AJ, Marks JH, Pimentel RS, Bonnema SK. Cyproheptadine is an effective appetite stimulant in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:129–34.
- [233] Epifanio M, Marostica PC, Mattiello R, Feix L, Nejedlo R, Fischer GB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cyproheptadine for appetite stimulation in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:155–60.
- [234] Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect* 2014;44:1–8.
- [235] Chiu YH, Lin SL, Tsai JJ, Lin MY. Probiotic actions on diseases: implications for therapeutic treatments. *Food Funct* 2014;5:625–34.
- [236] Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, Polito G, Buccic

- grossi V, Formicola V, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:813–9.
- [237] Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, et al. Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Clin Nutr* 2007;26:322–8.
- [238] Weiss B, Bujanover Y, Yahav Y, Vilozni D, Fireman E, Efrati O. Probiotic supplementation affects pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:536–40.
- [239] Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073–80.
- [240] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066–73.