

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНСТВО  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПУЛЬМОНОЛОГИИ»  
(ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России)**

105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, тел. 465-52-64

---

**Наталья Анатольевна Крылова**

**Елена Львовна Амелина**

**Лаборатория муковисцидоза**

**НИИ Пульмонологии ФМБА России**

**Отчет о проведении научного исследования**

**«Нутритивная поддержка пациентов с муковисцидозом с оценкой клинической эффективности индивидуальной диетологической консультации, включения в основной пищевой рацион высококалорийных энергетических коктейлей и применения зондового питания».**

Муковисцидоз является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным летальным наследственным заболеванием. Примерно 1 из 25 европейцев является гетерозиготным носителем гена заболевания, частота клинически выраженного заболевания в России составляет примерно 1 случай на 9000 живых новорожденных. Причиной муковисцидоза являются мутации в одном гене 7-й хромосомы, который кодирует МВ-регулятор трансмембранной проводимости (МВТР), что приводит к нарушению эпителиального транспорта воды и ионов в респираторной, гастроинтестинальной, гепатобилиарной и репродуктивной системах, а так же потовых желез.

МВ характеризуется катаболической направленностью организма. Основными факторами, ведущими к энергетическим потерям, являются панкреатическая недостаточность и воспаление.

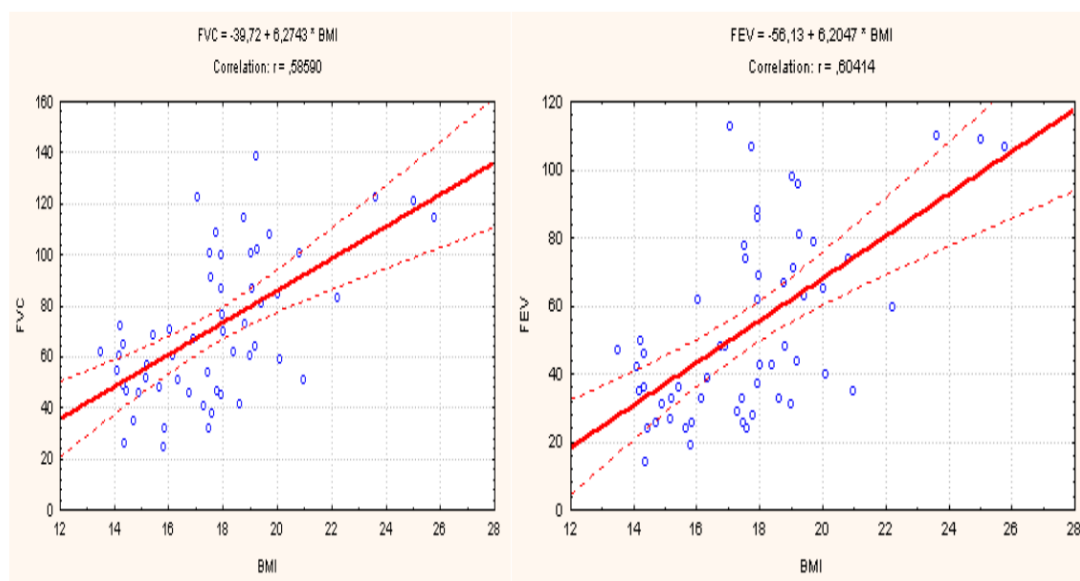
Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы встречается у 85 – 90% пациентов с муковисцидозом. Дефицит панкреатических ферментов (липаза, амилаза, трипсин), приводит к постоянным энергетическим потерям в связи с мальдигестией.

Отрицательный энергетический баланс связан также со снижением поступления энергии с пищей – практически у всех пациентов аппетит снижен. Снижение поступления твердой пищи в кишечник, системная АБ-терапия приводят к атрофии слизистой оболочки кишки, что нарушает всасывание основных нутриентов.

Хроническое воспаление связано с высокими энергетическими затратами. При обострениях респираторной патологии расход энергии в покое увеличивается.

Энергетические потери могут также усугубляться вследствие глюкозурии у пациентов с сопутствующим диабетом и потери протеинов при выделении большого кол-ва мокроты.

Дефицит массы тела является частым симптомом муковисцидоза. Состояние питания играет важную роль в поддержании легочной функции пациентов. Прогноз заболевания также в значительной мере зависит от показателей респираторной функции и массо-ростовых характеристик больных. Истощение является значимым предиктором выживаемости у пациентов с муковисцидозом. Недостаточность питания неблагоприятно сказывается на течении бронхо-легочного процесса. Недоедание приводит к ослаблению дыхательных мышц, нарушению репарации дыхательных путей, дисфункции иммунной системы. Пациенты с муковисцидозом в терминальном состоянии характеризуются тяжелым дефицитом питания. Снижение массы тела является одним из основных факторов риска летального исхода. Поэтому, контроль и коррекция нутритивного статуса (применение лечебного питания) является стандартом лечения пациентов с муковисцидозом.



## Корреляционная связь респираторной функции легких и нутритивного статуса (А.В. Черняк, НИИ пульмонологии, Москва)

До середины 80-х годов больным муковисцидозом рекомендовали диету с ограничением жиров в связи с риском мальдигестии. Канадские исследователи одни из первых применили при муковисцидозе диету богатую жирами на фоне приема синтетических панкреатических

ферментов, что привело к улучшению состояния питания и увеличило продолжительность жизни пациентов. В 1992 году в консенсусах по питанию при муковисцидозе (США, Канада) коррекция нутритивного статуса признана неотъемлемой частью междисциплинарного подхода к заболеванию. В настоящее время нет оснований считать дефицит массы тела и/или задержку роста неизбежными симптомами муковисцидоза.

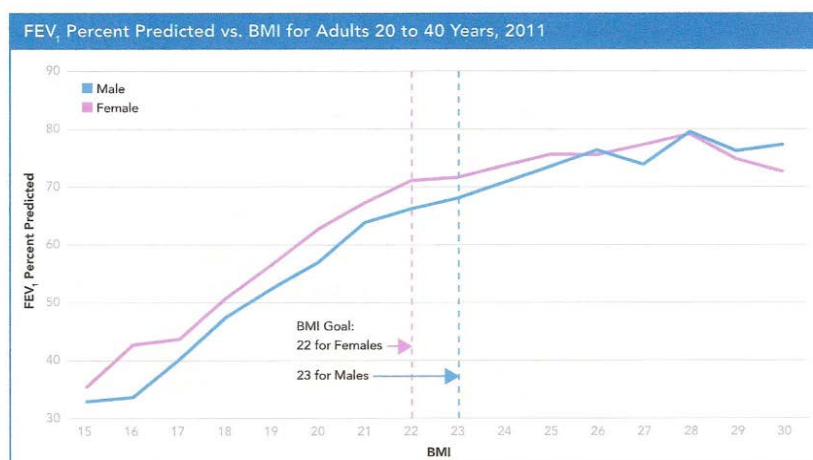
Согласно данным регистров США, Канады, Великобритании, Австралии, в течение последних десятилетий неуклонно улучшается нутритивный статус, легочная функция и увеличивается продолжительность жизни при муковисцидозе.. Критерием достаточного питания у взрослых пациентов с муковисцидозом следует считать целевой показатель ИМТ.

По данным регистров США и Канады среднее и целевое значение ИМТ у взрослых пациентов с МВ -21 кг/м<sup>2</sup> у женщин и 22 кг/м<sup>2</sup> у лиц мужского пола, т.к. именно эти значения ассоциированы с нормальными показателями ОФВ1.

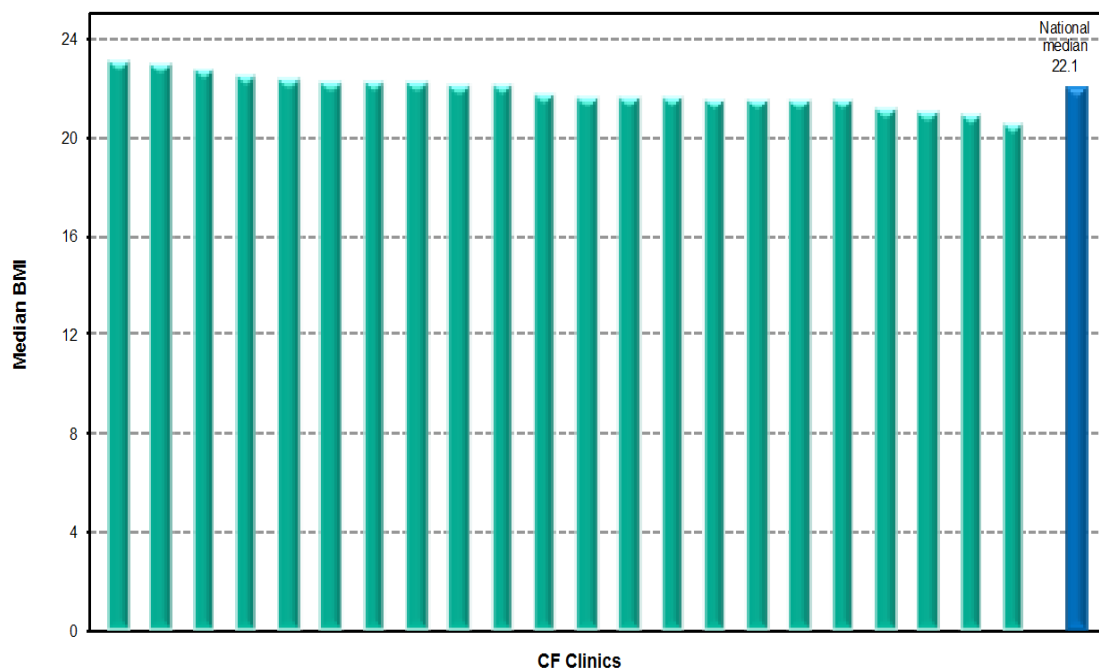
В Европейских странах целевых значений нутритивного статуса достигают половина взрослых пациентов с муковисцидозом. Аналогичные тенденции прослеживаются и в США, где средние показатели ИМТ взрослых пациентов с муковисцидозом выросли до 22,1 кг/м<sup>2</sup>.

Показатели среднего ИМТ у пациентов с МВ в России (по данным регистра РФ 2012-2014 гг) – у женщин – 18,6 кг/м<sup>2</sup>, у мужчин – 19,1 кг/м<sup>2</sup>; 48,9% пациентов имеют ИМТ > 18,5 кг/м<sup>2</sup>; только 16% взрослых пациентов в РФ имеют ИМТ более 22кг/м<sup>2</sup>.

## ОФВ1 и ИМТ (по данным регистра США)



Целевого показателя ИМТ - 21 – 22 кг/м<sup>2</sup> достигают **более 50% всех взрослых пациентов США, Канады и Великобритании.**



## Median BMI, for CF patients 18 years of age and older, Canada 2011. (22,1 kg/m<sup>2</sup>)

В России только 16% взрослых пациентов имеют ИМТ более 22кг/м<sup>2</sup>.

В Америке и странах Западной Европы диетотерапия является неотъемлемой частью лечения пациентов с МВ. Согласно стандартам терапии больных муковисцидозом – европейский консенсус (2007 год) - сотрудники центра МВ должны составлять мультидисциплинарную группу, обязательным членом которой является диетолог. Обязанности диетолога заключаются в рекомендациях и обучении пациентов основным принципам диетической коррекции при МВ, проведении диетологического обследования (антропометрия, оценка фактического питания), оценке панкреатического статуса и кишечного всасывания (прием ферментов, витаминов), эффективности сахароснижающей терапии, оценке минеральной плотности костной ткани. На каждом приеме измеряют массу тела и рост, ежегодно определяют состав тела, проводят денситометрию, СГТТ, биохимический анализ крови. На основании полученных данных формируют группу риска по нарушению нутритивного статуса. Пациентам из группы риска проводят дополнительную питательную поддержку. В течение 3-х дней оценивают количество жира в стуле, что дает информацию в отношении употребления и всасывания жира; проводится диагностика гастро-эзофагального рефлюкса (при необходимости назначаются антисекреторные препараты); коррекция дозы панкреатических ферментов; диагностика муковисцидоз-

ассоциированного сахарного диабета; оценка ЕОО путем непрямой калориметрии, расчет суточного расхода энергии. Диету назначают, исходя из индивидуальных потребностей пациентов в основных нутриентах с акцентом на повышенной квоте жира. В качестве дополнительного лечебного питания назначают пероральные пищевые добавки и ночное кормление через зонд. Пациенты, которые не улучшают свои нутритивные показатели только на диетологических рекомендациях и пероральных пищевых добавках, являются кандидатами для постановки гастростомы. Пациенты получают дополнительное энтеральное питание в виде сбалансированных высокоэнергетических коктейлей (плюс 900 ккал к основному суточному рациону). Во многих центрах с успехом используют зондовое питание (гастростому) у пациентов с муковисцидозом. Ночное питание предпочтительно, т.к. не нарушает аппетита в дневное время.

На сегодняшний день существуют стандартные принципы питания при муковисцидозе – высококалорийное, с высоким содержанием жира на фоне приема синтетических панкреатических ферментов и жирорастворимых витаминов. Новые рекомендации диктуют необходимость повышения потребления белка для поддержания нормальной мышечной массы, обогащение рациона полиненасыщенными жирными кислотами ( $\alpha$ -линоленовая, линолевая, докозогексагеновая).

Принцип питания детей и взрослых с муковисцидозом – поддержание положительного энергетического баланса, достаточное содержание в рационе жиров (преобладание моно- и полиненасыщенных жирных кислот) и белков. Европейские рекомендации относительно потребностей в энергии – при муковисцидозе - 120 – 150% от энергетической потребности для здорового населения; рекомендации США – 110 – 200%. [12]

EFSP (Европейское общество по безопасности питания) рекомендует потребление белка для здоровых людей – 0,83 г/кг/сут для взрослых. У пациентов с муковисцидозом потребность в белке на 20% выше. Существуют стандартные рекомендации по количеству основных нутриентов ежедневного рациона питания при муковисцидозе: белок – 20% от общей калорийности, жир – 35 – 40%, углеводы – 40 – 45 %. Достаточные запасы энергии в организме снижают процесс распада белка. Жир – самый энергоемкий компонент рациона. С целью профилактики избыточного веса и ожирения важен баланс между потреблением белка и жира.

Нутритивный статус пациентов с муковисцидозом доступен лечебному воздействию.

## Систематический подход к оценке питания при муковисцидозе

(Dominique Turck с соавторами).

Возраст	Методы оценки и кратность
Рост/масса тела/минеральная плотность костной ткани	
Для всех <sup>1</sup>	Оценка массы тела и роста при каждом визите
Новорожденные и дети младше 2 лет	Для новорожденных оценка массы тела и роста каждые 1 - 2 недели; при достижении стойких целевых параметров физического развития – ежемесячно до 2 лет
Старшие дети и взрослые	Мониторинг массы тела, роста, ИМТ каждые 3 месяца
Все пациенты от 8 лет и старше	<p>- Оценка минеральной плотности костной ткани методом DXA для всех пациентов от 8 лет и старше, при дефиците массы тела более 10%, при ОФВ1 &lt; 50%, терапии ГК в дозе <math>\geq 5</math> мг/сут на протяжении <math>\geq 90</math> дней/год., задержке полового созревания, наличие переломов в анамнезе. При T/Z score &gt; - 1,0 повторить через 5 лет; при T/Z score &lt; - 1,0, но &gt; -2,0 – контроль через 2 – 4 года; при T/Z score &lt; -2,0 – ежегодный контроль.</p> <p>Для пациентов моложе 20 лет при росте более чем на 1 SD меньше среднего норматива, результаты Z score должны регулироваться по росту, что бы избежать гипердиагностику остеопении у низкорослых пациентов.</p> <p>- Оценка состава тела – биоимпедансметрия, плетизмография, определение мышечной силы.</p>
Мониторинг питания	
Дети и взрослые	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Маркеры состояния питания – клинический анализ крови, б/х крови (АлТ, АсТ, ГГТ, альбумин, К, Na, Fe), жирорастворимые витамины сыворотки</li> <li>➤ Мониторинг заместительной терапии панкреатическими ферментами и витаминами – через 3 – 6 месяцев после начала терапии или изменении дозы</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ОФВ1 – 1 раз в три месяца</li> <li>➤ При нормальной ф-и поджелудочной железы ежегодная оценка эластазы-1 в стуле (при задержке физического развития – чаще)</li> <li>➤ При недостаточности поджелудочной железы – оценка адекватности заместительной терапии - 3-х суточное измерение жира в стуле с расчетом относительно к потреблению жира за тот же период времени – дети и подростки каждые три месяца, взрослые – каждые 6 месяцев. В норме из 100% поглощенного жира 93% усваивается, 7% выводится, нормальное количество жира в стуле для взрослых &lt; 7г/сут, для детей &lt; 2 г/сут. (13).</li> <li>➤ СГТТ ежегодно с 10 лет</li> </ul>
Диетологическое консультирование	
Дети и взрослые	Дети – каждые 3 месяца, взрослые – каждые 6 месяцев

<sup>1</sup> - для новорожденных и детей критериями адекватности питания является целевой показатель роста – 50 перцентиль для общей популяции детей того же возраста и пола; дети старше 2 лет и подростки – целевой показатель ИМТ  $\geq 50$  перцентили для здоровых детей того же возраста и пола; для взрослых (> 18 лет) целевые показатели ИМТ для мужчин  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup>, для женщин  $\geq 22$  кг/м<sup>2</sup>.

Наблюдение диетолога должно осуществляться с момента постановки диагноза МВ, даже при нормальных показателях нутритивного статуса. Суточный рацион питания должен соответствовать реальным потребностям пациента.

Питание при муковисцидозе должно быть направлено на поддержание положительного энергетического баланса организма и нормального функционирования ЖКТ.

Адекватная терапия панкреатическими ферментами позволяет рекомендовать пациентам с муковисцидозом высококалорийную диету, обеспечивающую 120 – 150% возрастной нормы. 35 – 40% энергетической потребности должно обеспечиваться жирами. Исходно можно использовать высококалорийную диету с высоким содержанием жиров, но часто требуется введение пероральных пищевых добавок. Коктейли должны содержать большое количество калорий в небольшом объеме (1,5 – 2,0 ккал/мл). Выбор смеси определяется ее формулой, вкусовыми предпочтениями пациента. Основной недостаток – негативное влияние на аппетит, и, как следствие снижение общего количества потребляемой энергии. Тем не менее, использование

оральных высокоэнергетических добавок улучшает показатели нутритивного статуса и респираторной функции.

Высококалорийные пищевые добавки в виде молочных коктейлей можно назначать пациентам, не достигающим целевого значения ИМТ = 21 - 22 кг/м<sup>2</sup>. Лечебное питание назначается в дозе 800 – 900 ккал/сутки в качестве дополнения к основному рациону.

Если диетическое вмешательство, включая высокоэнергетические пероральные коктейли, не позволяет увеличить массу тела, следует рассмотреть возможность зондового кормления через гастростому.

Формула питательной смеси выбирается в соответствии с выбором пациента и клиническим состоянием.

Зондовое питание проводится во время ночного сна, а также в течение дня во время отдыха. Питание вводится в желудок через гастростому при помощи помпы – специализированного насоса позволяющего вводить питание с определенной скоростью (60 – 120 мл/час). Процесс длится 6 – 10 часов. За ночь можно ввести 1000 – 2000 ккал. На фоне зондового питания необходимо проводить адекватную заместительную терапию ферментами - 500 – 4000 Ед липазы на 1 г жира.

Доза вводится либо вся сразу, либо в 2 приема (2/3 в начале и 1/3 в середине). Зондовое питание переносится хорошо; возникающие осложнения можно устранить либо приемом лекарственных препаратов, либо заменой смеси, изменением скорости ее введения и назначением адекватных доз ферментов. Зондовое питание является приоритетным среди других способов нутритивной поддержки (скорректированная высококалорийная диета, сипинг). Большинство пациентов хорошо переносят полимерные смеси. При плохой переносимости можно использовать полуэлементные смеси, особенно у пациентов с панкреатической недостаточностью. При болюсном введении смеси могут потребоваться более высокие дозы панкреатических ферментов, т.к. увеличивается скорость введения жира. На фоне зондового питания необходимо контролировать уровень сахара крови; при нарушении толерантности к углеводам рекомендовано применение инсулина. Энтеральное зондовое питание у взрослых пациентов с муковисцидозом в России ранее не применялось. В центрах МВ Западной Европы, Канады, США энтеральное зондовое питание используется в течение многих лет, отмечен положительный эффект его применения на показатели нутритивного статуса и легочной функции. Эффективность энтерального питания была отмечена в педиатрических и взрослых группах с демонстрацией положительного эффекта.



Нутритивный статус оказывает значительное воздействие на респираторную функцию и продолжительность жизни больных муковисцидозом. Об этом свидетельствует опыт ведущих центров муковисцидоза в странах Западной Европы и Северной Америки. Российских исследований на эту тему нет, лечебное питание для этой группы больных не имеет поддержки на государственном уровне. При этом данные Российского регистра свидетельствуют о низком нутритивном статусе российских пациентов. Необходимы исследования по выявлению взаимосвязей нутритивного статуса и респираторной функции больных муковисцидозом России и анализ возможностей активной нутритивной поддержки этих пациентов

На базе НИИ Пульмонологии при поддержке благотворительного фонда «Острова» проведено научное исследование – нутритивная поддержка пациентов с муковисцидозом с оценкой клинической эффективности индивидуальной диетологической консультации, включения в основной пищевой рацион высококалорийных энергетических коктейлей и применения зондового питания.

Критерии включения в исследование – пациенты с диагнозом муковисцидоз старше 18 лет, ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>.

#### Материалы и методы

**Группа №1** - контроль (20 человек) - пациенты, которые хотя бы два раза за текущий год обратились в городскую больницу №57 (либо по поводу обострения инфекции в легких, либо для планового обследования), где им была проведена антропометрия. В наблюдении этих пациентов диетолог участия не принимал.

**Группа №2** – 17 человек - индивидуальная коррекция рациона питания и дополнительный к основному рациону прием питательных коктейлей – по 200 – 300 мл между основными приемами пищи (плюс 1000 ккал к основному рациону). 1700 – 2500 ккал за счет продуктов питания; 900 – 1000 ккал за счет питательных коктейлей;

*В обострении коктейли могут покрывать до 2000 ккал рациона (за счет снижения аппетита к обычным продуктам).*

**Группа №3** – (16 человек) пациенты на зондовом лечебном питании через гастростому.

Индивидуально каждому пациенту проведен анализ 3-х суточного рациона питания в результате чего в рационе всех пациентов с муковисцидозом выявлены:

- Дефицит ккал/сут – 98%
- Дефицит белка – 90%
- Дефицит жира – 57%

- Избыток простых углеводов – 61%

Проведена коррекция рациона питания индивидуально каждому пациенту, рассчитана суточная потребность в ккал с учетом пола, возраста, ЕОО, физической активности, дефицита веса, наличия заболевания (обострение или ремиссия). Исследованы показатели ФВД.

Суточная потребность пациентов с МВ составляет – 2600 – 3800 ккал/сут.

У пациентов 2 группы, которым проводилась только коррекция рационов питания, за три месяца наблюдения не отмечено прибавки в массе тела. Обострения нарушали аппетит. Соблюдение рекомендаций диетолога (ежедневное употребление 2600 – 3800 ккал) были затруднены.

Каждому пациенту группы №3 к откорректированному рациону дополнительно назначалось лечебное питание в виде высококалорийных сбалансированных коктейлей по 200 – 300 мл между основными приемами пищи (плюс 1000 ккал к основному рациону) 1700 – 2500 ккал за счет продуктов питания; 900 – 1000 ккал за счет питательных коктейлей;

*В обострении коктейли могут покрывать до 2000 ккал рациона (за счет снижения аппетита к обычным продуктам).*

Лечебное питание применяемое у пациентов с МВ в исследовании:

-Нутритек: Нутриэн-пульмо;

-Б-Браун: Нутрикомп гепа, Нутрикомп энергия фэйбер, Нутрикомп дринк плюс, Нутрикомп диабет;

-Эббот: эншур, глюцерна;

-Нутриция: нутризоны; нутридринк.

При выборе питательного коктейля учитывались:

- Содержание белка не менее 15%
- Содержание жиров не менее 35%
- Калораж от 1 до 1,5 ккал в 1 мл смеси
- Содержание СЦТ
- Осмолярность – менее 350 - 400 мосмоль/л
- Вкусовые предпочтения пациентов
- Проведена статистическая оценка динамики весоростовых и функциональных показателей в основной группе на дополнительном питании и группе контроля.

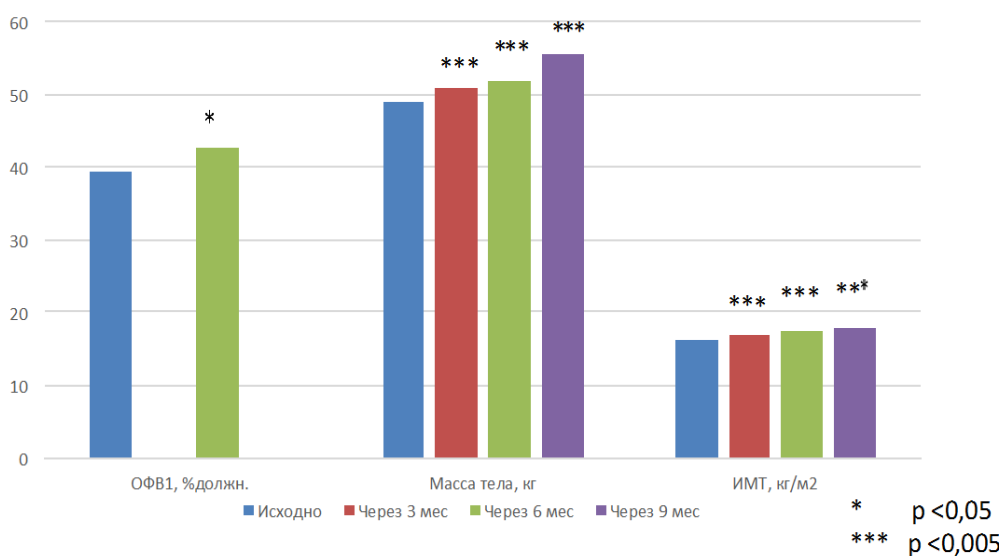
	Контроль	Нутритивная поддержка
Пациенты, n	20	17
Возраст, лет	23 +/- 3,5	26 +/- 3,7
Пол, М/Ж	11/9	12/5
Рост, см	168 +/- 8,9	172 +/- 9,6
Вес, кг	47,2 +/- 4,7	48,9 +/- 7,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	16,6 +/- 1,4	16,3 +/- 1,6
ОФВ1	42,7 +/- 11,6	39,6 +/- 12,1

Спустя 3, 6 и 9 месяцев от старта исследования контролировались антропометрические данные и проводилась оценка ФВД.

### Результаты

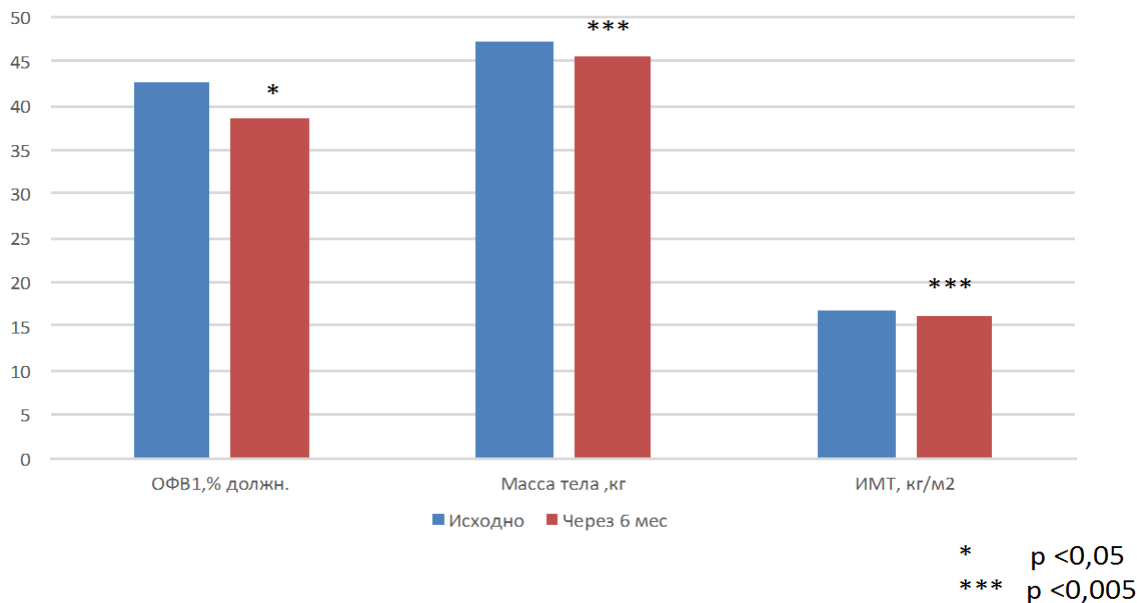
В группе пациентов, получающих в течение 9 месяцев дополнительное лечебное питание к основному рациону, отмечено достоверное улучшение показателей ФВД, массы тела и ИМТ

### Динамика весоростовых и функциональных показателей в основной группе

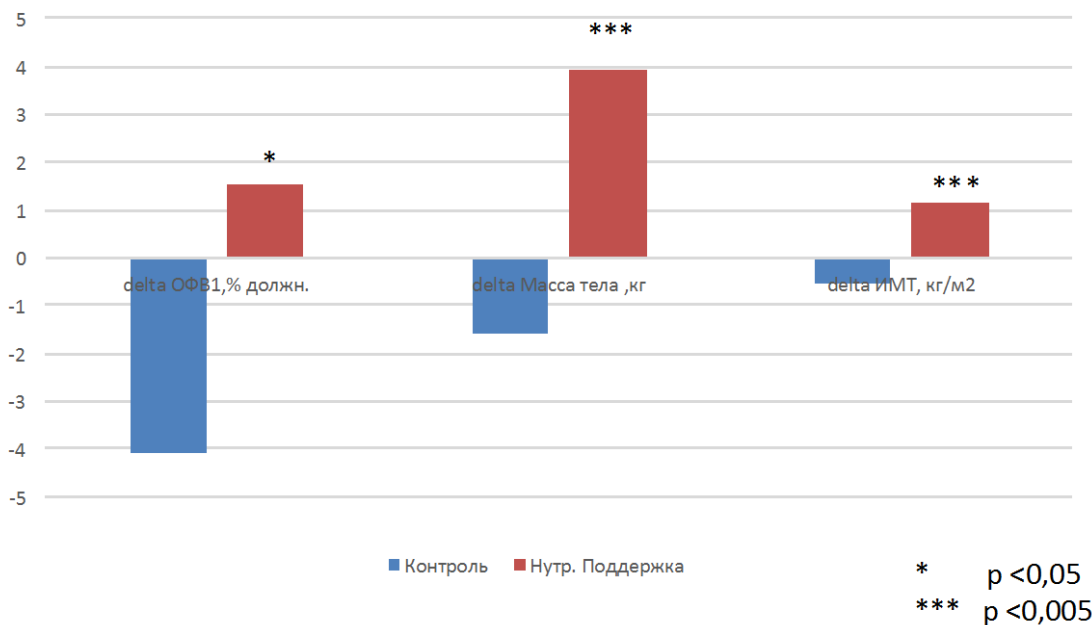


Без дополнительной нутритивной поддержки в группе контроля в течение 6 месяцев отмечается достоверное ухудшение показателей ФВД, массы тела и ИМТ.

### Динамика весоростовых и функциональных показателей в группе контроля



### Разница в динамике весоростовых и функциональных показателей в группе контроля и при нутритивной поддержке



**В группе №3 (16 человек, все имели тяжелый дефицит питания, находились в листе ожидания на трансплантацию легких).** В ходе исследования трое пациентов умерло от тяжелой легочной недостаточности. Трансплантация легких успешно проведена пяти пациентам. Зондовое лечебное питание вводилось через гастростому при помощи помпы – специализированного насоса позволяющего вводить питание с определенной скоростью (60 – 120 мл/час). Процесс длится 8 – 12 часов. За ночь можно ввести 1000 – 2000 ккал. Один пациент получал лечебное питание через еюностому.

**Прирост ИМТ в среднем за время наблюдения на фоне введения дополнительного лечебного питания через гастростому составил 34% за первые 3 месяца наблюдения, через 9 месяцев - 24,3 % от исходного.**

<b>ИМТ в начале исследования</b>	<b>ИМТ через 9 месяцев от начала зондового питания</b>
<b>14,2кг/м<sup>2</sup></b>	<b>17,65 кг/м<sup>2</sup></b>

В ходе работы сформулированы принципы питания при муковисцидозе – своевременность (нутритивная поддержка должна проводиться с момента постановки диагноза, даже при нормальном ИМТ) и адекватность (расчет суточного рациона в соответствии с реальными потребностями пациента). Впервые применено энтеральное зондовое питание через гастростому и еюностому у пациентов с муковисцидозом РФ. Сформулированы практические рекомендации по зондовому питанию (стартовая скорость и объем введения смеси после установки гастростомы, темпы наращивания этих показателей, максимальные скорость введения и объем смеси в ходе зондового питания, варианты болюсного введения смеси при отсутствии специализированного насоса, схемы введения ферментов). Определена тактика ведения при осложнениях зондового питания (диарея, рвота, вздутие живота.)

## **Выводы**

Нутритивная поддержка позволяет достоверно улучшить весовые и функциональные показатели у пациентов с муковисцидозом. Улучшение показателей массы тела, ИМТ, ОФВ<sub>1</sub> согласуются с результатами зарубежных исследований.

На фоне зондового питания отмечается улучшение показателей ИМТ. Выраженное улучшение показателей нутритивного статуса отмечено у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, что говорит о пользе нутритивной поддержки даже в терминальных стадиях.

Стадия заболевания, наличие осложнений оказывают сильное влияние на готовность пациентов к постановке гастростомы.

Необходимо информировать всех пациентов с муковисцидозом о преимуществах энтерального питания.

### **Дальнейшие планы**

Продолжить изучение состояния углеводного обмена у пациентов с муковисцидозом российской популяции.

Цель – изучение секреции инсулина у пациентов с муковисцидозом с нормальной, нарушенной толерантностью к углеводам и при муковисцидоз-ассоциированном сахарном диабете; определение последствий гипергликемии на течение муковисцидоза (ФВД и нутритивный статус).

**Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность БФ «Острова» в оказании спонсорской поддержки в проведении данного исследования. Реализация столь значимого проекта была бы невозможной без вашего участия.**