Клиническое питание 43 (2024) 413 – 445

Списки содержания доступны по адресу на ScienceDirect

Клиническое питание

Главная страница журнала: http://www.elsevier.com/locate/clnu

Рекомендации ESPEN

Рекомендации ESPEN-ESPGHAN-ECFS по питанию при муковисцидозе

Майкл Вильшански[a,*], Энн Мунк[b], Эстефания Каррион[c], Марко Чиполли[d], Сара Коллинз[e], Карла Коломбо[f], Димитри Деклерк[g], Элпис Хатциагору[h], Джесси Хулст[c, i], Дайна Калниньш[j], Кристина Н. Кацагони[k, l], Йохен Г. Майнц[m], Кармен Рибес-Конинкс[n], Крис Смит[o], Томас Смит[p], Стефани Ван Бирвлиет[q], Майкл Чурдакис[r]

[a] *Отделение детской гастроэнтерологии, Медицинский центр Еврейского университета Хадасса, Иерусалим, Израиль*
[b] *Центр муковисцидоза, Госпитальный центр Неккер-Анфан-Маляд, AP-HP, Париж, Франция*
[c] *Отделение гастроэнтерологии, гепатологии и питания, Больница для больных детей, Торонто, Канада*
[d] *Центр муковисцидоза, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Верона, Италия*
[e] *Команда лечения МВ, Королевская больница Бромптон и Харфилд, Лондон, Великобритания*
[f] *Миланский университет, Фонд Научно-исследовательского клинического института Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Милан, Италия*
[g] *Справочный центр по муковисцидозу, Университетская больница Гента, Кафедра внутренней медицины и педиатрии, факультет медицины и медицинских наук, Гентский университет, Гент, Бельгия*
[h] *Отделение муковисцидоза, 3-е педиатрическое отделение, Больница Гиппократа, Университет Аристотеля, Салоники, Греция*
[i] *Кафедра педиатрии и кафедра диетологии, Университет Торонто, Канада*
[j] *Кафедра клинической диетологии, Больница для больных детей, Торонто, Канада*
[k] *Кафедра клинического питания, Детская больница Святой Софии, Афины, Греция*
[l] *EFAD, Европейская сеть диетологов (ESDN) по вопросам гастроэнтерологии, Дания*
[m] *Медицинская школа Бранденбурга, Университетская больница, Клиника Вестбранденбург, Бранденбург-на-Хафеле, Германия*
[n] *Детское гастроэнтерологическое отделение и отделение муковисцидоза, Больница La Fe и научно-исследовательский институт La Fe, Валенсия, Испания*
[o] *Отделение диетологии, Королевская детская больница Александры, Брайтон, Великобритания*
[p] *Независимый консультант пациентов, Великобритания*
[q] *Отделение детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, Университетская больница Гента, Бельгия*
[r] *Медицинская школа, факультет медицинских наук, Университет Аристотеля, Салоники, Греция*

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

История публикации:
Получено: 17 ноября 2023 г.
Принято в печать: 18 декабря 2023 г.

Ключевые слова:
Муковисцидоз
Руководящие принципы
Стандарты
Здоровье
ECFS

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Нутритивный статус играет ключевую роль при муковисцидозе (МВ) и непосредственно влияет на заболеваемость и смертность. Первые рекомендации ESPEN-ESPGHAN-ECFS по питанию для младенцев, детей и взрослых с МВ были опубликованы в 2016 году. Настоящее обновление представляет пересмотр этих рекомендаций.

Методы. Исследование было разработано международной междисциплинарной рабочей группой в соответствии с официально принятыми стандартами. Была проведена оценка литературы, опубликованной с 2016 года, обсуждены вопросы в формате PICO, а также применена система GRADE. Формулировки утверждений были рассмотрены и вынесены на онлайн-голосование среди членов рабочей группы и всех участников ESPEN.

Результаты. Рабочая группа обновила рекомендации по питанию, охватывающие оценку и контроль питания на всех этапах жизни. Основные подходы к добавкам витаминов и препаратов ферментов поджелудочной железы остались неизменными. Дополнены главы, касающиеся питания во время беременности, МВ-обусловленных заболеваний печени и диабета, костных заболеваний, применения пищевых и минеральных добавок, а также пробиотиков. Добавлены новые главы, посвященные питанию при использовании терапии высокоэффективными модуляторами и питанию после трансплантации органов.

© 2023 Elsevier Ltd и Европейское общество по клиническому питанию и метаболизму. Все права защищены.

* Автор для корреспонденции:
Адрес электронной почты: michaelwil@hadassah.org.il (М. Вильшански).

https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.12.017
0261-5614/© 2023 Elsevier Ltd и Европейское общество по клиническому питанию и метаболизму. Все права защищены.

Перечень используемых сокращений

БИА	биоимпедансный анализ
МПК	минеральная плотность кости
МВ	муковисцидоз
CFA	коэффициент усвоения жиров
CFLD	МВ-обусловленное заболевание печени
CFRD	МВ-обусловленный сахарный диабет
CTTR	регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе
CFfRm	модулятор регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе
ДЭРА	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
НЖК	незаменимые жирные кислоты
ЭП	энтеральное питание
ETI	элексакафтор-тезакафтор-ивакафтор
FENa	фракционная экскреция натрия
$ОФВ_1$	объем форсированного выдоха за 1 секунду
FFM	безжировая масса тела
FFMI	индекс безжировой массы
FM	жировая масса
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
HFA	отношение роста к возрасту
LCT	длинноцепочечные триглицериды
MCT	среднецепочечные триглицериды
МИ	мекониевый илеус
NWO	ожирение при нормальном весе
OGTI	пероральный тест толерантности к глюкозе
ONS	биологически активные добавки
ЧЭГ	чрескожная эндоскопическая гастростомия
PERT	заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы
PI	недостаточность поджелудочной железы
ПП	парентеральное питание
ИПП	ингибиторы протонной помпы
PS	достаточность функции поджелудочной железы
РКИ	рандомизированные контролируемые исследования
TH	целевой рост
WFL	отношение веса к росту

Организации и учреждения, упомянутые в документе

CDC	Центр по контролю и профилактике заболеваний
Фонд МВ	Фонд муковисцидоза
ECFS	Европейское общество по кистозному фиброзу
ESPEN	Европейское общество по клиническому питанию и метаболизму
ESPGHAN	Европейское общество по детской гастроэнтерологии, гепатологии и питанию
IOTF	Международная рабочая группа по ожирению
ТЛ	трансплантация легких
SIGN	Шотландская межуниверситетская сеть по разработке клинических руководств
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

1. Введение

Муковисцидоз (МВ) — это опасное для жизни генетическое заболевание, встречающееся среди представителей всех этнических групп [1]. Частота встречаемости МВ составляет примерно 1 случай на 3500 рождений среди белого населения Европы [3]. Средняя распространенность заболевания в Соединенных Штатах Америки (США) и Европейском Союзе (ЕС) схожа и составляет 0,74 и 0,80 случаев на 10 000 человек соответственно [4].

Фенотип МВ обусловлен мутациями в гене регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (*CFTR*), что приводит к дефициту или дисфункции CFTR. Эти изменения нарушают транспорт натрия и хлорида через эпителиальные и другие клеточные мембраны [5]. В результате нарушается транспорт жидкости, а слизистые выделения становятся густыми, что в итоге ухудшает работу таких органов, как легкие и поджелудочная железа, а также печень, желчный пузырь и кишечник [1][6]. В легких густая слизь на поверхности дыхательных путей приводит

к снижению мукоцилиарного клиренса, повышает риски воспаления и инфекции. В поджелудочной железе вязкий секрет закупоривает внутрипанкреатические протоки, что приводит к снижению поступления пищеварительных ферментов в двенадцатиперстную кишку и ухудшает усвоение ключевых питательных веществ [6].

Первые рекомендации ESPEN-ESPGHAN-ECFS по питанию для младенцев, детей и взрослых с муковисцидозом были опубликованы в 2016 году. В 2021 году ESPEN при поддержке ESPGHAN и ECFS инициировало обновление этих рекомендаций. В состав рабочей группы вошли врачи, диетологи, представители пациентов, а также координатор обновления рекомендаций (MC). Все они являются авторами настоящего руководства.

В области питания при муковисцидозе (МВ) сейчас недостаточно рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Многие из наших рекомендаций и утверждений основаны на экспертном консенсусе.

С момента публикации руководства в 2016 году в области питания произошли значительные изменения, которые учтены в данном обновлении. Настоящий документ включает 16 подразделов, посвященных питанию при МВ, с расширенными обновлениями по следующим темам: недостаточность питания, включая дефицит массы тела и ожирение; взрослый возраст; заболевания костей; МВ-обусловленный сахарный диабет; МВ-обусловленное заболевание печени; пробиотики. Добавлены новые разделы, в том числе раздел, посвященный внедрению высокоэффективных модуляторов CFTR. Основной акцент сместился с лечения осложнений основного заболевания на устранение его первопричины, что оказывает значительное влияние на подходы к питанию. Эти препараты оказались настолько эффективными, что классическая высокожировая диета при МВ трансформировалась в концепцию здорового питания. Также введены новые разделы, посвященные вопросам трансплантации органов и сохранной функции поджелудочной железы.

Для работы над обновлением было проведено несколько онлайн-встреч, а в 2022 году во время ежегодного собрания ECFS в Роттердаме состоялось одно очное заседание. Обновление базировалось на методологии GRADE и анализе научной литературы, опубликованной с 2014 по 2022 год.

Все утверждения и рекомендации были направлены членам ESPEN с возможностью предоставить обоснования в случае несогласия. Инициатива соответствовала правилам ESPEN по разработке руководств, а для ESPGHAN и ECFS данный документ классифицируется как установочная статья. Окончательная версия была утверждена Советом ESPGHAN и Правлением ECFS.

2. Методы

Настоящие рекомендации были разработаны в соответствии со стандартными операционными процедурами подготовки рекомендаций ESPEN [7]. Они представляют собой обновленную версию «Рекомендаций ESPEN-ESPGHAN-ECFS по питанию для младенцев, детей и взрослых с муковисцидозом», которые впервые опубликовали в 2016 году Турк и соавторы [8]. Рекомендации разрабатывались группой экспертов, включающей врачей, диетологов и представителей пациентов.

В рамках стандартных процедур разработки руководств ESPEN и консенсусных документов первым этапом работы стал пересмотр вопросов PICO из версии 2016 года, их актуальности и возможности расширения. Вопросы PICO предназначены для анализа определенных групп пациентов (или проблем), интервенций (пищевых стратегий и терапий), сравнения различных методов лечения и определения ожидаемых клинических результатов [7]. Обновленная версия руководства 2023 года состоит из 16 основных глав: «Оценка и мониторинг питания», «Нарушение питания: недостаточность питания и избыточный вес», «Заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы», «Жирорастворимые витамины», «Сохранная функция поджелудочной железы», «Питание и функция легких», «Кормление младенцев, детей раннего возраста и старшего возраста», «Питание взрослых», «Пищевые добавки при муковисцидозе», «Добавки микроэлементов», «Заболевания костей», «Муковисцидоз-обусловленный сахарный диабет», «Муковисцидоз-обусловленные заболевания печени», «Пробиотики», «Питание и терапия модулятором регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR)», «Трансплантация». Для ответа на вопросы PICO был проведен поиск литературы за период с момента публикации предыдущей версии руководства. Целью было выявить подходящие мета-анализы, систематические обзоры и первичные исследования (подробности см. далее в разделе «Стратегия поиска»). Каждый вопрос PICO был передан на рассмотрение подгруппам экспертов и отдельным экспертам по соответствующим темам, и в результате было сформулировано 86 рекомендаций и 11 утверждений, основанных на ответах на вопросы PICO. Для оценки литературы использовалась система градации доказательств Шотландской межуниверситетской сети по разработке клинических руководств (SIGN) [9]. Распределение исследований по уровням доказательности представлено в Таблице 1. В поддержку рекомендаций рабочая группа добавила комментарии, объясняющие их обоснование.

Таблица 1
Определение уровней доказательности.

1++	Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематической ошибки
1+	Добросовестно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематической ошибки
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематической ошибки
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований типа «случай-контроль» или когортных исследований. Высококачественные исследования «случай-контроль» или когортные исследования с очень низким риском смешения факторов и высокой вероятностью причинно-следственной связи
2+	Добросовестно проведенные исследования «случай-контроль» или когортные исследования с низким риском смешения факторов и умеренной вероятностью причинно-следственной связи
2-	Исследования «случай-контроль» или когортные исследования с высоким риском смешения факторов и значительным риском отсутствия причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования, например, клинические случаи или серии клинических случаев
4	Мнение экспертов

Система градации доказательств Шотландской межуниверситетской сети по разработке клинических руководств (SIGN) [9]. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Таблица 2
Определение степеней рекомендаций [7].

A	По крайней мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ с уровнем доказательности 1++, непосредственно применимый к целевой популяции; или Совокупность доказательств, состоящая в основном из исследований с уровнем 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих согласованность результатов
B	Совокупность доказательств, включающая исследования с уровнем 2++, непосредственно применимые к целевой популяции; или Совокупность доказательств, включающая исследования с уровнем 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие согласованность результатов; или Экстраполированные данные из исследований с уровнями 1++ или 1+
0	Доказательства уровня 3 или 4; или Экстраполированные данные из исследований с уровнями 2++ или 2+
GPP	Индикаторы доброкачественной практики / экспертный консенсус: наилучшая клиническая практика, основанная на опыте рабочей группы по разработке рекомендаций

Степени рекомендаций определялись на основе присвоенных уровней доказательности (см. Таблицу 2). В некоторых случаях был необходим пересмотр оценки рекомендаций в сторону понижения, если качество первичных исследований в мета-анализе оказывалось недостаточным (согласно Таблицам 1 и 2). Такие случаи подробно описаны в комментариях к соответствующим рекомендациям. Формулировка рекомендаций соответствует их степени: уровень А обозначается словами «должно», уровень В — словами «следует», уровень 0 — словами «можно» или «разрешается». Индикаторы доброкачественной практики (GPP) основаны на мнении экспертов в условиях отсутствия достаточных исследований, поэтому их формулировка не ограничивается строгими правилами.

В период с 19 июня по 18 июля 2023 года было проведено онлайн-голосование по рекомендациям (по методологии проведения экспертных оценок) с использованием платформы guideline-services.com. Члены ESPEN были приглашены к обсуждению: им предлагалось согласиться или не согласиться с рекомендациями и предоставить свои комментарии. На этом этапе участники также получили первый черновик руководства. Все 86 рекомендаций и 11 утверждений получили более 90 % согласия среди участников, что указывает на

сильный консенсус (согласно Таблице 3), благодаря этому дополнительная Конференция по достижению консенсуса не потребовалась. Для поддержки рекомендаций и их присвоенных степеней офис ESPEN создал таблицы доказательств, включающие: мета-анализы, систематические обзоры, (рандомизированные) контролируемые исследования и когортные исследования. Эти таблицы доказательств доступны онлайн в виде дополнительных материалов к данному документу.

2.1. Стратегия поиска

Поиск научной литературы проводился членами рабочей группы в период с октября по декабрь 2021 года. Поиск литературы осуществлялся с использованием следующих терминов (англ.): cystic fibrosis И (nutrition* ИЛИ diet* ИЛИ nourishment ИЛИ nutrient ИЛИ nutriment ИЛИ malnutrition ИЛИ malnourishment ИЛИ undernourishment ИЛИ calo-rie* ИЛИ lipid= ИЛИ trace ИЛИ vitamin* ИЛИ protein* ИЛИ taurine ИЛИ pancreatic enzyme replacement therapy ИЛИ PERT ИЛИ fatty ИЛИ micronutrient* ИЛИ antioxidant* ИЛИ probiotic* ИЛИ supplement* ИЛИ insulin ИЛИ enteral ИЛИ parenteral ИЛИ EN ИЛИ TPN ИЛИ PN). Период поиска начинался с 2014 года, то есть с момента завершения поиска для предыдущей версии руководства. После завершения основного поиска включение релевантных публикаций продолжилось с участием экспертов для учета последних значимых данных.

Таблица 3
Классификация силы консенсуса.

Сильный консенсус	Согласие >90 % участников
Консенсус	Согласие 75–90 % участников
Большинство согласны	Согласие 50–75 % участников
Нет консенсуса	Согласие <50 % участников

Согласно методологии AWMF [10].

3. Оценка и мониторинг питания

3.1. Общие вопросы

Рекомендация 1

Стандартная оценка и мониторинг нутритивного статуса у людей с муковисцидозом (ЛМВ) должна проводиться регулярно и включать как минимум следующие параметры, которые следует интерпретировать в совокупности и в динамике:

- **Младенцы: z-скоры веса тела относительно возраста (weight-for-age), длины тела к возрасту (length-for-age) и отношения веса к длине тела (B/P, WFL) каждую одну-две недели до установления адекватного питания и идеального нутритивного статуса, затем ежемесячно в течение первого года жизни.**
- **Дети от 1 года и до 2 лет: z-скоры веса к возрасту, длины тела к возрасту и B/P (WFL), а также окружности головы к возрасту, каждые два-три месяца.**
- **Дети > 2 лет: z-скоры веса к возрасту, роста к возрасту и индекса массы тела (ИМТ) к возрасту не реже одного раза в три месяца.**
- **Взрослые: ИМТ не реже одного раза в 3–6 месяцев.**

Пациенты с недостаточным нутритивным статусом и (или) задержкой роста должны наблюдаться чаще, чем пациенты с удовлетворительным нутритивным статусом.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 2

При определении z-скоров роста к возрасту (HFA) у детей с МВ можно учитывать поправку на целевой рост (TH), основанный на росте родителей.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 3

При оценке роста и нутритивного статуса у детей с МВ или при сравнении данных между центрами и странами, необходимо осторожно интерпретировать данные, так как разные источники референсов (например, национальные графики, ВОЗ и CDC) могут давать различающиеся результаты.

Степень рекомендации: B – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 4

При оценке нутритивного статуса у ЛМВ необходимо дополнительно проводить оценку состава тела с расчетом жировой массы (ЖМ/FM) и безжировой массы (БЖМ/FFM), а не только ИМТ, так как связь этих параметров с (респираторными) исходами выражена сильнее, чем у ИМТ. Выбор метода оценки состава тела должен основываться доступностью, наличием ресурсов, технических факторов, а также клиническими факторами, такими как возраст и состояние гидратации.

Степень рекомендации: B – сильный консенсус, 92 % согласие

Комментарий

Точная оценка и регулярный мониторинг роста и нутритивного статуса являются краеугольным камнем ведения ЛМВ и направлены на улучшение исходов. У младенцев и детей оценка должна быть комплексной, с использованием различных временных точек и предпочтительно различных параметров в динамике. Для младенцев, выявленных при неонатальном скрининге, раннее внимание к питанию особенно важно для обеспечения нормального роста – даже до проявления клинических симптомов МВ [8]. Чем младше ребенок или чем хуже его нутритивный статус, тем чаще необходимо проводить мониторинг роста [8].

Адекватное питание у младенцев и детей с МВ определяется сходством их роста с возрастной нормой у здоровой популяции, а также дополнительным акцентом на состав тела. Должны оставаться целевые показатели: WFL > 50-го перцентиля у детей < 2 лет и ИМТ ≥ 50-го перцентиля у детей от 2 до 18 лет [11]. Для взрослых с МВ (>18 лет) целевые ИМТ составляют ≥22 кг/м² для женщин и ≥23 кг/м² для мужчин [8]. Однако вес к росту (WFL) или ИМТ могут быть ложно нормальными или повышенными у пациентов с отставанием в росте [12].

Целевой рост (TH) помогает оценить, соответствует ли рост ребенка его генетическому потенциалу [13]. Оценка роста только по HFA может привести к занижению или завышению данных, что может привести к ошибочным стратегиям питания. Использование HFA с поправкой на TH (HFA/TH) — разницы между z-оценками HFA и TH для возраста — дает представление о соотношении HFA и TH. Как правило, разница более чем в 2 SD z-оценки считается ненормальной и указывает на рост за пределами генетического потенциала, что может быть связано с дефицитом питания.

Выбор диаграмм роста (педиатрических стандартов) должен соответствовать национальной практике [11],[15]. Графики CDC, ВОЗ и IOTF позволяют сопоставлять z-оценки ИМТ и функцию легких [18]. Однако в некоторых исследованиях подчеркивается, что существуют различия, которые следует учитывать при интерпретации графиков роста [11],[15]. Диаграммы роста CDC и ВОЗ показывают расхождения при определении дефицита веса у младенцев, детей раннего возраста и школьников [18]. Диаграммы CDC чаще классифицируют детей от рождения до 2 лет и школьного возраста как имеющих дефицит веса, тогда как ВОЗ – нет. У подростков различия в оценках между CDC и ВОЗ менее выражены, и оценки худобы в целом сопоставимы [19]. Это означает, что диаграммы ВОЗ подходят для диагностики как недостаточного, так и избыточного питания [21], однако их применение при МВ, особенно у детей младшего возраста, может создавать ложное чувство благополучия [22]. Кроме того, дети, достигшие 50-го перцентиля WFL в возрасте 2 лет по шкалам ВОЗ и CDC, имели лучшие клинические исходы [11], [15]. IOTF широко используется в эпидемиологических исследованиях, но может не быть подходящим инструментом в клинической практике [23].

С момента публикации предыдущего руководства накапливаются данные о том, что состав тела является важнейшей частью комплексной оценки нутритивного статуса у ЛМВ и ключевой целью при лечении, поскольку ИМТ не отражает реальный состав тела и может маскировать низкую безжировую массу (БЖМ/FFM) и (или) высокую жировую массу (ЖМ/FM) [23],[25]. Связь между различными клиническими исходами (например, функцией легких) и БЖМ сильнее, чем с ИМТ. Низкая БЖМ ассоциирована со снижением силы инспираторных мышц [22],[25].

Кроме того, взрослые с МВ, имеющие так называемое «ожирение при нормальном весе» (NWO) (нормальный ИМТ < 25 кг/м², но высокий процент жира: >30 % у женщин и >23 % у мужчин), имели еще более низкий индекс безжировой массы (FFMI) и объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) в процентах, по сравнению с ЛМВ с избыточным весом и ожирением. Это указывает на то, что избыточная жировая масса в сочетании с низкой БЖМ/FFM может еще сильнее ухудшать функцию легких у ЛМВ и что использование ИМТ > 0 SD как целевого значения для общего здоровья и функции легких может скрывать низкую БЖМ/FFM, что затрудняет своевременную коррекцию нутритивного статуса [12].

ЛМВ имеют более низкие показатели БЖМ/FFM и минеральной плотности костной ткани (МПК) по сравнению с контрольной группой [37]. Это повышает риск развития саркопении и остеопении. Следовательно, оценка состава тела может позволить своевременно вмешаться, чтобы увеличить БЖМ/FFM (например, с помощью физических упражнений и (или) анаболических средств, таких как гормон роста после эндокринологической оценки) с целью снизить риск метаболических и респираторных осложнений [27], [37].

3.2. Методы оценки состава тканей организма

Рекомендация 5

Данные о составе тела (БЖМ/FFM, ЖМ/FM и распределение жировой массы), полученные в ходе рутинной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА/DXA), используемого для оценки здоровья костей, могут применяться для мониторинга нутритивного статуса у людей с муковисцидозом (ЛМВ).

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 92 % согласие

Рекомендация 6

Биоэлектрический импедансный анализ (БИА) — неинвазивный, простой и доступный у постели пациента метод — может использоваться для оценки состава тканей организма у ЛМВ. Предпочтительно использовать специфические прогнозирующие уравнения или исходные значения сопротивления и реактивности.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 7

Последовательные измерения силы сжатия кисти могут использоваться у взрослых и детей (≥ 6 лет) с МВ, поскольку это может помочь выявить ранние изменения в мышечной функции и, следовательно, может служить индикатором нутритивного статуса.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 8

Антропометрия средней трети плеча, включая измерение окружности середины плеча и кожных складок над трицепсом, особенно если ДЭРА или БИА недоступны.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Существует несколько методов оценки состава тканей организма, изученных у ЛМВ. К ним относятся антропометрия руки (окружность середины плеча, толщина кожной складки над трицепсом, площадь мышц руки), ДЭРА, БИА, плетизмография с вытеснением воздуха, метод двойной метки воды, измерение силы кисти и ультразвуковая диагностика [8],[22].

До сих пор ведутся дискуссии о том, какой метод является наиболее точным. При выборе метода следует учитывать доступность в клинических условиях и стоимость. Наиболее часто применяемый метод оценки состава тканей организма при МВ — ДЭРА, за ним следует БИА. Однако сравнение между разными методами затруднено, так как они имеют большую вариативность при определении состава тканей организма при МВ [36]. Не хватает данных о динамических изменениях состава тканей организма и о способности различных методов отслеживать эти изменения.

Метод ДЭРА является наиболее широко используемым методом оценки состава тканей организма благодаря высокой точности и детализированной информации о сегментарной и общей безжировой массе (БЖМ/FFM) и жировой массе (ЖМ/FM). ДЭРА также часто применяется в научных исследованиях [36]. Терминология оценки состава тканей организма различается в зависимости от применяемого метода и включает двухкомпонентную модель (с использованием БИА, антропометрии руки и плетизмография БЖМ/FFM) применяется ко всем компонентам, не содержащим жира. ДЭРА рутинно используется для оценки минеральной плотности костной ткани (МПК) у детей старше 8–10 лет. Поскольку ДЭРА также предоставляет данные о составе тканей организма, в этой возрастной группе может не требоваться дополнительное тестирование состава тканей организма. Однако ДЭРА является дорогостоящим методом и недоступна во многих клинических учреждениях [22],[35]. Исследования ДЭРА для оценки состава тканей организма при МВ показали, что $ОФВ_1$ положительно коррелирует с БЖМ/FFM и отрицательно – с ЖМ/FM во всех возрастных группах. ИМТ также коррелирует с функцией легких, но эта связь слабее, чем у БЖМ/FFM [26],[31],[34].

БИА вычисляет параметры состава тканей организма с помощью уравнений прогнозирования, основанных на измерении импеданса организма [36]. БИА является подходящим методом оценки состава тканей организма при МВ. Кроме того, снижение БЖМ/FFM, выявленное с помощью БИА, коррелирует с ухудшением функции легких [23],[27]. После публикации предыдущего руководства была разработана и валидирована МВ-специфическая формула БИА для детей, подростков и молодых взрослых [27]. Хотя БИА более широко доступен, чем другие методы, его основными ограничениями при МВ являются потенциальный дисбаланс электролитов и отсутствие специфического для МВ уравнения для взрослых. Чтобы устранить эти проблемы, некоторые авторы используют необработанные данные сопротивления и реактивности, а не уравнения [22],[25],[27].

Плетизмография с вытеснением воздуха — альтернативный метод оценки состава тканей организма при МВ, но преимущественно используется в научных исследованиях [22]. При использовании этого метода для оценки состава тканей организма при МВ была обнаружена положительная корреляция между $ОФВ_1$% и БЖМ/FFM, ИБЖМ/FFMI.

Дополнительным методом оценки состава тканей организма является антропометрия руки, которую можно легко выполнить в клинических условиях, но при этом точность при МВ остается спорной [25], [33]. Окружность середины плеча может указывать на нарушение питания, но не так хорошо коррелирует с функцией легких, как другие методы [17],[38].

Ультразвук может использоваться для оценки толщины мышц и подкожного жира. Хотя исследования этого метода при МВ ограничены, снижение толщины подкожного жира и квадрицепса коррелирует с форсированной

жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) и нутритивным статусом [15],[22],[24].

Измерение силы сжатия кисти является достоверным методом выявления изменений в мышечной функции и потере мышечной массы у ЛМВ старше 6 лет [18]. ЛМВ в среднем имеют меньшую силу сжатия кисти по сравнению со сверстниками аналогичного возраста и пола [20]. Измерение силы сжатия кисти особенно полезно для контроля состава тканей организма у детей и подростков с ИМТ <50-го перцентиля, поскольку низкая сила сжатия при нормальном ИМТ может указывать на снижение БЖМ/FFM, что оказывает негативное влияние на функцию легких (чаще обострения, снижение $ОФВ_1$% и ФЖЕЛ%) [20].

3.3. Прочие методы

Рекомендация 9

Использование инструментов скрининга питания, специфичных для муковисцидоза, может служить начальным этапом наряду с антропометрической оценкой для раннего выявления детей с МВ, подверженных риску недостаточного питания и нуждающихся в дальнейшем обследовании и ведении у диетолога. Это особенно актуально в условиях ограниченной доступности специалистов или ресурсов.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 92 % согласие

Рекомендация 10

Регулярный пересмотр рациона питания, включая оценку соблюдения диетических рекомендаций, может проводиться каждые 3–6 месяцев у детей с МВ и каждые 6–12 месяцев у взрослых с МВ.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

В целом инструменты скрининга питания могут эффективно выявлять детей с риском недостаточного питания, даже если их антропометрические параметры находятся в пределах нормы. Таким пациентам требуется дополнительная оценка и ведение у диетолога [35]. Использование скрининговых инструментов особенно полезно при ограниченной доступности диетологов и ресурсов, так как позволяет направлять на обследование пациентов с наивысшим риском.

Исследования, посвященные специфическим для МВ инструментам скрининга питания, пока ограничены, однако описаны два таких инструмента [39]. Первый инструмент разработал Макдональд [39] в 2008 году, и он включает ИМТ и многолетние данные по набору веса и росту, чтобы стратифицировать пациентов от 2 до 20 лет на группы низкого, умеренного и высокого риска по питанию. Этот инструмент прошел валидацию для ЛМВ в небольших исследованиях и должен рассматриваться как дополнение к традиционной антропометрической оценке нутритивного статуса [22],[28],[41]. Второй инструмент, разработанный Соузой дос Сантос Саймоном и соавторами [40], предназначен для ЛМВ 6–18 лет. Он включает 10 клинических параметров, которые считаются факторами риска нарушения питания при муковисцидозе, среди них: ИМТ, прибавка массы тела и роста, наличие панкреатической недостаточности (PI), неоптимальное потребление пищи, МВ-обусловленный сахарный диабет (CFRD) и другие. У взрослых с МВ использовался инструмент скрининга риска питания 2002 г. (NRS 2002) [43],[18]. Этот проверенный инструмент скрининга дает пациентам оценку различных уровней нутритивного статуса на основе потери веса, ИМТ в сочетании с общим состоянием, тяжестью заболевания, возрастом и потреблением пищи.

Регулярная оценка рациона питания является важной практикой в оценке нутритивного статуса ЛМВ, включая оценку соблюдения диетических рекомендаций. МВ. 24-часовой учет рациона питания является полезным, но для количественной оценки потребления энергии, макро- и микроэлементов часто требуется более длительная запись диеты в течение 3-5 дней. Это необходимо для полного анализа пациентов, находящихся в группе риска по питанию, или для детей, которые не достигают рекомендуемого прироста массы тела [8]. Однако следует подчеркнуть, что увеличение потребления калорий и жиров может не устранить потенциальный дефицит микроэлементов и также может привести к нездоровым привычкам в еде, например, к более низкому индексу здорового питания-2015 (Healthy Eating Index-2015 (HEI-2015)) [31], который связан с более высокой долей висцеральной жировой ткани. Это подчеркивает важность не только фокусировки на количественном составе рациона, но и на качества питания, и добавки должны предоставляться своевременно [44].

Биохимические маркеры статуса питания у ЛМВ могут включать анализ крови, сывороточный альбумин, статус железа, уровни жирорастворимых витаминов в плазме и показатели электролитов. Тем не менее нет единого маркера, который бы точно оценивал нутритивный статус. Оценка нутритивного статуса должна основываться на комбинации клинических данных, антропометрических параметрах, составе тканей организма и биохимических показателях.

4. Нарушение питания: недостаточность питания и избыточный вес

4.1. Формулировка проблемы: муковисцидоз и нарушение питания

С момента публикации предыдущих рекомендаций нутритивный статус у людей с МВ значительно изменился. В частности, в развитых

странах количество пациентов с недостаточным питанием со временем сократилось [49], тогда как в то же время за последние два десятилетия наблюдался рост избыточного веса и ожирения с различной частотой 6-33 % [12],[50]. Стало очевидным важное расхождение между развитыми странами: в развитых странах уровень недостаточности питания среди детей и взрослых с МВ составляет от 4 до 19 %, а в развивающихся странах 25-50 % пациентов продолжают страдать от недостаточности питания [18],[53],[59].

Классическая проблема при муковисцидозе заключается в несоответствии между энергетическими потребностями и фактическим потреблением пищи. В течение десятилетий стандартом питания при МВ была высококалорийная диета с высоким содержанием жиров, заместительной терапией препаратами ферментов поджелудочной железы (PERT) и добавками жирорастворимых витаминов [67]. Однако в настоящее время формируется новый стандарт — более здоровая диета, направленная на предотвращение ожирения.

4.1.1. Описание нутритивного статуса в исследованиях

Рекомендация 11

Будущие исследования, описывающие недостаточную массу тела, должны использовать стандартные пороговые значения для улучшения сопоставимости данных:

- **Для взрослых ИМТ < 18,5 кг/м²**
- **Для детей**
  - **Недостаточный вес: Z-скор вес /возраст <-2 SD или ИМТ <-2 SD (= 2-го перцентиля) медианного референтного значения по возрасту и полу.**
  - **Задержка роста: Z-скор рост/возраст < –2 SD среднего референсного значения по возрасту и полу.**

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 12

Будущие исследования, описывающие избыточный вес и ожирение у ЛМВ, должны использовать стандартные пороговые значения для улучшения сопоставимости данных:

- **Для взрослых**
  - **ИМТ 25-29,9 кг/м² — избыточный вес**
  - **ИМТ ≥30 кг/м² — ожирение**
- **Для детей от двух лет**
  - **ИМТ между 85-м и 94,9-м перцентилем ИЛИ ИМТ > 1 SD (-84-й перцентиль) выше медианы референсного показателя ВОЗ по полу и возрасту) — избыточный вес**
  - **ИМТ ≥95-ого перцентиля ожирения ИЛИ z-скор ИМТ > 2 SD (-98-й перцентиль) выше медианного референтного показателя ВОЗ по полу и возрасту - ожирение.**

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Из-за большого разнообразия определений и критериев пороговых значений, используемых в исследованиях для описания недостаточного питания, избыточного веса и ожирения, сложно получить четкое представление о фактических показателях распространенности и сравнить их между центрами и странами. Важно понимать разницу между определением нутритивного статуса у здоровых людей [68] и целевыми показателями питания у ЛМВ. При описании популяции следует использовать стандартные определения для улучшения сопоставимости между исследованиями [62].

4.1.2. Целевые показатели питания для ЛМВ

Рекомендация 13

Цели оптимального нутритивного статуса у ЛМВ выше, чем у общей популяции, например, по определению CDC/ВОЗ. Люди с МВ, у которых наблюдается стагнация веса или роста (выраженная в тенденции к снижению перцентилей или z-скоров), должны проходить дополнительную оценку нутритивного статуса.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Поскольку сохраняется связь между недостаточностью питания и клиническими исходами, такими как функция легких, качество жизни и риск смерти, целевой ИМТ у пациентов с МВ выше, чем просто избегание нарушений питания [53],[59],[63],[69]. Согласно отчету Фонда муковисцидоза (CFF) за 2021 год, оптимальные показатели ОФВ1% (объема форсированного выдоха за 1 секунду) наблюдаются: при ИМТ около 50-го перцентиля у детей, при ИМТ ≥22 кг/м² у женщин и ≥23 кг/м² у мужчин. Исследование Ашкенази и соавторов показало, что ИМТ ниже -0,75 SD увеличивает риск необходимости трансплантации [69]. В исследовании Боднара и соавторов ИМТ < 25-го перцентиля был связан со значительно более низким ОФВ1 [62].

Для младенцев питание считается адекватным, если к двум годам они достигают нормальных перцентилей массы тела и роста, аналогичных детям без муковисцидоза. У более старших детей с муковисцидозом питание считается адекватным, если их рост аналогичен росту здоровой популяции, с целевым ИМТ около 50-го перцентиля [47]. Однако данные регистров

продолжают указывать на дефицит роста у детей с МВ, несмотря на улучшение массы тела и ИМТ (отчет регистра CFF 2021). Поскольку окончательный рост является независимым предиктором долголетия, необходимо более детальное изучение этого вопроса [76].

Для взрослых с МВ пороговые значения ИМТ представляют собой конкретную цель для женщин и мужчин [47].

ИМТ как единственный показатель нутритивного статуса не всегда точен, так как в 30 % случаев у ЛМВ наблюдается «ожирение при нормальном весе» (NWO) [12]. NWO — это состояние, при котором ИМТ нормальный, но уровень БМЖ/FFM низкий. Сильная связь между функцией легких и мышечным ИМТ (сильнее, чем между функцией легких и ИМТ), БЖМ/FFM и ИБЖМ/FFMI указывает на то, что пациентам может потребоваться дополнительная оценка состава тела и адаптированные стратегии, чтобы избежать ожирения при нормальном весе [12],[73].

4.2. Недостаточность питания

Утверждение 1

Недостаточность питания при МВ остается связанной с худшим исходом для легких, повышенной колонизацией *Pseudomonas aeroginosa*, снижением качества жизни и риском смерти.

Сильный консенсус, 100 % согласие

Утверждение 2

Частота недостаточности питания при МВ может быть негативно обусловлена отсутствием неонатального скрининга, недоступностью определенных методов лечения (лечение Дорназой альфа, ферменты поджелудочной железы), экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (PI), отсутствием продовольственной безопасности, колонизацией *Pseudomonas aeruginosa* и возрастом постановки диагноза.

Сильный консенсус, 100 % согласие

Утверждение 3

Раннее восстановление роста при МВ имеет решающее значение, поскольку недостаточность питания в младенчестве имеет тенденцию сохраняться, а наверстывание роста после двух лет затруднено. Чем дольше сохраняется адекватный рост в раннем возрасте, тем лучше респираторные показатели в возрасте 6–7 лет и 12 лет.

Сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Согласно последнему Европейскому регистру пациентов с муковисцидозом, медиана ИМТ составляет 21,9 кг/м2 для взрослых, и медиана z-оценки ИМТ составляет -0,2 у детей. При этом существуют значительные различия в уровнях недостаточности питания ЛМВ среди разных стран [66]. На частоту недостаточности питания могут отрицательно влиять PI, отсутствие неонатального скрининга, недоступность определенных методов лечения (лечение ДНКазой, ферменты поджелудочной железы), отсутствие продовольственной безопасности, колонизация P. aeruginosa и возраст постановки диагноза [60],[63],[78]. Недостаточность питания по-прежнему связана с худшим исходом для легких, снижением качества жизни, повышенным риском трансплантации и повышенным риском смерти [53],[59],[63],[69].

4.3. Избыточный вес и ожирение

Утверждение 4

Факторы, характерные для пациента, в настоящее время связанные с избыточным весом или ожирением при МВ, включают более поздний возраст на момент постановки диагноза, пожилой возраст, сохранную функцию поджелудочной железы (PS), функцию легких, по крайней мере один аллель с классом IV или V, назначенный ивакафтор, низкий социально-экономический статус и мужской пол.

Сильный консенсус, 100 % согласие

Утверждение 5

Исследования, сообщающие о функции легких (ОФВ1) и связи с избыточным весом у ЛМВ, противоречивы. Некоторые исследования описывают связь с улучшением ОФВ1, в то время как другие не наблюдают дополнительного преимущества для ОФВ1. Ожирение связано с более высокой частотой гипертонии, гиперхолестеринемии и стеатоза печени.

Сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 14

Следует избегать ожирения, поскольку сопутствующие проблемы, такие как гипертония, гиперхолестеринемия и сахарный диабет, действительно возникают при ожирении у ЛМВ.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

В нескольких исследованиях сообщается об увеличении частоты ожирения у ЛМВ с различной частотой от 6 до 33 %. Распространенность, по-видимому, неуклонно росла за последние два десятилетия в развитых странах [12],[50],[52],[66]. Избыточный вес и ожирение у ЛМВ связаны с PS, более старшим возрастом на момент постановки диагноза, возрастом старше 46 лет, проживанием в районах с низким доходом, а также с мужским полом [54],[57],[79]. Сообщается о противоречивых результатах относительно связи между ОФВ1 и избыточным весом/ожирением при МВ. В

некоторых исследованиях описывается улучшение ОФВ1, в то время как в других не наблюдается никаких дополнительных преимуществ для ОФВ1. Интерпретация анализов затруднена, поскольку существуют ограниченные данные по оценке роли избыточного веса/ожирения в отношении ОФВ1. Однако избыточный вес или ожирение связаны с более высокой частотой гипертонии, гиперхолестеринемии и стеатоза печени [12],[50],[52],[54],[57],[70],[80]. Несмотря на отсутствие долгосрочных данных о влиянии избыточного веса и ожирения на ЛМВ, по аналогии с общей популяцией, хорошей клинической практикой представляется попытка избежать этого.

5. Заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы

Рекомендация 15

Препараты ферментов поджелудочной железы следует назначать всем пациентам с признаками экзокринной недостаточности поджелудочной железы (PI). Прием ферментов поджелудочной железы приводит к улучшению антропометрических показателей и снижению желудочно-кишечных осложнений, связанных с нарушением пищеварения.

Степень рекомендации: A – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 16

Уровень pH в тонком кишечнике определяет высвобождение ферментов поджелудочной железы из гранул с энтеросолюбильной оболочкой. Отсутствуют доказательства, подтверждающие целесообразность рутинного использования ингибиторов протонной помпы (ИПП) для повышения эффективности ферментов.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 17

Оценка дозировки ферментов поджелудочной железы должна проводиться индивидуально с использованием наиболее подходящего критерия для назначения.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 18

Ферменты поджелудочной железы могут назначаться перорально в начале энтерального питания (ЭП) и ночью, если пациент не спит. Ферменты в неэнтеросолюбильной или порошкообразной форме можно смешивать с пищей, если пероральный прием невозможен.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 91 % согласие

Комментарий

PI встречается более чем у 85 % пациентов с МВ. Экзокринная недостаточность развивается уже внутриутробно. Она выражается к неспособности поджелудочной железы доставлять ферменты в двенадцатиперстную кишку. Нарушение секреции бикарбоната (HCO_3^-) создает продолжительно кислую среду в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки после опорожнения желудка. PI диагностируется по низким уровням измеряемой фекальной эластазы-1 (⩽100 мкг/г стула — пограничный 100–200 мкг/г) [6],[8],[82]. Заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы (PERT) является необходимой мерой для коррекции нарушения переваривания и всасывания питательных веществ. PERT включает липазу, протеазу и амилазу. PERT следует принимать с каждым приемом пищи, содержащей жиры, белки и сложные углеводы. На рынке представлено множество препаратов ферментов поджелудочной железы, отличающихся разной силой действия, содержанием и формой выпуска (сферы или таблетки с энтеросолюбильной оболочкой (различного размера), таблетки без энтеросолюбильной оболочки или порошок). Все препараты PERT содержат продукты свиного происхождения. Были разработаны и задокументированы в клинических испытаниях несвиные ферменты, но в настоящее время не существует эффективной альтернативы [84]. Кишечнорастворимые капсулы высвобождают ферменты с оптимальной скоростью, когда pH в двенадцатиперстной кишке достигает уровня примерно 6,0 [6], [82], [85]. С 2009 года Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств одобрило формулы PERT, основанные на специальных исследованиях, доказавших эффективность PERT по сравнению с плацебо у ЛМВ с PI.

Изучение эффективности PERT осложняется множеством факторов, таких как тип пищи [92], желудочно-кишечный транзит, меж- и внутрииндивидуальные различия в потребности в ферментах, а также уровень кислотности в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки [6],[82],[89],[92],[95].

Поскольку имеющиеся исследования ограничены, применение препаратов, снижающих кислотность желудка, не рекомендуется в качестве стандартной практики для улучшения всасывания жира и уменьшения симптомов со стороны ЖКТ [96]. Если такие препараты назначаются, клинические исходы должны тщательно контролироваться. Прием этих препаратов следует прекратить, если только текущий мониторинг не показывает продолжающегося улучшения задокументированных симптомов. Длительное использование ИПП у детей должно оцениваться с учетом возможных побочных эффектов [98]. Недавнее исследование среди взрослых пациентов с муковисцидозом показало, что длительное использование ИПП может повысить риск легочных инфекций без значимого улучшения нутритивного статуса [99].

Несмотря на наблюдаемое улучшение нутритивного статуса, параметров роста и симптомов со стороны ЖКТ после начала PERT [85],[89],[100], рекомендации по оптимальной дозировке дать невозможно [90],[95],[101]. Кроме того, у младенцев с МВ увеличение дозы ферментов не привело к улучшению клинических показателей по сравнению с использованием доз в более низком рекомендуемом диапазоне [105]. Обзор текущих рекомендаций по PERT представлен в таблице 4 [8]. Дозировки выражаются в единицах липазы (LU) на грамм пищевого жира, на килограмм массы тела и на килограмм массы тела за прием пищи. Изменение расчетного критерия влияет на общее потребление ферментов за прием пищи.

Проект MyCyFAPP, инициированный в рамках программы Horizon 2020 Европейского союза, был направлен на разработку инновационного метода оптимизации приема ферментов и поддержку самостоятельного управления терапией с помощью мобильного приложения, однако на данный момент оно недоступно [94],[102].

Оптимизация дозировки PERT у пациентов с муковисцидозом может быть легче при наличии удобных методов для пациентов и медицинского персонала. Исследования эффективности PERT оценивают изменение антропометрических параметров и коэффициент абсорбции жира (CFA) как ключевые показатели результата [82],[85],[89],[100],[106]. Расчет CFA признан «золотым стандартом» оценки абсорбции жиров [106]. Однако этот метод обременителен для пациентов и персонала. Ретроспективный анализ CFA и потребления молочных продуктов показал изменчивость CFA в ответ на PERT [88],[108]. В качестве альтернативных методов оценки PERT рассматриваются использование пищевых биомаркеров и анализ крови на мальабсорбцию [109]. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Изучалась роль PERT в осложнениях муковисцидоза [112]. В одном наблюдательном исследовании не было выявлено разницы в дозе ферментов поджелудочной железы в отношении распространенности синдрома дистальной интестинальной обструкции/непроходимости [112]. В небольшом РКИ прием ферментов ПЖ способствовал снижению постпрандиальной гипергликемии за счет нормализации секреции инкретинов и замедления опорожнения желудка [113]. Независимо от дозировки PERT, соблюдение режима остается сложной проблемой как для поставщиков медицинских услуг, так и для ЛМВ и их семей. У детей старшего возраста соблюдение терапии осложняется ростом независимости и снижением родительского контроля. Кроме того, если у родителей отмечаются высокие показатели депрессивных симптомов, приверженность PERT у их детей также ниже. Соблюдение режима PERT напрямую связано с увеличением массы тела. В одном исследовании за 3 месяца прирост z-оценки массы тела составил 0,5 (0,2) у детей с показателем соблюдения PERT >50 %, по сравнению с -0,1 (6,1) у детей с показателем соблюдения PERT <33 % [114]. Ограниченные данные также указывают на связь между самооценкой соблюдения режима PERT и количеством ежегодных госпитализаций [240]. Пациенты с наивысшей приверженностью демонстрировали наибольший ИМТ [8],[115]. В недавнем исследовании среди взрослых пациентов низкая приверженность к PERT во время перекусов была связана с повышенной частотой диареи. Это подтверждает значительное влияние соблюдения режима PERT на симптомы со стороны ЖКТ [116].

Практические рекомендации по PERT остаются противоречивыми из-за ограниченного объема литературы [82],[91],[95],[117]. Оптимальное время приема ферментов может варьироваться у разных пациентов. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования [91],[95],[117].

Пациенты, получающие ночное зондовое питание, могут сталкиваться с дополнительными сложностями при выборе оптимального времени приема ферментов. Стандартные рекомендации предполагают пероральный прием ферментов поджелудочной железы в начале зондового питания и дополнительный прием ночью, если пациент не спит. Существуют некоторые ограниченные доказательства того, что использование нового встроенного картриджа (доступно в США) улучшает усвоение питательных веществ (липидов)) [119]. Этот картридж содержит липазу. При его применении необходимо дополнительно назначать протеазу и амилазу с помощью PERT для переваривания белков и углеводов. Этот картридж может быть полезным для некоторых ЛМВ [119]. Однако для большинства ЛМВ традиционный режим PERT достаточен для поддержания хороших результатов при зондовом питании. На данный момент использование встроенного картриджа следует рассматривать индивидуально, например, у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию препаратами ферментов, с постоянными симптомами со стороны ЖКТ, мешающими применению поддерживающего энтерального питания. Однако эти методы поддерживающего энтерального питания недоступны в Европе. Стоимость лечения также должна быть принята во внимание перед рассмотрением изменения в клинической практике без подтверждающих доказательств. Использование встроенного картриджа по сравнению с обычной терапией препаратами ферментов обходится дороже [119],[121].

Таблица 4
Заместительная терапия препаратами панкреатического фермента липазы: консенсусное руководство.

Возраст	Рекомендуемая доза
Младенцы (до 12 месяцев)	2000–4000 ЕД липазы / 120 мл смеси или предполагаемого потребления грудного молока и приблизительно 2000 ЕД липазы/грамм пищевого жира в пище
Дети 1-4 лет	2000–4000 ЕД липазы/грамм пищевого жира, увеличение дозы при необходимости (максимальная доза 10 000 ЕД липазы/кг/калорий)
Дети старше 4 лет и взрослые	Начальная доза 500 ЕД липазы/кг/прием пищи, титруемая до максимальной дозировки: - 1000–1500 ЕД липазы/кг/прием пищи; или - 10 000 ЕД липазы/кг/калорий; или - 2000–4000 ЕД липазы/грамм пищевого жира с жиросодержащими блюдами, закусками и напитками

В клинической практике введение микросфер с ферментами младенцам может быть сложным. Ферменты могут смешиваться с различными носителями. Это может быть небольшое количество сцеженного грудного молока или смеси, а также кислое пюре (например, яблочное), предлагаемое младенцу с ложки. Если ребенок отказывается принимать микросферы, можно рассмотреть препараты без энтеросолюбильной оболочки или порошковые ферменты. Панкреатические ферменты никогда не следует добавлять в жидкие смеси для младенцев. Независимо от формы используемых ферментов, после их введения следует тщательно полоскать рот младенца, чтобы очистить десны и предотвратить раздражение. Также рекомендуется защищать кожу ягодиц, особенно в первые месяцы после начала терапии препаратами ферментов. Использование крема на основе цинка и частая смена подгузников помогают предотвратить кожное раздражение.

Для пациентов, получающих PERT, рекомендуется регулярный мониторинг эффективности терапии. Это включает оценку острых желудочно-кишечных симптомов (вздутие живота, стеаторея) и оценку хронических параметров (рост, нутритивный статус). Рекомендуется проводить измерения роста и веса ежемесячно или чаще для младенцев в начале терапии препаратами ферментов (с учетом веса младенца, возраста, реакции на лечение — см. раздел о младенцах, оценку), каждые три месяца для детей старшего возраста и подростков и каждые шесть месяцев для взрослых.

6. Жирорастворимые витамины

Рекомендация 19

Биохимическая оценка уровней витаминов и микроэлементов во время обострения МВ должна интерпретироваться с осторожностью.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 20

Для людей с МВ и экзокринной недостаточностью ПЖ (PI) уровни жирорастворимых витаминов в плазме можно оценить после начала приема ферментов и витаминов; через три-шесть месяцев после начала или изменения витаминной терапии; и ежегодно в дальнейшем.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 21

Для ЛМВ с сохранной экзокринной функцией ПЖ (PS) жирорастворимые витамины могут оцениваться ежегодно по уровням в плазме.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 22

Уровни 25(OH)D (витамина D) следует измерять ежегодно. Уровни 25(OH)D <20 нг/мл (<50 нмоль/л) следует считать дефицитными, а уровни >30 нг/мл (>75 нмоль/л) следует считать достаточными. Целевые уровни 25 (OH) должны составлять 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л), и уровни не должны превышать 100 мг/мл (250 нмоль/л).

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 23

Людям с МВ и экзокринной недостаточностью ПЖ (PI) витаминные добавки следует принимать вместе с пищей с высоким содержанием жиров и ферментами, чтобы улучшить всасывание. Это правило не распространяется на водорастворимые витаминные препараты.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 24

Если биохимический дефицит сохраняется, несмотря на адекватный прием витаминных добавок, перед коррекцией дозировки необходимо исключить несоблюдение режима и проблемы с усвоением.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 25

Пациенты должны принимать витамин D в форме холекальциферола (D3).

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 91 % согласие

Рекомендация 26

Тип носителя витамина D может влиять на его усвоение. Если уровень витамина D остается низким при использовании масляной основы, можно рассмотреть водный или порошковый носитель.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 27

Если уровни недостаточны или дефицитны, врач должен исключить несоблюдение предписанного режима как этиологию дефицита. Необходимо проконсультироваться с эндокринологом, если сохраняются трудности с поддержанием уровня витамина D выше 30 нг/мл (≥75 нмоль/л) и соблюдение предписанного режима подтверждено.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Нарушение механизма всасывания жира, возникающее при экзокринной недостаточности ПЖ (PI), может приводить к дефициту жирорастворимых витаминов (A, E, D, K) у ЛМВ [123].

Дефицит микронутриентов, вызванный экзокринной PI из-за нарушения всасывания жирорастворимых витаминов, может привести к экхимозам из-за свертывания крови (дефицит витамина K), атаксии и периферической невропатии (дефицит витамина E), нарушению ночного зрения и ксерофтальмии (дефицит витамина A), спазмам и судорогам мышц, остеомаляции и остеопорозу (дефицит витамина D). Даже ЛМВ с сохраненной функцией поджелудочной железы (PS) подвержены риску дефицита жирорастворимых витаминов [125].

Дефицит встречается у 10–35 % детей с PI, несмотря на прием витаминных добавок. Однако явные клинические проявления дефицита встречаются редко [126]. Целью оценки и лечения является коррекция субоптимальных уровней витаминов и достижение оптимальных биохимических показателей [127]. Уровни жирорастворимых витаминов в плазме необходимо измерять не реже одного раза в год у всех ЛМВ.

Мы рекомендуем у пациентов в экзокринной PI проверять уровни жирорастворимых витаминов в плазме после начала приема ферментов и витаминов, через три-шесть месяцев после начала или изменения витаминной терапии и ежегодно в дальнейшем.

Витаминные добавки следует принимать вместе с пищей с высоким содержанием жиров и ферментами, чтобы улучшить всасывание. Если доступны, предпочтительны жидкие поливитаминные формулы или таблетки, поскольку они облегчают соблюдение режима. При биохимическом дефиците перед коррекцией дозировки необходимо исключить несоблюдение режима и проблемы с усвоением добавок. У пациентов с PS уровень жирорастворимых витаминов в плазме мы рекомендуем оценивать ежегодно.

У ЛМВ, принимающих терапию CFTR-модуляторами, особенно у маленьких детей и подростков, которым может потребоваться снижение дозировки, требуется проверять уровни витаминов через три месяца после начала терапии.

6.1. Витамин D

Недостаточность витамина D остается распространенной проблемой при муковисцидозе, даже у пациентов, получающих добавки. Гиповитаминоз D часто является результатом мальабсорбции жиров, но другие факторы включают в себя увеличение географической широты, плохое питание, уменьшение пребывания на солнце, нарушение гидроксилирования витамина D и несоблюдение предписанного режима приема витамина D. Витамин D играет ключевую роль в регуляции кальция и поддержании здоровья костей, а его дефицит при МВ может привести к осложнениям в виде остеопении и остеопороза. Со временем рекомендовано повышать дозы витамина D для достижения целевых уровней циркулирующего 25-гидроксивитамина D [128]. Недостаточность распространена среди детей младшего возраста с МВ. Даже дети с PS подвержены дефициту витамина D [129].

Взрослые с муковисцидозом и дефицитом витамина D подвержены более высокому риску развития CFRD и риску раннего начала CFRD. Поддержание уровня 25(OH)D выше 20 нг/мл (50 нмоль/л) может снизить этот риск [130].

При недостатке солнечного света риск гиповитаминоза D значительно возрастает. Даже ЛМВ с сохранной функцией поджелудочной железы (PS) подвержены риску дефицита жирорастворимых витаминов. Дефицит жирорастворимых витаминов встречается у 10–35 % детей с экзокринной PI. Уровни жирорастворимых витаминов в плазме необходимо измерять у ЛМВ не реже одного раза в год. При назначении добавок необходимо учитывать сезонные колебания и различное количество солнечного излучения в разные периоды года.

Витамин D жизненно важен для здоровья костей. Добавки должны достигать оптимальной

концентрации в сыворотке (таблица 5). Беременные женщины должны дополнительно получать 600 МЕ (15 мкг) витамина D в сутки.

6.2. Витамин А

Низкий уровень витамина А связан с ухудшением функции легких и учащением легочных обострений. Добавки витамина А должны нормализовать его уровень. Однако избыточная концентрация ретинола в сыворотке должна быть исключена, особенно после трансплантации или при терапии CFTR модуляторами [126].

6.3. Витамин Е

Дефицит витамина Е имеет серьезные клинические последствия, включая гемолитическую анемию, нервно-мышечные, ретинальные и когнитивные расстройства. Адекватная дозировка жизненно важна для поддержания здоровья легких и антиоксидантного статуса [126].

6.4. Витамин К

Дефицит витамина К влияет на свертываемость крови и здоровье костей.

Не существует надежных биохимических маркеров, которые точно отражают статус витамина К. Особое внимание следует уделять новорожденным и ЛМВ с муковисцидоз-обусловленным заболеванием печени (CFLD) [126].

7. Сохранная функция поджелудочной железы (PS)

Рекомендация 28

Пациентам с сохранной функцией поджелудочной железы (PS) жирорастворимые витамины следует назначать в соответствии с рекомендациями для пациентов с PI, с индивидуальной корректировкой дозировок при наличии показаний.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 29

Функцию поджелудочной железы у пациентов с PS желательно оценивать ежегодно с помощью определения панкреатической эластазы-1 в кале. Повторный тест следует проводить при выявлении нарушенного роста и (или) ухудшении нутритивного статуса.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 30

Пациенты с PS требуют дополнительного контроля массы тела, чтобы не допустить превышения целевого уровня ИМТ, поскольку PS связана с повышенным риском избыточной массы тела.

Степень рекомендации: B – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 31

Учитывая, что пациенты с PS в сравнении с пациентами с PI сталкиваются с рисками ожирения и его последствиями так же, как и общая популяция, им необходимо проводить скрининг на сердечно-сосудистые заболевания (например, дислипидемию).

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Таблица 5
Рекомендации по приему жирорастворимых витаминов для людей с недостаточностью поджелудочной железы и муковисцидозом.

Витамин	Добавка	Эталонное значение показателя в сыворотке и частота мониторинга
Жирорастворимые витамины		
Витамин А	Количество зависит от значений показателей в сыворотке и формы выпуска добавки: **Ретинал (преформированный):** - Начинать с минимальной дозировки - Быстро адаптировать к целевому диапазону значений в сыворотке **Бета-каротин (провитамин А):** - Назначать 1 мг/кг/сут (максимум 50 мг/сут) в течение 12 недель - Затем переходить на поддерживающую дозу (максимум 10 мг/сут)	Нормальный референсный диапазон, предоставленный лабораторией, обрабатывающей образец Контролировать ежегодно и через 3-6 месяцев после изменения дозировки. Также нужно тестировать при рассмотрении вопроса беременности

Витамин D	Дозировка зависит от уровней в сыворотке (может изменяться в зависимости от питания и воздействия солнечного света): - Начальная доза витамина D3 (холекальциферол) Младенцы: 400 МЕ/сут (увеличение до 1000 МЕ/сут) Все остальные: 800 МЕ/сут (увеличение до верхнего предела 2000 для детей 1–10 лет и 4000 МЕ/сут для более старшего возраста) - Поддерживающая доза: адаптировать к годовым показателям в сыворотке, желательно измерять в конце темных месяцев	Сывороточный-25(OH)D — минимум 20 нг/мл (50 нмоль/л) Контролировать ежегодно и проверять через 3-6 месяцев после изменения дозировки
Витамин E (токоферолы)	Дозировка α-токоферола: 100–400 МЕ/сут Младенцы <12 месяцев: 50 МЕ/сут (1 мг = 1,49 МЕ)	Соотношение α-токоферол:холестерин в плазме >5,4 мг/г Контролировать ежегодно и проверять через 3-6 месяцев после изменения дозировки
Витамин K	Витамин K_1 - Младенцы: 0,3–1,0 мг/сут - Дети старшего возраста и взрослые: 1–10 мг/сут	Рутинные биохимические измерения ограничены в доступности

Сокращения: 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D.

Комментарий

PS встречается примерно у 15 % ЛМВ. Некоторые пациенты, изначально имеющие PS при рождении, могут со временем перейти в категорию PI из-за прогрессирующего характера заболевания, мутаций класса I-III, а также вследствие повторяющихся эпизодов панкреатита [131].

В эпоху терапии CFTR- модуляторами (CFTRm) теперь возможен и обратный процесс: у детей с изначальной PI наблюдалось улучшение или даже полное восстановление функции поджелудочной железы [132]. Поскольку возможное течение состояния поджелудочной железы теперь разнообразно, оценка и мониторинг функции поджелудочной железы становятся все более важными. Оценка уровня панкреатической эластазы-1 в кале остается стандартным методом диагностики и должна ежегодно повторяться у пациентов с PS, а также при возникновении проблем, связанных с ростом, питанием или появлением симптомов [8],[136].

Доказательства, подтверждающие необходимость рутинного приема жирорастворимых витаминов у пациентов с PS, остаются ограниченными. Предыдущие рекомендации указывали на то, что пациенты с PS все еще находятся в группе риска дефицита жирорастворимых витаминов [8]. Таким образом, оценка статуса жирорастворимых витаминов с помощью мультимодального подхода, включающего анализ пищевого потребления и измерение уровней в плазме, может проводиться ежегодно, как у пациентов с PI [8],[126],[138]. Дефицит и риск дефицита витамина D схожи среди пациентов с PI и PS [136],[140]. Однако исследования в педиатрических популяциях показывают, что у детей с PS частота дефицита жирорастворимых витаминов ниже, чем при PI [126]. Данные по пациентам с PS продолжают накапливаться, но делать окончательные выводы пока рано.

Новые исследования показывают, что связь между нутритивным статусом и функцией легких при МВ значительно различается в зависимости от панкреатического статуса [141]. Данные свидетельствуют, что у пациентов с PS может быть более высокий показатель ОФВ1% [79], реже встречаются тяжелые заболевания легких [142] и наблюдается более медленная скорость снижения ОФВ1 [141],[143], при этом эта скорость не зависит от ИМТ [141] по сравнению с пациентами с PI.

Кроме того, положительное влияние ИМТ на ОФВ1 среди пациентов с PS может быть менее выраженным, а негативное влияние избыточного веса на ОФВ1 — более значительным, чем у пациентов с PI [141]. Данные Регистров свидетельствуют о тревожном росте числа случаев избыточного веса и ожирения среди ЛМВ [50], а у пациентов с PS наблюдается более низкая распространенность недостаточного веса [141] и более высокая частота случаев избыточного веса [50],[55],[57],[79]. Поэтому требуется дополнительный мониторинг веса у пациентов с PS, чтобы избежать чрезмерного увеличения ИМТ.

Существует лишь несколько исследований, оценивающих влияние избыточного веса и ожирения на клинические исходы у ЛМВ, но они предполагают аналогичные последствия для здоровья, как и в общей популяции [144]. Однако данных о влиянии панкреатического статуса на эти процессы пока недостаточно. Исследование, оценивавшее связь преддиабетического состояния

и панкреатического статуса с легочной функцией и нутритивным статусом у взрослых с МВ, показало, что у пациентов с нормогликемической PS уровень ИМТ был значительно выше по сравнению с пациентами с PI, поддерживающими нормогликемию или имеющими сахарный диабет [145].

В то время как PI сильнее ассоциируется с воспалением, PS может способствовать развитию проатерогенного липидного профиля. Поперечное исследование с изучением метаболического профиля детей с МВ в зависимости от панкреатического статуса показало, что у детей с PS наблюдался менее благоприятный липидный профиль (более высокие уровни общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности), а также более высокий процент аномальных липидов по сравнению с пациентами с PI [79]. Исследователи установили, что потребление насыщенных жиров среди ЛМВ превышает рекомендуемый уровень для общей популяции (15,8 % против >10 %), что может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. В другом перекрестном исследовании [146], включавшем расширенный набор клинических и связанных с атеросклерозом лабораторных параметров у ЛМВ, было выявлено увеличение толщины комплекса интима-медиа у пациентов с PS по сравнению с PI. Это подчеркивает необходимость пересмотра рекомендаций по питанию при МВ с PS [146].

8. Питание и функция легких

Рекомендация 32

У ЛМВ следует достичь и поддерживать нормальный ИМТ и нормальный состав тела (т. е. жировую и безжировую массу в пределах нормы по возрасту и полу) для улучшения функции легких и увеличения продолжительности жизни.

Степень рекомендации: B – сильный консенсус, 92 % согласие

Комментарий

У детей с муковисцидозом восстановление z-скора веса при рождении к двум годам и поддержание z-скора ИМТ и роста на протяжении всего детства было связано с самым высоким ОФВ1% долж. в более позднем возрасте по сравнению с теми, кто не достиг этих параметров. Дети, у которых был вес, рост, WFL и ИМТ выше 50-го перцентиля с младенчества и ясельного возраста, имели лучшие значения ОФВ1% долж., при этом дополнительного преимущества у тех, чьи параметры роста были выше 85-го перцентиля, по сравнению с 50-м перцентилем, не наблюдалось. Нормальные параметры роста в детстве были связаны с повышенными прогнозируемыми значениями ОФВ1% в долгосрочных исследованиях дальнейшего наблюдения (4–16 лет) [139].

У взрослых с муковисцидозом данные были неоднозначными, но одно крупное ретроспективное когортное исследование показало, что ИМТ ≥ 25 кг/м² связан с уменьшением снижения ОФВ1% долж., а ИМТ < 18,5 кг/м² — с увеличением снижения прогнозируемого значения ОФВ1% долж. после наблюдения до 13 лет. Исходный ОФВ1% долж. также был связан с изменением ИМТ с течением времени [49]. Вероятно, что связь между показателями веса и функцией легких двунаправленная [139].

ИМТ оказывает значительное и клинически значимое влияние на прогнозируемые значения ОФВ1% после поправки на возраст. У пациентов с более низким ИМТ наблюдается шестикратное увеличение отношения шансов (95 % ДИ 5,0–7,3) наличия тяжелого заболевания легких (прогнозируемый ОФВ1 < 40 %) по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ [142].

Перцентиль веса ниже 10 % в течение первых двух лет жизни является существенным фактором риска для более низкого ОФВ1 в возрасте от шести до семи лет. Методы, улучшающие питание в раннем возрасте, могут привести к улучшению функции легких в дальнейшем [74],[147].

Меры по улучшению потребления питательных веществ (высоко энергетическая диета с высоким содержанием жиров) и пищеварения (PERT) необходимы для ухода за пациентами и способствуют наблюдаемому повышению функции легких и продолжительности жизни.

Соответствующее дополнение питания детей с МВ, страдающих от недостатка питания, снижает частоту легочных инфекций и улучшает дыхательную функцию [72].

ЛМВ, которые имеют избыточный вес/ожирение или значительно прибавляют в весе с течением времени, имеют лучшую функцию легких, но неблагоприятные кардиометаболические факторы риска [54]. Состояние поджелудочной железы, по-видимому, также играет роль в функции легких, поскольку PS у ЛМВ по сравнению с PI связано с более высокими уровнями ОФВ1, лучшей функцией легких [79], менее тяжелым заболеванием легких [142] и более медленной скоростью снижения ОФВ1 [141],[143], при этом скорость снижения ОФВ1, по-видимому, не зависит от ИМТ [141].

Ранние показатели веса по возрусту, особенно в возрасте одного года, и динамика веса по возрасту в раннем детстве связаны с функцией легких в более взрослом возрасте [148].

Рекомендация 33

Функция легких может проверяться не реже одного раза в три месяца и оценивается как

ОФВ1 в % долж.; нормальные диапазоны веса по возрасту/роста по возрасту у детей младше двух лет или оптимальный ИМТ у детей старшего возраста и взрослых коррелируют с лучшим ОФВ1.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Для детей и взрослых с дефицитом питания Фонд муковисцидоза не располагает достаточными доказательствами, чтобы дать рекомендацию относительно связи между улучшенной скоростью набора веса после вмешательств в питание и улучшением ОФВ1 [149].

Недостаточность питания связана с более низкой функцией легких и повышенной ранней смертностью. Существует четкая связь между более высоким ИМТ и лучшей функцией легких, оцениваемой по ОФВ1 [150].

Ожидается, что вмешательство в питание для набора веса и улучшения роста улучшит ОФВ1 у людей с недостаточным или малым весом для своего возраста [151].

9. Питание младенцев, детей ясельного возраста и старших детей

9.1. Питание младенцев

Рекомендация 34

Независимо от панкреатического статуса, младенцы с МВ должны находиться исключительно на грудном вскармливании до соответствующего введения прикорма, а затем вместе с прикормом до двух лет.

Степень рекомендации: B – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 35

Пропаганда грудного вскармливания может включать поддержку лактации как можно раньше как в больнице так и по месту жительства.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 36

Для младенцев с диагнозом муковисцидоз мы рекомендуем обогащение грудного молока или соответствующее докармливание смесью по мере необходимости в течение первого года жизни с целью восстановления нормальных z-скоров веса и роста для возраста.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 37

Прикорм следует вводить в том же возрасте, что и рекомендовано для населения в целом.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 38

Правильное пищевое поведение, позитивные пищевые привычки и консультирование по вопросам питания для семей должны быть частью помощи многопрофильной команды специалистов в области МВ.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Скрининг новорожденных на муковисцидоз в настоящее время широко применяется в Европе и во всем мире для упрощения ранней диагностики младенцев с МВ, которые в большинстве случаев не имеют симптомов [153]. Скрининг новорожденных неизменно ассоциируется с улучшением нутритивного статуса [71],[78],[155]. Мониторинг в специализированных центрах в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи [47] с профилактическим подходом к питанию и соответствующим своевременным вмешательством значительно снижает риск нарушений питания [8].

Диетологи, специализирующиеся при МВ, являются бесценными источниками поддержки для ухода за младенцами и консультированием по питанию в первые несколько месяцев жизни [157]. Рост, измеренный и оцененный диетологом, поможет выявить любые проблемы с кормлением на ранней стадии и предоставить рекомендации по питанию (исключительное грудное вскармливание или добавление молочной смеси) по мере необходимости.

В настоящее время все еще не хватает высококачественных доказательств (например, РКИ) для поддержки рекомендаций для младенцев с недавно диагностированным МВ. Два перспективных наблюдательных исследования не смогли найти связь между способами вскармливания (грудное молоко, искусственное вскармливание или комбинированное питание) и антропометрическими результатами в возрасте одного года [155] и двух лет [71]. Даже если грудное вскармливание было связано с более частыми запорами в младенчестве [158], авторы продолжают выступать за грудное молоко для всех младенцев с МВ.

Способы вскармливания не были связаны с повышенным риском госпитализации по поводу желудочно-кишечных [159] или респираторных осложнений в первые три года жизни [160].

Согласно данным небольшого исследования, любое воздействие грудного молока по сравнению с исключительно искусственным вскармливанием увеличивало разнообразие микробиома в кишечнике и дыхательных путях и задерживало

время первого легочного обострения [161]. Грудное молоко может обеспечить некоторую защиту от *P. aeruginosa* и возможность отсрочить первое заражение *P. aeruginosa*, согласно данным двух исследований [71],[161].

В обзоре грудного вскармливания младенцев с МВ [162], включавшем девять контролируемых исследований, которые были в основном ретроспективными, данные были противоречивыми, но автор пришел к выводу, что грудное вскармливание можно считать стандартом для младенцев с МВ.

Руководства по питанию в Европе [8], США [139], Австралии и Новой Зеландии [136] рекомендуют сохранять грудное вскармливание как можно дольше.

Поощрение грудного вскармливания должно включать поддержку лактации как можно раньше в больничных условиях или по месту жительства [139], поскольку это увеличивает продолжительность грудного вскармливания [163].

Все больше исследований, проведенных среди населения в целом, сообщают о многочисленных преимуществах грудного молока для здоровья в отношении иммунитета, нейрокогнитивного развития и долгосрочной защиты от хронических заболеваний, которые также могут быть полезны для ЛМВ [164], чья выживаемость значительно улучшилась [165]. Когда грудное вскармливание невозможно, рекомендуется стандартная детская смесь [8],[136]. Основанные на научных данных рекомендации остаются ограниченными в отношении оценки, мониторинга и добавок натрия. Однако период младенчества считается особенно важным [166]. Дополнительную осторожность следует проявлять в отношении тех, кто находится на грудном вскармливании, имеет стому или страдает от острой рвоты или диареи [136], [166].

Потребление энергии следует увеличивать только по мере необходимости в течение первого года жизни, применяя обогащение грудного молока или добавляя смесь с целью восстановления z-скора веса при рождении и достижения нормального роста по возрасту [8],[71],[75],[139],[155]. Все так же подчеркивается критическая важность достижения оптимального нутритивного статуса в младенчестве из-за его вероятного влияния на здоровье при МВ в дальнейшем [148].

Прикорм, определяемый как твердые и жидкие продукты, отличные от грудного молока или детской смеси [167], следует вводить в том же возрасте, который рекомендуется для населения в целом. Их не следует вводить до четырех месяцев, но и не следует откладывать введение на возраст старше шести месяцев, с усложнением текстур к девяти месяцам. Методы отлучения от груди [168] и их влияние на результаты (т. е. предпочтения в еде, рост) не изучались у детей с МВ.

Формирование адекватного пищевого поведения, позитивного отношения к пище и консультирование по вопросам питания для семей должны быть частью работы и обучения для многопрофильной команды специалистов в области МВ [8].

9.2. Кормление младенцев с мекониевой непроходимостью кишечника (микониевым илеусом (МИ))

Рекомендация 39

Пациенты с МИ должны рассматриваться как люди с высоким нутритивным риском в отношении краткосрочных и долгосрочных результатов. Их поддержку должна осуществлять многопрофильная команда специалистов при МВ, включая специалистов по детской хирургии, неонатологии, гастроэнтерологии и диетологии.

Степень рекомендации: B – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 40

Младенцы с МИ, которым требуется хирургическое вмешательство (приблизительно 70 %), должны изначально получать парентеральное питание (ПП) для поддержки их роста (GPP). Выбор формулы полного ПП должен обеспечивать благоприятный липидный противовоспалительный профиль, включая среднецепочечные триглицериды (MCT) и рыбий жир, для минимизации риска холестаза (0).

Степень рекомендации: GPP/0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 41

Как только это будет сочтено целесообразным после разрешения окклюзии МИ, следует начать энтеральное питание (ЭП) с постепенным увеличением объема с учетом переносимости. Выбор питания для младенцев с МИ может быть разнообразным (включая грудное молоко, стандартную смесь или специализированную смесь, например, аминокислотную, с гидролизатом белка и MCT) в соответствии с клинической практикой. Независимо от выбора питания, даже при наличии энтеростомии, следует обеспечивать соответствующую дозу ферментов поджелудочной железы.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Младенцы с МВ и МИ должны рассматриваться как имеющие повышенный нутритивный риск относительно краткосрочных и долгосрочных

результатов по сравнению с младенцами с МВ без МИ [16],[75],[155],[171]. Было доказано, что раннее восстановление роста и поддержание адекватного роста в течение длительного времени имеют решающее значение для респираторных функций в будущем [75],[171].

Для обеспечения надлежащего ухода необходимо повысить осведомленность и бдительность медицинских работников, специализирующихся на МВ, при поддержке многопрофильной команды по уходу при МВ, включающей специалистов по детской хирургии, неонатологии, гастроэнтерологии и диетологии [171].

Младенцы с МИ, которым требуется хирургическое вмешательство (приблизительно 70 %), должны получать полное парентеральное питание (ПП) на начальном этапе [172]. Выбор формулы полного ПП должен обеспечивать благоприятный липидный противовоспалительный профиль, включая триглицериды со средней длиной цепи (МСТ) и рыбий жир, для минимизации риска холестаза [172],[174]. Как можно скорее после устранения кишечной непроходимости следует начинать энтеральное питание, с постепенным увеличением объема по мере переносимости [172]. Выбор ЭП для младенцев с МИ может быть разнообразным (включая грудное молоко или специализированную смесь, например, аминокислотную, с гидролизатом белка и МСТ) [172] в соответствии с клинической практикой. После восстановления желудочно-кишечной переносимости младенец может получать грудное молоко или стандартную смесь. Грудное молоко может способствовать нормальному росту младенца, а также защищать от ранней колонизации *P. aeruginosa,* что было подтверждено в одном ретроспективном исследовании [173].

Лонг и соавт. в своем исследовании [175] показали, что у младенцев, успешно прошедших неоперативное лечение, время до полного ЭП было короче, чем у тех, кому потребовалась операция. Следует учитывать, что независимо от выбора питания, даже при наличии энтеростомии, необходимо обеспечивать адекватную дозу ферментов поджелудочной железы. Дополнительно необходимо корректировать потребление натрия и объемную добавку в соответствии с суточными потерями через илеостому.

9.3. Кормление детей младшего возраста

При введении детям младшего возраста пищи со стола важно обеспечивать сбалансированное и разнообразное питание с умеренно повышенным содержанием жиров и белков. Родители должны контролировать процесс приема пищи, а ребенок — избегать постоянных перекусов. Время приема пищи не должно становиться источником стресса или конфликтов. Специалисты по питанию и психологи, работающие с пациентами с МВ, должны способствовать позитивному взаимодействию и формированию здоровых пищевых привычек. Это важно для создания основ позитивного отношения к еде на всю жизнь [176].

9.4. Кормление детей старшего возраста

Школьный возраст — это этап, на котором ребенка следует поощрять к получению базовых знаний о физиологии пищеварения. Это поможет ему постепенно брать на себя ответственность за питание и контроль приема ферментов поджелудочной железы [177].

10. Питание взрослых

Рекомендация 42

У женщин с МВ, которые планируют беременность или уже беременны, необходимо проводить оценку питания и применять индивидуальный подход для достижения приемлемого ИМТ и адекватного набора веса. Также следует назначать добавки с достаточным количеством витаминов и микроэлементов. Во время беременности оценку нутритивного статуса следует проводить чаще.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 43

Для стареющей популяции пациентов с МВ следует рекомендовать соответствующие меры по питанию, адекватную гидратацию и физическую активность для улучшения или предотвращения потери FFM.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

С прогрессированием заболевания и увеличением продолжительности жизни у пациентов с муковисцидозом наблюдается рост числа осложнений. Введение высокоэффективных CFTR модуляторов привело к увеличению случаев избыточного веса и ожирения, а также повышению кардиометаболических факторов риска. Кроме того, у взрослых ЛМВ часто встречаются CFRD, остеопения, остеопороз, злокачественные новообразования и заболевания почек [8],[31],[54],[153],[178].

Рекомендуется проводить различие между пациентами с PI и PS в контексте нутритивной терапии. Взрослые с PI и сниженной функцией легких подвержены более высокому риску недостаточности питания. При этом взрослые с PS и менее выраженными легочными симптомами могут быть склонны к избыточному питанию [54],[180]. Однако избыточный вес и ожирение могут встречаться и у пациентов с PI [54],[181]. Различия в нутритивном статусе требуют индивидуального подхода к питанию. Некоторые

пациенты сознательно предпочитают сохранять избыточный вес, связывая потерю массы тела с ухудшением клинического состояния [[181]. Если у взрослых пациентов выявлены сопутствующие заболевания, их следует направить на полную оценку питания и корректировку диеты с целью улучшения нутритивного статуса. При избыточном весе у ЛМВ улучшение массы тела может быть связано с улучшением функции легких, но одновременно с этим наблюдаются повышение инсулинорезистентности и уровня триглицеридов [31],[54]. С прогрессированием заболевания функция легких у взрослых пациентов с МВ может ухудшаться, что связано с дельнейшим усугублением нутритивного статуса [178],[182]. В ряде случаев пациенты могут быть направлены на трансплантацию легких (см. главу 18). Это подчеркивает необходимость более интенсивного наблюдения за составом тела.

Взрослые с МВ могут иметь более высокие потребности в калориях по сравнению со здоровыми людьми, при этом уровень необходимого потребления питательных веществ зависит от их клинического состояния [8],[18],[31],[54],[179]. Предполагается, что увеличение массы тела связано с улучшением состава тканей организма. Однако у пациентов с высокой FM и низкой FFM отмечается более низкая функция легких по сравнению с пациентами с лучшими показателями FFM. Этот дисбаланс также может повышать риск метаболических осложнений [8],[18],[31]. В настоящее время отсутствуют научно обоснованные рекомендации по оптимальному суточному потреблению макронутриентов и балансу между жирами, углеводами и белками. Поэтому рекомендуется использовать национальные стандарты для корректировки состава рациона в зависимости от индивидуальных потребностей пациента, обеспечивая при этом адекватное потребление ферментов поджелудочной железы. У пациентов с хорошим усвоением жиров оправдано ограничение потребления насыщенных жирных кислот и трансжиров [8],[183]. Необходимы дальнейшие исследования в данной области.

10.1. Беременность

С улучшением терапии и ухода продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается, что позволяет взрослым женщинам с этим заболеванием принимать осознанное решение о создании семьи. Беременность и грудное вскармливание увеличивают потребности матери в питательных веществах. Именно поэтому необходима тщательная оценка питания до зачатия, насколько это возможно. Рекомендуется увеличить частоту мониторинга у пациенток, планирующих беременность, а также у беременных женщин с МВ [8],[185]. Низкий ИМТ до беременности связан с риском рождения ребенка с низкой массой тела [187]. Оптимальным показателем ИМТ перед зачатием считается ≥22 кг/м². Если достичь этого уровня не удается, существуют рекомендации по набору веса во время беременности [185]. Например, женщинам, у которых до беременности ИМТ составлял <18,5 кг/м², рекомендуется набор веса в пределах 12,5–18,0 кг во время вынашивания. Для достижения этой цели могут применяться усиленные нутритивные методы — от изменений диеты и приема пероральных добавок до зондового питания или ПП [8],[185]. При назначении зондового питания следует учитывать повышенный риск гастроэзофагеального рефлюкса [186]. Для оптимизации пищеварения рекомендуется корректировать дозировку ферментов поджелудочной железы в соответствии с потреблением питательных веществ. Важно избегать приема витамина А в дозировке ≥10 000 МЕ/сут, поскольку это связано с повышенным риском выкидыша и врожденных пороков раазвития. Уровень витамина А в сыворотке крови должен контролироваться. Необходим пересмотр рациона, чтобы можно было определить продукты с высоким содержанием ретинола [8],[185]. Как и у женщин без МВ, рекомендуется прием других витаминов и минералов при риске дефицита или для профилактики осложнений у плода. Фолиевая кислота должна назначаться в дозировке 400 мкг в пренатальный период [8]. Беременные женщины с МВ должны проходить скрининг на гестационный диабет так же, как женщины без этого заболевания. Во время беременности и кормления грудью крайне важно поддерживать достаточное потребление жидкости. Это связано с тем, что у пациенток с МВ может быть нарушено чувство жажды [166]. Средняя дополнительная потребность в калориях у кормящих матерей составляет 500 ккал/сут [8],[185]. Недостаточное питание может привести к быстрому снижению массы тела [185].

10.2. Старение

В общей популяции старение сопровождается изменениями в составе тела [188]. У пациентов с МВ также происходят эти процессы, аналогично общей популяции. Они могут быть ускорены или более выражены из-за особенностей течения заболевания [31],[54],[178]. Тщательная оценка питания должна проводиться заранее, до ухудшения нутритивного статуса. В связи с отсутствием специфических исследований по нутритивной терапии у пожилых пациентов с МВ, методы нутритивной поддержки для этой возрастной группы должны базироваться на общих возрастных рекомендациях. При этом подход должен быть адаптирован с учетом специфических потребностей в питании, связанных с МВ.

11. Пищевые добавки при муковисцидозе

Рекомендация 44

Врачи могут рассмотреть возможность использования пероральных пищевых добавок ((ППД) - oral nutritional supplements (ONS)) для

детей и взрослых, которым не удается достичь оптимальных темпов роста и нутритивного статуса при пероральном приеме пищи и PERT.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 45

Врачи должны регулярно осматривать и повторно оценивать пациентов, принимающих ППД/ONS, чтобы определить их влияние и рассмотреть необходимость дальнейшего использования.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 46

Если оптимизация перорального питания не позволяет поддерживать нутритивный статус, можно рассмотреть возможность ЭП для увеличения потребления питательных веществ у ЛМВ.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 47

Начало ЭП следует рассматривать до периодов ускоренного роста.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 48

Мы рекомендуем врачам своевременно обсуждать ЭП с пациентом и его семьей, если рост пациента не соответствует его генетическому потенциалу.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 49

Использование ПП может быть рассмотрено в исключительных случаях, когда ЭП невозможно или не принесло результата.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Потребности в энергии и питательных веществах у ЛМВ не остаются постоянными на протяжении всей жизни. В периоды быстрого роста и развития потребности в питании увеличиваются. Как следствие, при МВ можно использовать различные нутритивные методы для улучшения роста и достижения желаемого ИМТ [8],[189].

11.1. Биологически активные добавки

ППД/ONS могут быть полезны для пациентов, чей нутритивный статус остается неудовлетворительным, несмотря на изменения диеты, оптимизацию PERT и отсутствие факторов, связанных со здоровьем, или поведенческих проблем, которые могут способствовать недостаточному питанию [8].

Обзор трех рандомизированных клинических испытаний (всего 131 пациент) показал, что ППД/ONS не способствуют дополнительному набору веса у детей с МВ и умеренным нарушением питания по сравнению с диетическими рекомендациями и мониторингом без добавок. Использование ППД/ONS у взрослых с МВ не было достаточно изучено [192]. В одном небольшом перекрестном исследовании сообщалось, что, несмотря на более высокое потребление калорий по сравнению со взрослыми с МВ, не принимающими ONS, у пациентов наблюдалась худшая функция легких и более низкий ИМТ [193].

Учитывая ограниченные доказательства, результаты Кокрейновского обзора следует интерпретировать с осторожностью. Они не означают, что эти добавки бесполезны для всех пациентов. В клинической практике краткосрочное использование индивидуально назначенных добавок показало увеличение потребления энергии и набора веса у пациентов с недостаточным питанием [8].

Кроме того, добавки могут использоваться для улучшения уровня определенных питательных веществ, таких как НЖК, минералы и витамины [193].

Чтобы ППД/ONS обеспечивали дополнительное питание, а не заменяли основные приемы пищи, важно учитывать их количество и время приема. Широкий выбор доступных форм и вкусов повышает вероятность найти продукт, соответствующий индивидуальным предпочтениям пациента и минимизирующий «вкусовую усталость», которая часто отмечается при длительном применении добавок [8].

11.2. Энтеральное питание

Когда обогащенная диета и ППД/ONS не позволяют достичь адекватного нутритивного статуса, в некоторых центрах МВ применяется энтеральное питание (ЭП). Число пациентов, получающих ЭП, как и его состав, значительно варьируются в разных центрах [194]. Несмотря на широкое применение зондового питания у ЛМВ, эффективность этого метода в отношении клинических исходов не была оценена в рандомизированных контролируемых исследованиях [8]. Большинство данных основано на наблюдательных исследованиях [194]. Даже при ухудшении нутритивного статуса и функции легких сроки начала ЭП варьируются [196],[199]. Регистровые исследования показали, что за шесть лет до начала ЭП у пациентов уже отмечались худшие показатели ИМТ и ОФВ1 по сравнению с контрольной группой. По мере приближения к началу ЭП эти показатели еще больше снижались

[196]. Другое небольшое исследование «случай-контроль» выявило отрицательную связь между возрастом начала ЭП и скоростью роста [197]. После введения ЭП наблюдалось либо замедление дальнейшего снижения функции легких, либо ее сохранение [196],[200].

Способ, формула и сроки проведения ЭП определяются предпочтениями пациента и его клиническим состоянием. Используемые составы могут варьироваться от полимерных до элементных или гидролизованных [8],[195]. Хотя основная цель ЭП — улучшить нутритивный статус, оно чаще предотвращает дальнейшее ухудшение [195],[198]. Имеется недостаточно доказательств, чтобы сделать однозначные выводы о влиянии зондового питания на функцию легких. При начале ЭП рекомендуется проводить скрининг на возможные нарушения метаболизма глюкозы [196].

Питание через гастростому, как правило, предпочтительнее назогастрального зонда для длительной нутритивной поддержки. Важно подробно объяснять пациенту его потребности в питании и доступные варианты, чтобы повысить вероятность успеха. ЭП обычно вводится постепенно, по мере переносимости, и может осуществляться в форме ночных инфузий, болюсного питания (гравитационного или с помощью насоса) в течение дня или их комбинации [201].

При ночном питании пациентов следует поощрять употреблять высококалорийную пищу в течение дня. Большинство пациентов переносят полимерное питание с высокой калорийностью (1,5–2 ккал/мл). Если оно плохо переносится, может быть полезным использование элементных или полуэлементных составов [8],[194],[201].

ЭП требует дополнительного приема ферментов поджелудочной железы. Дозировка, форма и способ введения варьируются [194]. Подбор PERT должен осуществляться индивидуально на основе симптомов мальабсорбции [8],[201].

11.3. Парентеральное питание

Парентеральное питание (ПП) не рекомендуется в качестве стандартного метода нутритивной поддержки ЛМВ из-за преимуществ ЭП, высокого риска осложнений, сложности введения и высокой стоимости.

Однако ПП может быть необходимо как краткосрочная нутритивная поддержка после резекции кишечника у младенцев с МИ, а также у детей и взрослых после значительных операций на ЖКТ, когда ЭП невозможно [202].

ПП также может быть полезно пациентам с тяжелыми нарушениями нутритивного статуса, ожидающим трансплантации [203].

12. Добавки микроэлементов

12.1. Кальций

Рекомендация 50

Ежедневное потребление кальция должно соответствовать рекомендациям Европейской комиссии по безопасности пищевых продуктов для здоровых детей и взрослых того же возраста.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 51

Потребление кальция следует оценивать не реже одного раза в год.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 52

Людям с недостаточным потреблением кальция следует увеличить потребление богатых кальцием продуктов, а при их недостаточном поступлении — рекомендовать прием добавок.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Кальций играет важную роль в различных функциях организма. Он критически важен в формировании и поддержании здоровья костей, особенно у ЛМВ, у которых распространена низкая минерализация костей. На уровень кальция и его усвоение влияют несколько факторов, включая потребление с пищей, прием PERT и уровень витамина D. Не существует простого биохимического маркера, позволяющего оценить уровень кальция, поэтому его достаточность оценивается комплексно с учетом диетологического анализа.

Традиционно считается, что ЛМВ подвержены повышенному риску отрицательного баланса кальция, что может негативно влиять на здоровье костей [204]. При этом исследования показали, что в целом потребление кальция с пищей у ЛМВ достаточное [205]. Согласно данным публикаций после 2014 года, обеспеченность кальцием среди детей с муковисцидозом варьирует в сравнении с рекомендациями для здорового населения. По одним источникам, у 78 % детей потребность в кальции была удовлетворена или превышена [207], а по другим — у 78 % было низкое потребление кальция [30],[208]. В австралийском исследовании у 9,8 % детей не было достигнуто рекомендуемых уровней кальция [44]. Кроме того, это исследование стратифицировано по возрасту, и потребление кальция, как было замечено, значительно снижалось с увеличением возраста. Важно, что 29,2 % детей старших классов с муковисцидозом не достигли норм потребления, и, учитывая, что большая часть костной массы формируется в

подростковом возрасте, это является ключевым аспектом для клинической практики.

На сегодня нет данных, подтверждающих необходимость увеличения потребления кальция сверх суточных норм для ЛМВ, а также нет доказательств, что добавки кальция сверх рекомендуемых значений дают дополнительные преимущества [136],[209]. Однако выявление и устранение недостаточности потребления должно быть приоритетом. Потребление кальция должно оцениваться диетологом не реже одного раза в год, чтобы обеспечить максимальное наращивание костной массы и оптимизировать здоровье костей при муковисцидозе.

Текущие данные подтверждают целевые национальные или международные рекомендации по возрастам [136], и ежедневное потребление кальция должно по крайней мере соответствовать рекомендациям Европейской комиссии по безопасности пищевых продуктов для здоровых детей и взрослых того же возраста.

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

Людям с недостаточным потреблением кальция следует увеличить потребление богатых кальцием продуктов, а при их недостаточном поступлении — рекомендовать прием добавок. Однако на данный момент нет данных, подтверждающих необходимость систематического приема добавок кальция для улучшения состояния костей.

12.2. Цинк

Рекомендация 53

Прием добавок с цинком может быть рассмотрен у ЛМВ при подтвержденном дефиците цинка или наличии факторов риска его недостаточности, таких как недостаточный рост, низкое потребление цинка с пищей, повышенная восприимчивость к инфекциям, задержка полового созревания и акродерматит. Рутинное добавление цинка для всех ЛМВ без дефицита может не приносить клинической пользы.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 54

Оценка уровня цинка должна включать биохимические маркеры, которые следует интерпретировать с осторожностью, а также клиническое обследование и анализ рациона питания.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Оценка уровня цинка требует осторожного подхода. Доказательная база для клинической практики у ЛМВ остается ограниченной [136]. Уровни цинка в плазме не всегда надежны и могут не отражать реальный дефицит [138],[211]. Биохимические маркеры подвержены влиянию различных факторов, включая воспалительные процессы, что может приводить к искажению результатов [138]. В отсутствие достоверных лабораторных показателей и выраженных клинических симптомов предположительный дефицит цинка может подтверждаться положительной динамикой роста после добавления цинка [136]. Согласно исследованиям, у младенцев прерывистая биохимическая недостаточность выявляется в 32 % случаев [212], у детей и взрослых 41 % пациентов считаются подверженными повышенному риску дефицита [211], а у взрослых 22 % имеют низкий уровень цинка в плазме [213].

К группе повышенного риска относятся пациенты, придерживающиеся вегетарианской или веганской диеты, употребляющие большое количество фитатов и клетчатки, а также беременные и кормящие женщины, дети старше шести месяцев на грудном вскармливании и пациенты с илеостомами [136],[214].

Диетическое потребление цинка имеет ключевое значение, и повышенное внимание отражено в недавней литературе. Исследование, проведенное в Австралии [44], выявило 2,4 % детей с МВ, не достигших рекомендованных уровней потребления, хотя этот показатель был ниже, чем в контрольной группе (6,1 %). В европейском исследовании, проведенном в Греции, недостаточное потребление цинка в рационе было отмечено у 31 % мальчиков и 20,5 % девочек [207].

Недостаточный уровень цинка у взрослых с МВ может быть связан со сниженной функцией легких, повышенной заболеваемостью костными заболеваниями и нарушением гликемического статуса [213]. Систематический обзор выделил одно исследование по добавлению цинка в педиатрии, в котором была отмечена меньшая частота обострений [215]. Однако недавний Кокрейновский обзор не подтвердил этот эффект, добавление цинка не повлияло на количество легочных обострений [216]. Добавление цинка, вероятно, не улучшает показатели ОФВ1 [216]. Связь между уровнем цинка и ростом остается неубедительной [212],[217].

В определенных ситуациях можно рассматривать эмпирическое назначение цинка даже при нормальных лабораторных показателях. К таким случаям относятся длительное замедление роста, низкое потребление цинка с пищей, частые инфекции, задержка полового созревания, проблемы со зрением и плохой аппетит. Однако убедительных данных, подтверждающих

необходимость рутинного добавления цинка для улучшения общего состояния и респираторных показателей, пока недостаточно [136], [217].

В клинической практике при подтвержденном или предполагаемом дефиците цинка рекомендуется следующая схема приема: младенцам — 1 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут), детям — 15 мг/сут, взрослым — 25 мг/сут. Продолжительность приема составляет шесть месяцев [136].

12.3. Селен

Утверждение 6

Недостаточно данных, чтобы сделать вывод о пользе дополнительного приема селена для улучшения нутритивного статуса или дыхательной функции.

Степень рекомендации: 0

Комментарий

Селен — важный микроэлемент, который играет роль в стимуляции антиоксидантной активности [219]. Основным источником селена является сбалансированное питание [220]. Данные о его содержании в рационе и статусе у ЛМВ крайне ограничены. Несмотря на увеличение количества исследований, посвященных потреблению микроэлементов, информация о селене в них практически отсутствует.

Он был включен в обновленный Кокрейновский обзор по МВ [219] и в систематический обзор МВ [215] для оценки влияния на клинические результаты. Однако изучался он только в составе комплексных антиоксидантных добавок, а не отдельно [221] Качество доказательств варьировалось от очень низкого до среднего, а Кокрейновский обзор не выявил положительного влияния селена на клинические показатели [219].

При необходимости его дефицит может быть эффективно скорректирован перорально (включая изменения в диете) или парентерально [220]. Влияние селена и других антиоксидантов у ЛМВ, получающих терапию модуляторами CFTR, требует дальнейшего изучения.

12.4. Железо

Рекомендация 55

Добавки:

При выявленном дефиците железа необходимо устранить основное воспаление. Добавки железа следует назначать только при стойком его дефиците.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 56

У детей, подростков и взрослых пациентов следует ежегодно контролировать уровень сывороточного железа, различая железодефицитную анемию и анемию хронического воспаления. Если есть подозрение на дефицит железа, частоту мониторинга следует увеличить.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Дефицит железа широко распространен среди ЛМВ, но показатели его распространенности варьируются в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания. Среди детей с МВ дефицит железа наблюдается в 17 % случаев, а железодефицитная анемия — в 11 % [223]. У взрослых пациентов распространенность дефицита достигает 41,8 %, а железодефицитная анемия выявляется в 33,3 % случаев. Среди пациентов с тяжелыми формами заболевания легких уровень дефицита железа может достигать 58 % [224].

Основными причинами дефицита железа являются хронические инфекции, воспалительные процессы, недостаточное поступление железа с пищей и хронические кровопотери [224]. Хотя мальабсорбция может влиять на метаболизм железа, некоторые исследования не продемонстрировали значительной связи между PI и дефицитом железа [223],[227]. Риск анемии связан с более тяжелым течением муковисцидоза, низким ИМТ, сахарным диабетом, заболеваниями костей и дефицитом витамина A [224]. Однако железодефицитная анемия также встречается у здоровых детей и взрослых с МВ [223].

Контроль уровня железа у ЛМВ осложняется воспалительными процессами. Поэтому оптимально оценивать уровень железа в периоды клинической стабильности [136]. Воспаление повышает уровень сывороточного ферритина и снижает насыщение трансферрина, что может привести к ошибочной интерпретации общих показателей железа [224],[228]. Сывороточный растворимый рецептор трансферрина не подвержен влиянию острых воспалительных процессов при МВ [229], однако его измерение не всегда доступно [230]. При выявленном дефиците железа необходимо устранить основное воспаление. Добавки железа следует назначать только при стойком его дефиците.

Мониторинг уровня сывороточного железа должен проводиться ежегодно. При выявленном снижении уровня требуется дополнительное обследование для дифференциации железодефицитной анемии и анемии хронического воспаления. Сывороточный ферритин, общая железосвязывающая способность и насыщение трансферрина могут помочь дифференцировать эти состояния (таблица 6) [225],[231]. Если у пациента одновременно наблюдаются железодефицитная анемия и анемия хронического заболевания,

уровень ферритина и железосвязывающей способности может быть как повышенным, так и пониженным, либо оставаться в пределах нормы из-за компенсаторных механизмов этих состояний.

12.5. Натрий

Рекомендация 57

У младенцев, детей и взрослых с МВ может возникнуть потребность в дополнительном приеме соли в зависимости от возраста, клинического состояния, уровня физической активности и климатических условий (см. таблицу 7).

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

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

Рекомендация 58

Потребность в добавлении соли/натрия можно оценивать, измеряя фракционную экскрецию натрия (FENa) и поддерживая его уровень в пределах 0,5–1,5 %. В повседневной клинической практике соотношение натрия и креатинина в моче является более удобным показателем, который коррелирует с FENa.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Из-за дисфункции CFTR у ЛМВ концентрация натрия и хлоридов в поте в 2–4 раза выше, чем у здоровых людей [232]. Это приводит к повышенному риску нарушений электролитного баланса у ЛМВ. Риски потери натрия больше в жарких условиях, при респира торных инфекциях и при повышенных потерях из-за рвоты, диареи или повышенной температуры тела [233]. Клинические последствия дефицита натрия включают задержку роста, что особенно актуально для младенцев. [233]. В раннем возрасте потребность в натрии дополнительно возрастает из-за интенсивного роста, а содержание натрия в грудном молоке, детских смесях и продуктах для прикорма остается относительно низким [8].

12.5.1. Контроль

У всех ЛМВ необходимо регулярно контролировать уровень натрия и корректировать его в зависимости от индивидуальных потребностей. Оценку необходимости добавок натрия можно проводить, измеряя уровень FENa, который должен находиться в пределах 0,5–1,5 %. Однако этот метод сложен для использования в повседневной практике, поскольку требует парного анализа крови и мочи. Для повседневной клинической практики измерение соотношения натрия к креатинину в моче является более удобным методом, поскольку оно коррелирует с FENa (оптимальный диапазон 17–52 ммоль/л) [234]. Однако с возрастом и увеличением мышечной массы требуются более точные пороговые значения для оценки уровня натрия у взрослых пациентов [236].

Таблица 6
Использование дополнительных измерений при дефиците железа для дифференциального диагноза форм анемии

Используйте нормальный референсный диапазон[b]	Железодефицитная анемия	Анемия хронического воспаления	Обе формы анемии
Сывороточное железо	Ниже нормы	Ниже нормы	Ниже нормы
Сывороточный ферритин	Ниже нормы	Выше нормы	Варьируется
Общая железосвязывающая способность	Выше нормы	Ниже или норма[a, b]	Варьируется
Насыщение трансферрина, %	Ниже нормы	Ниже нормы	Ниже нормы

[a] Нормальный референсный диапазон, предоставленный лабораторией, обрабатывающей образец.
[b] Ниже нормального референсного диапазона или в пределах нормального референсного диапазона.

Таблица 7
Дополнительный прием натрия в зависимости от возраста при МВ

Возраст	**Добавки натрия[a]**	**Подробности**
Грудные дети 0-6 месяцев	1-2 ммоль на кг/сут	Для детей с риском дефицита натрия давайте соль небольшими порциями в течение дня, разводя в воде или фруктовом соке.

Для детей с особыми потребностями (см. подробности справа)	До 4 ммоль на кг/сут	Следует увеличить потребление для детей, живущих в жарком климате; или для тех, у кого повышенная потеря жидкости из-за рвоты, лихорадки, диареи или тахипноэ; или для детей со стомой.
Дети старшего возраста до совершеннолетия	Соленая пища, капсулы/флаконы хлорида натрия	Дополнительный приём соли в стрессовых ситуациях, когда ожидается чрезмерное потоотделение (например, лихорадка, физические упражнения/спорт, жаркая погода).

[a] Чтобы преобразовать моль в мг натрия, хлорида или хлорида натрия, умножьте ммоль на 23, 35 или 58 (молекулярные массы натрия, хлорида и хлорида натрия) соответственно.

12.5.2. Младенцы

Руководства по лечению младенцев с МВ рекомендуют рутинное добавление соли (хлорида натрия) в рацион, с максимальной дозировкой до 4 ммоль/кг массы тела в сутки [237]. Необходимость приема должна оцениваться индивидуально, учитывая потери натрия и климатические условия [237],[239]. Для большинства младенцев достаточным является добавление 1–2 ммоль/кг натрия в сутки [237],[239], однако в некоторых случаях может потребоваться увеличение дозы [166]. Добавки натрия можно вводить в виде раствора хлорида натрия, который добавляют в детскую смесь, сцеженное грудное молоко или фруктовые соки небольшими порциями в течение дня [239].

12.5.3. Дети старшего возраста и взрослые

Исследования показали, что дети с МВ всех возрастов потребляют значительно больше соли/натрия, чем их здоровые сверстники [44]. Данных о потреблении натрия взрослыми пациентами с МВ крайне мало, однако современные диетические режимы, как правило, обеспечивают достаточное поступление натрия для большинства детей старшего возраста и взрослых. Потребность в дополнительном приеме натрия должна оцениваться индивидуально, с учетом пищевого рациона, климатических условий, клинического состояния, уровня физической активности и потерь жидкости. Необходимость приема добавок натрия можно оценивать путем измерения фракционной экскреции натрия. В случаях подтвержденного дефицита капсулы хлорида натрия или жидкие растворы (флаконы с дозированным натрием) можно принимать несколько раз в день.

12.6. Глутатион

Утверждение 7

В настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие эффективность терапии глутатионом у ЛМВ.

Сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Пероральный прием глутатиона не оказал влияния на рост, а также не изменил сывороточные или фекальные маркеры воспаления у детей с МВ и PI по сравнению с плацебо.

12.7. Незаменимые жирные кислоты

Утверждение 8

Необходимы дополнительные исследования, прежде чем добавки НЖК можно будет рекомендовать.

Сильный консенсус, 91 % согласие

Комментарий

Две жирные кислоты являются незаменимыми для человека: альфа-линоленовая кислота (омега-3) и линолевая кислота (омега-6). Некоторые другие жирные кислоты, такие как докозагексаеновая (омега-3) и арахидоновая (омега-6), классифицируются как условно незаменимые, поскольку их потребность возрастает при определенных заболеваниях или в определенные периоды развития.

Измененные профили жирных кислот выявлены у младенцев и детей с МВ [240]. Однако механизмы, приводящие к этим нарушениям, остаются не до конца изученными. Связь между аномальными уровнями жирных кислот и дефицитом мембранного белка CFTR пока не установлена [241]. У младенцев и детей с МВ низкий уровень НЖК не всегда сопровождается типичными клиническими признаками, такими как дерматит или когнитивные нарушения. Тем не менее низкий уровень линолевой кислоты коррелирует с ухудшением функции легких и нарушением роста, а низкий уровень докозагексаеновой кислоты с высоким уровнем арахидоновой кислоты (т. е. высокое соотношение арахидоновой кислоты к докозагексаеновой) был связан с нарушением МПК как у детей, так и у молодых людей с МВ. Некоторые исследования рекомендуют включение омега-3 жирных кислот в стандартную терапию МВ [242].

Однако на сегодня доказательств их эффективности недостаточно, чтобы дать конкретные рекомендации по использованию жирных кислот для улучшения функции легких или уменьшения воспаления у детей или взрослых с МВ. Для подтверждения этих предварительных данных необходимы хорошо спланированные проспективные исследования [240].

12.8. Стимуляторы аппетита

Утверждение 9

На данный момент нет научно обоснованных рекомендаций по применению стимуляторов аппетита у ЛМВ.

Сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Снижение аппетита является распространенной проблемой у ЛМВ и вызывает беспокойство у них и их семей.

Стимуляторы аппетита применяются для увеличения потребления пищи, набора веса и общего улучшения состояния здоровья. Однако, несмотря на их потенциальные преимущества, существуют опасения по поводу возможных побочных эффектов [243].

Кокрейновский обзор включал четыре исследования (70 участников), в которых сравнивались стимуляторы аппетита (ципрогептадин и мегестрола ацетат) с плацебо [245]. Через шесть месяцев приема у взрослых и детей отмечалось улучшение двух показателей — увеличение веса (или z-оценки веса) и субъективное повышение аппетита. Однако из-за недостаточности данных о побочных эффектах их полное влияние не удалось оценить. Хотя полученные данные указывают на возможное применение стимуляторов аппетита для лечения анорексии у взрослых и детей с МВ, степень достоверности этих доказательств остается низкой из-за малого количества исследований, и нельзя сделать окончательных выводов об их эффективности. Клинические специалисты, назначающие стимуляторы аппетита, должны учитывать возможные побочные эффекты и тщательно контролировать состояние пациентов. Необходимы дополнительные исследования для определения объективных критериев оценки аппетита, а также факторов, влияющих на качественный набор веса. В связи с этим на данный момент нет научно обоснованных рекомендаций по применению стимуляторов аппетита для ЛМВ.

13. Патологий костей

Остеопения и остеопороз широко распространены среди подростков и взрослых с МВ [246]. Однако одно исследование (2000–2012) показало снижение их частоты за десятилетний период [248]. Более того, исследование, использующее новую методику оценки костной структуры, выявило, что у детей и подростков с МВ, имеющих хороший нутритивный статус, плотность костной ткани была лишь немного ниже, чем у здоровых сверстников [249]. Хотя среди взрослых с МВ отмечается снижение частоты низкой минеральной плотности костной ткани (МПК) [250], уменьшение МПК и повышенный риск переломов остаются значимой проблемой в этой группе [47],[251]. Низкая МПК также может встречаться у детей [255].

13.1. Профилактика

Рекомендация 59

ЛМВ следует регулярно заниматься упражнениями с нагрузкой (см. таблицу 8).

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Мы рекомендуем ЛМВ регулярно заниматься упражнениями с нагрузкой [257]. Физическая активность напрямую связана с увеличением МПК [257] (см. таблицу 8). Детей и подростков рекомендуется поощрять заниматься высокоэффективными физическими упражнениями с весовой нагрузкой по 20–30 минут три раза в неделю, помимо их обычной активности. По данным одного исследования, регулярные физические нагрузки способствовали общему улучшению физического здоровья, хотя не было выявлено достоверной связи с увеличением МПК у детей [259]. Взрослым пациентам также рекомендуется включать в свой распорядок регулярные упражнения с нагрузкой и силовые тренировки.

13.2. Оценка

Рекомендация 60

Ежегодная оценка факторов риска (см. таблицу 9), включая сбор данных о переломах, должна проводиться для всех ЛМВ.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 61

Оценка состояния костей может проводиться путем измерения МПК при помощи ДЭРА для всех ЛМВ ≥ в возрасте от 8 лет. Результаты должны выражаться в виде z-баллов (с учетом роста у детей).

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 62

Частота оценки МПК (на основе z-баллов, скорректированных по росту у детей) должна варьироваться от одного до пяти лет в зависимости от возраста ЛМВ, наличия факторов риска и результатов предыдущего обследования:

- **Ежегодно при выраженном снижении МПК: z-балл МПК < -2 у детей, t-балл < -2,5 у взрослых**
- **Каждые два года при умеренном снижении МПК: z-балл МПК от -1 до -2 у детей, t-балл от -1 до -2,5 у взрослых**
- **Каждые пять лет при нормальной МПК: z-балл МПК > -1 у детей, t-балл > -1 у взрослых**

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Таблица 8
Рекомендации по физической активности для поддержания здоровья костей при МВ (адаптировано по материалам Swisher [257]).

Для детей младшего/старшего возраста/подростков: минимум 60 минут умеренной или интенсивной физической активности в день. **Для взрослых**: силовые тренировки Частота: 2–3 раза в неделю Интенсивность: не менее 70 % от максимума в 1 повторении Объем: 1–3 подхода по 8–15 повторений Тип: программа должна включать проработку мышц верхней и нижней части тела, а также мышц туловища. Сначала выполняются комплексные упражнения с вовлечением крупных групп мышц, затем изолированные упражнения. Варианты нагрузки: собственный вес, резиновые ленты (эспандеры) или оборудование для силовых нагрузок.

Таблица 9
Факторы риска для плохого состояния костной ткани.

Общие	У взрослых
Низкий нутритивный статус (z-балл ИМТ < -2)	Курение
Низкая функция легких (z-балл ОФВ1 < -2)	Употребление алкоголя
Частые госпитализации	Чрезмерное потребление кофеина
Снижение мышечной массы	
Задержка полового созревания	
Отсутствие силовых упражнений	
Лечение глюкокортикоидами	
Гипогонадизм	
Дефицит витамина D	
Недостаточное потребление кальция	
Дефицит витамина K	
Целиакия	
Заболевания печени	

Рекомендация 63

ЛМВ, у которых диагностирована остеопения или остеопороз, должны проходить обследование на наличие сопутствующих заболеваний, негативно влияющих на здоровье костей. К ним относятся целиакия, первичный и вторичный гиперпаратиреоз, а также эндокринные патологии, такие как задержка полового созревания, гипогонадизм и дефицит/резистентность к гормону роста. Дополнительные факторы риска, зарегистрированные вне контекста МВ, включают трансплантацию органов, тяжелую депрессию, частое применение ИПП и хронические заболевания печени.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Ряд факторов риска связан с ухудшением здоровья костей у ЛМВ, как у детей, так и у взрослых (см. таблицу 9) [246],[248],[258],[260]. Низкая МПК коррелирует с низкой FFM как у детей, так и у взрослых [26],[30],[251],[265]. Лечение глюкокортикоидами также является фактором риска снижения плотности костей [251],[268]. Кроме того, перенесенный МИ ассоциируется с низкими показателями МПК [265]. Основные нутритивные факторы риска включают недостаточное питание, задержку полового созревания и дефицит витамина D, кальция и витамина K [208],[256],[261],[269].

Важность рутинного мониторинга состояния костей с помощью ДЭРА подчеркивается для всех ЛМВ от 8 лет и старше. Частота обследований зависит от клинических показателей и результатов предыдущих исследований (см. рис. 1) [251],[256],[260],[265],[270]. Для пациентов младше 20 лет, чей рост более чем на одно стандартное отклонение ниже контрольной группы (по возрасту и полу), z-балл МПК должен быть скорректирован с учетом роста или телосложения по возрасту, чтобы избежать переоценки дефицита МПК у людей с низким ростом [274]. При наличии возможности рекомендуется использовать периферическую количественную компьютерную томографию высокого разрешения (HR-pQCT) для оценки качества костной ткани и ее микроархитектуры, что может быть полезным в

прогнозировании риска переломов [249],[252],[276].

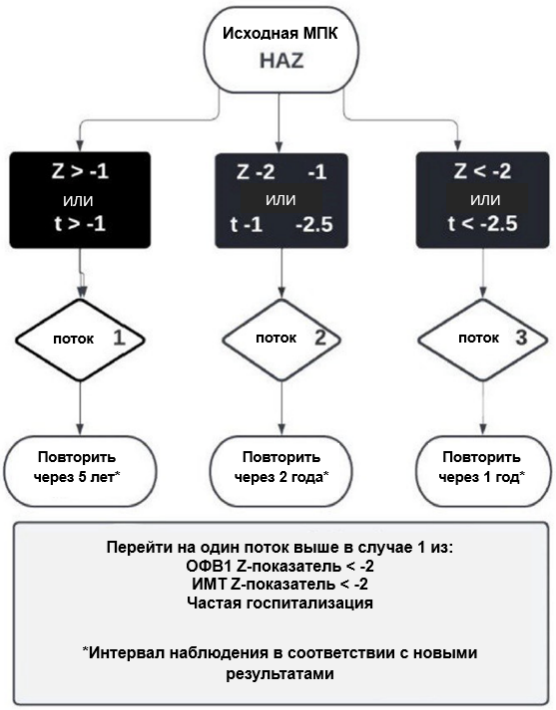

Рисунок 1. Частота оценки МПК (адаптировано по материалам Atlas [260]).

13.3. Лечение

Рекомендация 64

ЛМВ, у которых диагностирована остеопения или остеопороз, следует рекомендовать нутритивную поддержку для достижения нормального набора веса и роста у детей и оптимального веса у взрослых. Их питание должно включать адекватное количество кальция и сбалансированное потребление жирных кислот. В некоторых случаях может потребоваться дополнительный прием кальция, витамина D и витамина K.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Мы рекомендуем лечение с обеспечением адекватного потребления кальция, витамина D и витамина K [269],[273],[279]. Интересно, что исследования, проведенные в популяции без МВ, указывают на наличие временного «окна» максимальной пользы от приема кальция. В систематическом обзоре и метаанализе Лю и соавторов [Liu et al. 2022] указано, что дополнительный кальций может способствовать укреплению костей у людей моложе 35 лет, особенно в возрастной группе 20–35 лет. В частности, улучшение плотности шейки бедренной кости было более выраженным у людей в период формирования пиковой костной массы (20–35 лет), чем у лиц до формирования пика костной массы (<20 лет) [280]. Добавки кальция и витаминов D и K подробно рассмотрены в соответствующих разделах настоящего документа.

13.4. Препараты для лечения остеопороза

Рекомендация 65

При назначении бисфосфонатов ЛМВ для лечения низкой МПК врачи должны тщательно взвешивать их преимущества (повышение МПК) и возможные побочные эффекты (боль в костях, общее недомогание). У детей с низкой МПК бисфосфонаты могут улучшать z-показатели МПК и рассматриваться как средство для поддержания здоровья костей в будущем.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Хотя мы не даем строгих рекомендаций по применению бисфосфонатов у ЛМВ с низкой МПК или риском ее снижения, мы признаем, что некоторые пациенты могут получить от этого лечения пользу. В сложных случаях консультация эндокринолога может быть полезна для принятия решения. У детей пероральные бисфосфонаты не показали убедительных преимуществ в снижении риска переломов, однако их прием привел к улучшению МПК поясничного отдела позвоночника без значительных побочных эффектов, связанных с болями в мышцах или желудочно-кишечными нарушениями, согласно результатам 12-месячного исследования [281]. Для получения более точных данных необходимы долгосрочные исследования, которые позволят оценить потенциальные профилактические эффекты лечения и его влияние на здоровье костей в более позднем возрасте, когда снижение МПК становится более распространенным. У взрослых несколько интервенционных исследований, оценивающих применение как внутривенных, так и пероральных бисфосфонатов, подтвердили их эффективность в повышении МПК. Однако данные о влиянии на риск переломов остаются противоречивыми: в одних исследованиях наблюдалось снижение этого риска, в других значимых изменений не отмечалось после 12–24 месяцев терапии. У пациентов, перенесших трансплантацию легких, бисфосфонаты способствовали увеличению МПК после 12–24 месяцев лечения. Однако влияние на риск переломов также варьировалось: в одном исследовании отмечалось его снижение, в другом значительных изменений не наблюдалось [281]. Учитывая влияние терапии после трансплантации на здоровье костей, мониторинг состояния костной ткани до и после операции может быть

целесообразным для этой особенно уязвимой группы пациентов. Боль в костях была зарегистрирована как возможный побочный эффект внутривенных бисфосфонатов и встречалась реже при их пероральном применении. Этот фактор может влиять на переносимость лечения и качество жизни пациентов [281],[283]. Более новые методы поддержания здоровья костей, включая терапию моноклональными антителами и анаболическими препаратами, могут быть эффективнее, но, прежде чем они смогут быть рекомендованы, необходимы дополнительные исследования их эффективности и безопасности [279].

Наконец, исследования показали, что у женщин в пременопаузе с МВ, принимавших низкие дозы эстрогена, отмечалась более низкая МПК. Однако причинно-следственная связь с приемом оральных контрацептивов остается неясной. В одном недавнем исследовании наблюдалось повышение МПК у женщин с МВ младше 21 года, получавших низкие дозы эстрогена, однако после этого возраста эффекта терапии обнаружено не было [284]. Для более точного понимания потенциальных преимуществ (если таковые имеются) добавления низких доз эстрогена при МВ требуются дополнительные исследования. В частности, необходимо определить оптимальную формулу, способ введения, длительность и дозировку для накопления и сохранения костной массы у женщин в пременопаузе с МВ [285].

14. МВ-обусловленный сахарный диабет (CFRD)

Рекомендация 66

Все ЛМВ должны проходить ежегодный скрининг на диабет, ассоциированный с МВ (CFRD), начиная с 10 лет.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 67

Если у пациента младше 10 лет наблюдается необъяснимое клиническое ухудшение или развивается заболевание печени, необходимо провести скрининг на нарушение толерантности к глюкозе.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 68

Пациенты с CFRD или нарушенной толерантностью к глюкозе должны получать индивидуальную оценку и соответствующие диетические рекомендации, обучение и медицинскую помощь в зависимости от клинического и нутритивного статуса.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 69

Пациенты должны быть информированы о взаимосвязи между углеводами и инсулином. Информация о подсчете углеводов, гликемическом индексе и гликемической нагрузке пищи должна предоставляться на индивидуальной основе.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 70

Пациенты с CFRD должны регулярно наблюдаться у специализированной многопрофильной команды с опытом в области диабета и МВ. Медицинские специалисты должны обеспечивать поддержку пациентов с CFRD или нарушенной толерантностью к глюкозе, помогая удовлетворять их потребности в питании и оптимизировать гликемический контроль.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 71

Пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе или CFRD должны проходить ежегодное обследование на наличие диабетических осложнений.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

CFRD является установленным осложнением МВ и становится все более распространенным по мере увеличения продолжительности жизни пациентов [286]. Он ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью [287],[290]. Исследования выявили связь между CFRD, нарушениями метаболизма глюкозы, ухудшением функции легких и ухудшением нутритивного статуса [287],[291]. Кроме того, повышенный уровень глюкозы в крови способствует бактериальной колонизации легких [295]. Однако эта отрицательная связь не всегда подтверждается другими исследованиями [145],[296].

Патогенез CFRD сложен и представляет собой конечную стадию прогрессирующего повреждения β-клеток [299]. Дополнительные факторы, такие как инсулинорезистентность, генетическая предрасположенность к диабету 2 типа, PI и дисфункция CFTR, также играют значительную роль в развитии CFRD [290],[299]. Некоторые исследования предполагают наличие отклонений уровня глюкозы у пациентов с PS [302]. До постановки диагноза диабета у пациентов могут наблюдаться различные стадии аномальной толерантности к глюкозе [303]. Ряд исследований уже показал, что клиническое состояние может ухудшаться задолго до официального диагноза диабета [287],[304]. Это привело к рекомендации проводить скрининг на нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с МВ с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Другие методы, такие как измерение

уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и непрерывный мониторинг глюкозы, изучаются в качестве возможных альтернатив ПТТГ [305]. Было замечено, что пациенты могут демонстрировать аномальные профили гликемии при непрерывном мониторинге, несмотря на нормальный уровень глюкозы через два часа после ПТТГ. Поэтому предложено дополнительно измерять пик глюкозы через один час во время ПТТГ. Неопределенные колебания уровня глюкозы коррелируют с ухудшением функции легких и снижением нутритивного статуса [291],[294],[312]. ПТТГ часто считается неудобным для пациента и персонала [313]. Однако скрининг на нарушения гликемии имеет клиническую значимость [314]. Поэтому допустимо использование нескольких методов диагностики параллельно. Например, ПТТГ можно комбинировать с непрерывным мониторингом уровня глюкозы для получения более полной картины метаболических изменений в реальной жизни.

В литературе обсуждаются различные возможные факторы риска [286],[290],[293],[297],[303],[312],[315]. Предполагается, что рост является более чувствительным индикатором нутритивного статуса, чем ИМТ, при прогнозировании риска нарушений толерантности к глюкозе [297]. Также предполагается, что измерение состава тканей организма может быть более информативным по сравнению с ИМТ, поскольку существует связь между секрецией инсулина и FFM [318].

Нутритивный статус в возрасте от 5 до 10 лет может быть предиктором развития CFRD в подростковом возрасте [293].

С учетом различных стадий нарушения толерантности к глюкозе предложены несколько подходов к лечению [319]. На основании имеющихся данных инсулин не всегда является единственным предпочтительным вариантом терапии [322]. Для контроля гликемии у пациентов с МВ следует рассматривать модификацию диеты и другие доступные противодиабетические средства. Однако при явной недостаточной секреции инсулина основным методом лечения остается инсулинотерапия.

Пищевая терапия является ключевым компонентом контроля диабета. Для снижения постпрандиального скачка уровня глюкозы и контроля гликемии рекомендуется использовать метод подсчета углеводов. Вопрос о применении фиксированных доз инсулина по сравнению с гибкой схемой инсулинотерапии при МВ остается открытым. Важна общая осведомленность пациента о содержании углеводов в пище. Метод пищевой терапии может варьироваться в зависимости от медицинского центра [324]. Не существует научно обоснованных данных о точном балансе между различными макронутриентами [326]. Мы рекомендуем сбалансированное питание с учетом индивидуальных потребностей пациента, с низкой гликемической нагрузкой и низким гликемическим индексом пищи для уменьшения колебаний уровня глюкозы [327].

Важную роль в контроле питания играет адекватное применение заместительной терапии препаратами ферментов поджелудочной железы. Оптимальное усвоение макронутриентов может влиять на инкретиновый гормональный ответ, что, в свою очередь, влияет на уровень глюкозы после еды [113]. Инсулинотерапия и пищевая терапия при CFRD отличаются от подходов к лечению диабета 1 типа. Пациенты с CFRD, как правило, потребляют больше углеводов и нуждаются в меньших дозах инсулина по сравнению с пациентами с диабетом 1 типа. Однако обе группы обладают высокой осведомленностью об углеводах в рационе и могут демонстрировать избегающее поведение в отношении углеводсодержащих продуктов [328].

Физическая активность является вторым ключевым элементом контроля диабета. Мы рекомендуем увеличить уровень физической активности для повышения чувствительности к инсулину. Это может способствовать улучшению контроля гликемии и снижению потребности в инсулине [329]. ЛМВ с нарушенной толерантностью к глюкозе подвержены повышенному риску гипогликемии. Этот риск увеличивается не только при инсулинотерапии. Реактивная гипогликемия может возникать после ПТТГ и проявляться в определенные периоды. Мы рекомендуем обсуждать с пациентами стратегии профилактики и лечения гипогликемии [330].

15. Заболевание печени, связанное с МВ (CFLD).

Рекомендация 72

Пациенты с циррозом печени и (или) портальной гипертензией подвержены высокому риску недостаточности питания и должны проходить тщательную оценку нутритивного статуса каждые шесть месяцев у диетолога, имеющего опыт в лечении МВ. Это необходимо для своевременного выявления и (или) предотвращения дефицитов питательных веществ, а также для разработки индивидуализированных вмешательств.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 73

Энтеральное назогастральное питание следует рассматривать для ЛМВ с установленным нарушением питания или анорексией, с целью обеспечения адекватного потребления калорий в ожидании трансплантации печени. Добавки МСТ могут улучшить всасывание питательных веществ в кишечнике.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 74

Пациентам с варикозным расширением вен пищевода и (или) портальной гастропатией следует избегать установки чрескожной эндоскопической гастростомы из-за риска желудочного кровотечения.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 75

ЛМВ с прогрессирующим заболеванием печени следует избегать или ограничивать использование потенциально гепатотоксичных препаратов, включая модуляторы CFTR. Кроме того, все ЛМВ должны проходить контроль на употребление алкоголя (и соответствующие консультации по этому вопросу). В случаях чрезмерного употребления алкоголя, особенно у лиц с нарушенной функцией печени любой степени тяжести, рекомендуется направление на специализированное лечение.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Оптимальное питание играет ключевую роль в лечении ЛМВ, страдающих циррозом и (или) портальной гипертензией, так как эти состояния характеризуются высокой степенью катаболизма. Нарушение питания у таких пациентов имеет разнообразные последствия, включая потенциальные множественные дефициты питательных веществ. Мальабсорбция жиров при циррозе может усугубляться холестазом, что при имеющейся PI требует корректировки адекватными дозами панкреатических ферментов для обеспечения оптимального усвоения длинноцепочечных жирных кислот и НЖК. Независимо от наличия холестаза, необходимо регулярно контролировать уровень жирорастворимых витаминов, а при выявлении дефицита — своевременно корректировать его, включая прием высоких доз витаминов, если это необходимо [331].

Соответственно, люди с МВ и прогрессирующим заболеванием печени должны проходить комплексную оценку нутритивного статуса каждые шесть месяцев у диетолога, имеющего опыт в лечении МВ. Это необходимо для своевременного выявления и (или) предотвращения дефицитов питательных веществ, а также для разработки индивидуализированных вмешательств.

В некоторых случаях может потребоваться увеличение потребления энергии до 150 % от расчетной средней потребности, с повышенной долей жиров в рационе (до 40–50 % от общей потребляемой энергии), при этом особое внимание следует уделять полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК) и добавлению МСТ. Оптимальное содержание МСТ в общем потреблении липидов оценивается в диапазоне от 30 до 50 %. Следует избегать значительно более высокого содержания МСТ в рационе (то есть более 80 % от общих липидов) без соответствующего добавления ПНЖК, так как это может привести к дефициту НЖК. Хотя МСТ (жирные кислоты с длиной цепи от 8 до 12 атомов углерода) имеют более низкую энергетическую ценность (примерно на 16 % меньше, чем длинноцепочечные триглицериды (LCT)), они широко используются в качестве липидной добавки, поскольку их более короткие цепи обеспечивают пассивную диффузию в желудочно-кишечном тракте, связываясь с альбумином, и позволяют прямое всасывание в портальный кровоток. В отличие от LCT, МСТ не требуют мицеллярной солюбилизации и переэтерификации, полностью обходя лимфатическую систему. Это обеспечивает их высокую биодоступность — около 95 %, даже при тяжелом холестазе. Если потребление МСТ не превышает метаболическую способность печени, они эффективно метаболизируются с высвобождением энергии. Однако следует учитывать, что МСТ могут снижать аппетит, вероятно, за счет влияния на пептиды YY и холецистокинин, что может оказывать воздействие на метаболизм жировой ткани [332].

Потребление белка должно соответствовать возрастным нормам и ограничиваться только в случаях печеночной недостаточности, чтобы предотвратить развитие энцефалопатии. В случае тяжелого заболевания печени также рекомендуется ограничение добавок соли, чтобы минимизировать влияние на формирование асцита.

Энтеральное назогастральное питание следует рассматривать для ЛМВ с установленным нарушением питания или анорексией, с целью обеспечения адекватного потребления калорий в ожидании трансплантации печени. Добавки МСТ могут улучшить всасывание питательных веществ в кишечнике.

Парентеральное питание может потребоваться в исключительных случаях тяжелой недостаточности питания, отвращении к пище или анорексии из-за органомегалии.

Учитывая распространенность дефицита инсулина и диабета среди ЛМВ, дополнительное энтеральное питание через назогастральный или гастростомический зонд может способствовать усвоению калорий преимущественно из жиров, а не углеводов.

Решение о назначении гастростомы или назогастрального питания, которое обычно проводится в ночное время, не следует откладывать, если оно рекомендовано врачами. Клинический опыт показывает, что наибольшую пользу получают пациенты с относительно легким дефицитом питания, тогда как при выраженном истощении результаты часто оказываются менее удовлетворительными. Предпочтительной техникой является чрескожная эндоскопическая

гастростомия (ЧЭГ), при этом, как правило, у взрослых хорошо переносится ночное кормление объемом до 1000 мл. Целью является обеспечение около 50 % суточной потребности в калориях [123].

Однако пациентам с варикозным расширением вен пищевода и (или) портальной гастропатией редко устанавливают ЧЭГ из-за риска желудочного кровотечения. ЧЭГ создает новый портосистемный шунт, что может привести к развитию выраженного перистомального варикозного расширения вен. Помимо потенциального риска сильного и неконтролируемого кровотечения, такие осложнения могут существенно затруднить будущее проведение трансплантации печени (LvT) [333]. Хотя данных по этому вопросу в современной литературе немного, предложено использовать абдоминальное ультразвуковое исследование в качестве вспомогательного средства при выполнении чрескожной эндоскопической гастростомии [334].

Дополнительно следует учитывать необходимость ограничения или полного исключения потенциально гепатотоксичных препаратов у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени, включая модуляторы CFTR, и проводить скрининг на употребление алкоголя среди всех ЛМВ.

Несмотря на то что конкретные риски для печени при употребления алкоголя ЛМВ недостаточно изучены, недавний опрос, проведенный среди 952 ЛМВ в США, выявил тревожные тенденции [335]. Согласно данным, 77 % (n = 729) респондентов употребляли алкоголь, при этом чрезмерное потребление наблюдалось у 54 % (n = 391), что значительно превышает показатели общей популяции (31 %). Среди ЛМВ, злоупотребляющих алкоголем, 30 % сообщали о наличии симптомов, свидетельствующих о вреде употребления. Примечательно, что значительная часть пациентов с чрезмерным употреблением алкоголя также страдала от сопутствующих заболеваний, включая диабет (32 %) и CFLD (10 %), помимо известной гепатотоксичности алкоголя.

Таким образом, скрининг на употребление алкоголя и его злоупотребление должен проводиться среди всех пациентов с МВ. Кроме того, необходимы соответствующие консультации по этому вопросу. В случаях чрезмерного употребления алкоголя, особенно у ЛМВ с нарушенной функцией печени любой степени тяжести, рекомендуется направление на специализированное лечение.

16. Пробиотики

Утверждение 10

В настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие долгосрочное (от четырех до шести месяцев) использование пробиотиков для улучшения показателя ОФВ1% или антропометрических параметров у ЛМВ.

Сильный консенсус, 100 % согласие

Утверждение 11

Не существует никаких оснований для постоянного использования синбиотиков для улучшения качества жизни, ОФВ1% и антропометрических показателей у ЛМВ.

Сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 76

Пробиотики не следует использовать для улучшения функции легких (ОФВ1) или нутритивного статуса.

Степень рекомендации: 0 – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

МВ связан с хроническим дисбактериозом кишечника, который может усугублять уже имеющиеся желудочно-кишечные проблемы у ЛМВ [336]. Факторы, такие как частый или хронический прием антибиотиков, а также высококалорийное питание с повышенным содержанием жиров и низким качеством пищи, дополнительно способствуют нарушению микробиоты кишечника [338]. Многие пациенты принимают пробиотики или синбиотики самостоятельно, без консультации с врачом [339].

После предыдущих рекомендаций [8] было проведено семь исследований [341], направленных на изучение влияния пробиотиков и синбиотиков на дыхательную функцию и нутритивный статус у ЛМВ. Однако полученные данные не подтвердили ранее зарегистрированных положительных тенденций. Не было выявлено значимого эффекта пробиотиков/синбиотиков на нутритивный статус [342],[347], функцию легких [341],[344],[347] и качество жизни [346]. Данные о влиянии на желудочно-кишечный тракт оказались противоречивыми. Важно отметить, что ни одно из исследований [342],[347] не использовало недавно разработанный инструмент CFAbd, предназначенный для точной оценки желудочно-кишечных нарушений при МВ [348]. Кроме того, прием пробиотиков не оказывал влияния на длительность антибактериальной терапии и госпитализаций [341],[347], а также на легочные обострения. Хотя в исследовании Di Nardo et al. [341] зафиксировано снижение частоты обострений в группе пробиотиков по сравнению с плацебо, статистически значимых различий в средних значениях количества и продолжительности госпитализаций между группами по завершении исследования не наблюдалось. Два исследования [341],[347] не выявили существенных изменений уровня фекального кальпротектина после приема пробиотиков по сравнению с плацебо, в отличие от исследований Bruzzeze et al. и Del Campo et al. [342],[345]. В исследовании Bruzzeze et al. [345] и

было зарегистрировано значительное снижение уровня кальпротектина в группе приема пробиотиков, тогда как в группе плацебо снижение было незначительным. В исследовании Del Campo et al. [342] также было показано значительное снижение уровней кальпротектина у пациентов, использующих пробиотики, однако медиана его значений оставалась в норме в обеих группах, и ни у одного пациента уровень кальпротектина не превышал 100 мкг/г.

В целом, качество имеющихся доказательств остается низким. На данный момент невозможно рекомендовать пробиотики или синбиотики для улучшения клинических исходов при МВ. Несмотря на это, многие ЛМВ продолжают их использовать без медицинской консультации. Важно учитывать потенциальные проблемы с соблюдением терапевтического режима: добавление пробиотиков к уже значительной нагрузке лечения может не оправдать себя, поскольку их эффективность не подтверждена [349].

17. Питание и терапия модуляторами CFTR

Рекомендация 77

ЛМВ, начинающие терапию модуляторами CFTR, должны получать соответствующее диетическое консультирование, включая рекомендации по контролю и возможному ограничению набора веса.

Степень рекомендации: B – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 78

Нутритивный статус и диетический режим ЛМВ, получающих терапию модуляторами CFTR, включая потребление соли и жирорастворимых витаминов, должны регулярно пересматриваться.

Степень рекомендации: B – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Введение модуляторов CFTR стало переломным моментом в лечении муковисцидоза.

Терапия теперь направлена на устранение основного дефекта МВ, и это привело к значительному улучшению нутритивного статуса ЛМВ. Улучшение функции легких, подтвержденное увеличением ОФВ1, наблюдалось у ЛМВ, принимающих ивакафтор [350], люмакафтор-ивакафтор [351], тезакафтор-ивакафтор [351] и элексакафтор-тезакафтор-ивакафтор (ETI) [352].

Влияние модуляторов CFTR на массу тела и ИМТ варьируется в зависимости от генетической мутации пациента и конкретного модулятора CFTR [357]. Увеличение массы тела и ИМТ было отмечено у пациентов, получавших ивакафтор [350],[358], люмакафтор-ивакафтор [351], тезакафтор-ивакафтор [351] и ETI [352]. Наибольшее увеличение массы тела и ИМТ наблюдалось у пациентов, принимавших ETI, по сравнению с теми, кто получал двойную комбинированную терапию или плацебо [352],[354]. Перед началом терапии модуляторами CFTR необходимо проводить диетическое консультирование, включающее обсуждение возможного увеличения веса и потенциальных проблем, связанных с образом тела. Медицинские специалисты должны учитывать восприятие пациентами своего веса и сосредотачивать методы лечения на общем состоянии здоровья и образе жизни, а не исключительно на массе тела. Необходимо давать индивидуальные рекомендации, а регулярный пересмотр режима питания должен входить в стандартный уход за пациентами с МВ.

Недавние исследования показали значительное увеличение распространенности избыточного веса и ожирения среди пациентов, получающих ETI. Изменения от исходного уровня до последующего наблюдения продемонстрировали рост доли пациентов с избыточным весом с 19,4 до 31,3 %, а ожирения — с 7,5 до 9,7 % [361].

Механизмы изменения массы тела при приеме модуляторов CFTR до конца не изучены. У пациентов, принимающих лювакафтор, было зафиксировано снижение расхода энергии в состоянии покоя [362]. Улучшение функции легких и уменьшение частоты легочных обострений может снижать катаболическое воздействие и, следовательно, потребность в энергии [360]. Кроме того, модуляторы CFTR улучшают уровень pH проксимального отдела тонкой кишки у пациентов с мутацией G551D CFTR, что связано с клинически значимым увеличением веса [363]. Для разработки более обоснованных диетических стратегий необходимы дополнительные исследования.

Терапия модуляторами CFTR может изменять уровень жирорастворимых витаминов в плазме, поэтому требуется регулярный мониторинг этих показателей у пациентов, получающих данное лечение [364]. Было выявлено, что модуляторы CFTR снижают риск дефицита жирорастворимых витаминов у ЛМВ, однако также зафиксированы случаи гипервитаминоза [364],[366]. Особую озабоченность вызывает зарегистрированный случай гипервитаминоза А с последующей фульминантной вторичной внутричерепной гипертензией у предподросткового пациента с МВ после начала приема комбинации элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора [366].

Данные о влиянии терапии модуляторами CFTR на состав тканей организма ограничены. В исследовании Сталлинга и соавт. [Stalling et al. 2018] после трех месяцев лечения ивакафтором было зарегистрировано увеличение как FM, так и FFM. В исследовании Кинга и соавт. [King et al. 2020] также наблюдалось небольшое увеличение

веса и FFM в течение первого месяца терапии ивакафтором, однако через шесть месяцев дальнейшее увеличение массы тела было в основном связано с увеличением FM. Эти изменения затем стабилизировались через 2,5 года [360]. Воздействие ETI на состав тканей организма пока не изучено в достаточной мере. Для определения влияния различных модуляторов CFTR на состав тканей организма и их значимости в долгосрочной перспективе необходимы дополнительные исследования.

Рекомендация 79

Симптомы со стороны ЖКТ следует тщательно контролировать после начала терапии модуляторами CFTR, и этот контроль должен оставаться частью рутинного ведения пациентов с МВ.

Степень рекомендации: В – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

После начала терапии ETI было зафиксировано улучшение симптомов со стороны ЖКТ [368]. Предполагается, что кишечное воспаление может снижаться за счет воздействия модулято ра CFTR на функцию причинно-значимого белка и микробиоту в желудочно- кишечном тракте [369]. Изменения в степени кишечного воспаления также были отмечены после начала приема комбинации люмакафтора-ивакафтора, и эти изменения могут происходить независимо от улучшения дыхательной функции [370]. При оценке влияния модуляторов CFTR на кишечное воспаление следует рассмотреть мониторинг уровня фекального кальпротектина [370].

У детей с МВ в возрасте 12–24 месяцев через 24 недели терапии ивакафтором наблюдалось среднее абсолютное увеличение фекальной эластазы +164 мкг/г. У шести из девяти детей с низким уровнем фекальной эластазы (менее 50 мкг/г) на исходном уровне показатель повысился до >200 мкг/г к 24-й неделе [133]. Однако у ЛМВ в возрасте от 5 до 61 года значительных изменений уровня фекальной эластазы после трех месяцев терапии ивакафтором не наблюдалось [362]. Тем не менее другое исследование зафиксировало значительное увеличение коэффициента абсорбции жира, который положительно коррелировал с изменением ОФВ1 у пациентов с PI [362]. Предполагается, что эффект модуляторов CFTR на функцию поджелудочной железы зависит от возраста, в котором начато лечение.

Рекомендация 80

Ввиду того, что модуляторы CFTR могут улучшать функцию β-клеток и секрецию инсулина, следует регулярно контролировать уровень глюкозы в крови, чтобы избежать гипогликемии при сохранении той же дозы инсулина, которая использовалась до начала терапии модуляторами.

Степень рекомендации: В – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 81

ЛМВ, получающие терапию модуляторами CFTR, должны регулярно контролировать артериальное давление первые три месяца после начала лечения, а затем не реже одного раза в год. При необходимости следует начинать соответствующее медицинское лечение.

Степень рекомендации: В – сильный консенсус, 92 % согласие

Рекомендация 82

ЛМВ, получающим терапию модуляторами CFTR, рекомендуется ежегодно проверять липидный профиль и при необходимости получать соответствующие рекомендации по питанию и медикаментозному лечению.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 92 % согласие

Комментарий

Различные исследования показали влияние модуляторов CFTR на кардиометаболические параметры, включая изменения артериального давления, а также гликемического и липидного профилей плазмы, что требует особого внимания.

Изменения артериального давления наблюдались регулярно, варьируясь от незначительного повышения до клинически значимых гипертонических кризов, которые были зарегистрированы преимущественно у пациентов, получавших терапию люмакафтором-ивакафтором [371].

Недавний одноцентровый наблюдательный ретроспективный анализ 134 взрослых с МВ, прошедших один год лечения ETI, предоставил новую информацию о кардиометаболических эффектах этой комбинации [361]. Некоторые изменения традиционно считаются благоприятными с точки зрения кардиометаболических показателей, включая снижение уровня глюкозы в крови в произвольный момент времени и уровня гликированного гемоглобина (у пациентов без CFRD), а также повышение уровня холестерина ЛПВП (у пациентов с CFRD). Однако были зафиксированы и потенциально неблагоприятные эффекты, включая умеренное повышение систолического и диастолического артериального давления (в полной когорте), а также повышение общего холестерина и холестерина ЛПНП (у пациентов с CFRD). Частично повышение артериального давления может быть связано с увеличением массы тела, что наблюдалось во всех исследованиях реального времени. Однако снижение потерь натрия в результате терапии модуляторами CFTR также

может способствовать умеренному повышению артериального давления. Традиционно пациентам с МВ рекомендовали высокое потребление соли, однако в свете выявленных тенденций может потребоваться пересмотр стратегии контроля потребления натрия, особенно при развитии гипертонии. Данные указывают на то, что ЛМВ, получающие ETI, могут быть подвержены повышенному риску гиперлипидемии и гипертонии, что требует соответствующего мониторинга.

Предварительные исследования также предполагают, что высокоэффективные модуляторы CFTR могут не только улучшать функцию легких и нутритивный статус, но также оказывать положительное влияние на гликемический контроль [372]. Со временем это может снизить частоту осложнений, связанных с диабетом. Однако патофизиологический механизм этого улучшения пока не до конца изучен, и дальнейшие исследования необходимы для подтверждения гипотезы о прямой роли CFTR в функции β-клеток. Также возможно, что наблюдаемые эффекты связаны с уменьшением системного воспаления, вызванным ETI.

Кроме того, данные из регистров МВ свидетельствуют о снижении распространенности CFRD у ЛМВ, получавших монотерапию ивакафтором в течение более пяти лет, по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечение [373]. Необходимы дальнейшие исследования для более детального изучения механизма действия ETI на дисгликемию и прогрессирование CFRD в долгосрочной перспективе.

18. Трансплантация

18.1. Трансплантация легких

Рекомендация 83

Перед трансплантацией легких (ТЛ) необходимо оптимизировать нутритивный статус пациентов, уделяя особое внимание пациентам с тяжелым истощением.

Степень рекомендации: В – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 84

Особое внимание перед трансплантацией легких следует уделять состоянию костной системы, используя доступные методы лечения в каждом конкретном случае.

Степень рекомендации: В – сильный консенсус, 100 % согласие

Рекомендация 85

После трансплантации нутритивная поддержка должна быть направлена на скорейшее восстановление ИМТ (например, до уровня ≥18,5 кг/м²).

Степень рекомендации: В – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Несмотря на значительное улучшение терапии и увеличение выживаемости при МВ, трансплантация легких (ТЛ) остается ключевым методом лечения пациентов с терминальной стадией заболевания легких. Оценка распределения легких (lung allocation score (LAS)) применяется для определения приоритетности ЛМВ при включении в лист ожидания трансплантации [374]. Хотя система LAS претерпела несколько обновлений [375], определенные характеристики пациентов, такие как недостаточный вес или тяжелое нарушение питания, рассматривались как относительные противопоказания для ТЛ. Пациенты с серьезным нарушением питания (ИМТ ≤17 кг/м²) реже включаются в лист ожидания, что повышает риск их смерти без трансплантации [376]. Следовательно, оптимизация их нутритивного статуса становится важнейшей задачей для гарантии их включения в список.

Низкий рост ассоциирован с повышенным риском смертности среди пациентов, ожидающих трансплантации [377]. Это подчеркивает необходимость оценки роста и применения методов для улучшения роста в детстве. Данные швейцарских центров ТЛ (валидационная когорта 2008–2017 гг.) показывают, что у взрослых пациентов с МВ ухудшение положения в листе ожидания коррелировало с индексом слабости, который включал ИМТ как один из 66 не связанных с легкими возрастных факторов риска неблагоприятных событий [378].

Поддержание адекватного нутритивного статуса перед трансплантацией является общепринятой клинической практикой. Было установлено, что ИМТ ниже 18,5 кг/м² чаще встречался у пациентов, умерших во время ожидания [195], а риск смерти в течение 90 дней после трансплантации у таких пациентов значительно выше [379]. Кроме того, у взрослых с МВ, внесенных в список для ТЛ в программе трансплантации в Торонто (когорта развития 2005-2015 гг.), индекс слабости был положительно связан с посттрансплантационной смертностью [378]. Однако несколько исследований не смогли выявить значительного отрицательного эффекта недостаточного веса (т. е. ИМТ <18,5 кг/м^2) на выживаемость пациентов после ТЛ [380]. Поскольку низкий ИМТ связан с повышенным риском смертности [384], текущие рекомендации по трансплантации включают низкий ИМТ (<18 кг/м^2 у взрослых и <5-го процентиля у детей) в качестве дополнительного фактора для направления в центр трансплантации [385].

За последнее десятилетие распространенность избыточного веса и ожирения среди ЛМВ увеличилась, что объясняется особенностями диеты, низкой физической активностью, достижениями в терапии и общими тенденциями

среди населения [386]. Хотя более высокий ИМТ благоприятно сказывается на функции легких и выживаемости, избыточный вес перед трансплантацией (ИМТ >25 кг/м²) был связан с более низкой выживаемостью после ТЛ [380]. Однако эта связь не полностью подтверждена, поскольку данные педиатрических регистров МВ не выявили значительного отрицательного влияния избыточного веса на выживаемость детей с МВ после ТЛ [382].

После ТЛ наблюдается значительное улучшение ИМТ и FFMI [195],[387], вероятно, за счет снижения расхода энергии в состоянии покоя [388]. Восстановление ИМТ (до ≥18,5 кг/м²) или его увеличение (+1,9 кг/м²) в течение года после ТЛ ассоциировано с лучшей выживаемостью, особенно у пациентов с тяжелым истощением [380],[383]. Поэтому нутритивная поддержка должна быть направлена на максимальное восстановление ИМТ после ТЛ.

Здоровье костей должно оставаться приоритетом у реципиентов ТЛ.

Большинство пациентов имеют низкую минеральную плотность костной ткани и дефицит витамина K и кальция как до, так и после трансплантации [269]. Кроме того, дефицит витамина D наблюдается у 33 и 71 % пациентов при использовании пороговых значений сывороточного 25(OH)D <50 нмоль/л и <75 нмоль/л соответственно [391]. 30 % пациентов до трансплантации уже имеют остеопению и гиповитаминоз D [269], [391]. Поэтому перед трансплантацией следует индивидуально подбирать стратегии улучшения состояния костной ткани, включая диетотерапию, физическую активность, добавки кальция, витамина D и K, а также использование бисфосфонатов при необходимости. Тем не менее улучшение состояния костей после ТЛ маловероятно, а риск дальнейшего снижения МПК остается высоким [391].

18.2. Трансплантация печени

Рекомендация 86

Перед трансплантацией печени (ТП) необходимо оптимизировать нутритивный статус пациентов, уделяя особое внимание пациентам с тяжелым истощением.

Степень рекомендации: GPP – сильный консенсус, 100 % согласие

Комментарий

Муковисцидоз-ассоциированное заболевание печени (CFLD) является третьей по значимости причиной смертности среди ЛМВ [393]. ТП рассматривается как жизнесохраняющая процедура для пациентов с CFLD, особенно при наличии осложнений, таких как портальная гипертензия или цирроз [394].

Нутритивный статус играет важную роль в исходах пациентов, ожидающих ТП.

Исследования показывают, что задержка роста связана с более высоким риском смертности в листе ожидания ТП [395], а также может отрицательно влиять на выживаемость после операции [395]. Это подчеркивает важность нутритивной поддержки как у детей, так и у взрослых с CFLD, независимо от стадии их трансплантационного процесса.

ТП, как правило, не улучшает нутритивный статус ЛМВ [394],[396]. У взрослых показатели ИМТ остаются стабильными через год и пять лет после ТП [396]. У детей результаты противоречивы, согласно описаниям серии клинических случаев [394],[396].

Обусловленная МВ низкая МПК широко задокументирована как у взрослых, так и у детей с муковисцидозом [398]. Причины этого состояния многофакторны, но основными являются дисбаланс между формированием и резорбцией костной ткани. ТП может оказывать положительное влияние на МПК по сравнению с пациентами без трансплантации [394] в результате восстановления оттока желчи, которое способствует лучшему усвоению питательных веществ, улучшает белковый анаболизм и повышает физическую активность за счет улучшения общего самочувствия и качества жизни [246].

18.3. Трансплантация нескольких органов

Данные о комбинированной трансплантации органов (печень-поджелудочная железа, печень-легкие) ограничены отдельными клиническими случаями и небольшими сериями наблюдений. В связи с этим невозможно дать научно обоснованные рекомендации.

19. Заключение

Питание продолжает оставаться важнейшей составляющей жизни ЛМВ. Эффективный контроль питания стал одной из ключевых причин увеличения продолжительности жизни при этом заболевании. Настоящие рекомендации представляют актуальные достижения в области питания при лечении МВ, включая влияние терапии модуляторами CFTR.

Информация о финансировании

Настоящие рекомендации были полностью профинансированы ESPEN — Европейским обществом по клиническому питанию и метаболизму.

Ограничение ответственности

Данные рекомендации разработаны с максимальной тщательностью и на основе лучших доступных научных данных на момент их подготовки. Они предназначены для использования медицинскими специалистами и смежными

специалистами в качестве образовательного инструмента, содержащего информацию, которая может помочь в уходе за пациентами. Пациенты или иные лица, следующие настоящим рекомендациям, должны делать это исключительно после консультации с врачом и не должны рассматривать этот документ как замену профессиональному медицинскому совету. Эти рекомендации не должны заменять обращение за профессиональным медицинским советом и консультацией к специалисту в области здравоохранения.

Рекомендации не являются универсальными и должны применяться с учетом конкретных клинических ситуаций и доступности медицинских ресурсов. Каждый врач должен адаптировать эти рекомендации к местным правилам и к индивидуальным обстоятельствам и потребностям каждого пациента. Информация в этом документе не должна считаться полной, актуальной или точной и не должна рассматриваться как включающая все надлежащие методы лечения или ухода или как узаконенный стандарт оказания медицинской помощи.

ESPEN не дает явных или подразумеваемых гарантий в отношении этих рекомендаций и не может нести ответственности за любой ущерб, возникший в результате применения этого документа, в частности за любые потери или ущерб (прямые или косвенные), возникшие в результате лечения на основе приведенных здесь рекомендаций.

Кроме того, ESPEN не несет ответственности в максимально допустимой степени в соответствии с действующим законодательством за содержание внешних источников, к которым можно получить доступ, используя ссылки, включенные в настоящий документ.

Конфликт интересов

Все эксперты рабочей группы были аккредитованы Группой по рекомендациям ESPEN, Комитетом по образованию и клинической практике ESPEN, а также руководством ESPEN. Каждый эксперт заявил о своих потенциальных конфликтах интересов в соответствии с правилами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). В случае выявления возможных конфликтов они рассматривались должностными лицами, ответственными за рекомендации ESPEN, а в случае сомнений — руководством ESPEN. Ни один из членов экспертной группы не был отстранен от участия в подготовке документа из-за серьезных конфликтов интересов. Формы декларации о конфликтах интересов хранятся в офисе ESPEN и могут быть предоставлены для ознакомления при наличии законного запроса, направленного руководству ESPEN.

Приложение А. Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к данной статье доступны по адресу https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.12.017.

Список литературы

[1] Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis. Nutr Clin Pract 2013;28:676e83.

[2] FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J Pediatr 1993;122:1e9.

[3] Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros 2007;6:57e65.

[4] Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. J Cyst Fibros 2008;7:450e3.

[5] Cohen-Cymberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1463e71.

[6] Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. Dig Liver Dis 2014;46:865e74.

[7] Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. Clin Nutr 2015;34:1043e51.

[8] Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr 2016;35:557e77.

[9] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Revised version. In: Sign 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014.

[10] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesell schaften (AWMF). St€ andige Kommission Leitlinien. AWMF-regelwerk. 2012. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/ AWMF-Regelwerk.pdf.

[11] Usatin D, Yen EH, McDonaldC, Asfour F, Pohl J, Robson J. Differences between WHO AND CDC early growth measurements in the assessment of Cystic Fibrosis clinical outcomes. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2017;16: 503e9.

[12] Alvarez JA, Ziegler TR, Millson EC, Stecenko AA. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal weight obesity. Nutrition 2016;32:447e52.

[13] Hak SF, Arets HGM, van der Ent CK, van der Kamp HJ. Rapid early increase in BMI is associated with impaired longitudinal growth in children with cystic f ibrosis. Pediatr Pulmonol 2019;54:1209e15.

[14] Woestenenk JW, Gulmans VA, van der Ent CK, Houwen RH. Height assess ment in the Dutch-origin pediatric cystic fibrosis population. Nutr Clin Pract 2017;32:130e2.

[15] Machogu E, Cao Y, Miller T, Simpson P, Levy H, Quintero D, et al. Comparison of WHOand CDC growth charts in predicting pulmonary outcomes

in cystic f ibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:378e83.
[16] Zhang Z, Shoff SM, Lai HJ. Comparing the use of centers for disease control and prevention and world health organization growth charts in children with cystic fibrosis through 2 Years of age. J Pediatr 2015;167: 1089e95.
[17] Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, Kaditis AG, Troupi E, Doudounakis SE, et al. Comparison of international growth standards for assessing nutritional status in cystic fibrosis: the GreeCF study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;71:e35e9.
[18] Sch€ onenberger KA, Reber E, Bally L, Geiser T, Lin D, Stanga Z. Nutritional assessment in adults with cystic fibrosis. Nutrition 2019;67.
[19] Bellini SG, Chapman P, Szendre K, McDonald C, Williams N, Hopkin L, et al. Changes in handgrip strength in children with cystic fibrosis compared to children without cystic fibrosis. Clin Nutr ESPEN 2021;42:206e11.
[20] Bouma SF, Iwanicki C, McCaffery H, Nasr SZ. The association of grip strength, body mass index, and lung function in youth with cystic fibrosis. In: Nutri tion in clinical practice : official publication of the American society for parenteral and enteral nutrition, vol. 35; 2020. p. 1110e8.
[21] Contreras-Bolivar V, Olveira C, Ruiz-Garcia I, Porras N, Garcia-Olivares M, Sanchez-Torralvo FJ, et al. Handgrip strength: associations with clinical variables, body composition, and bone mineral density in adults with cystic f ibrosis. Nutrients 2021;13:4107.
[22] Gibson HT, McDonald CM, Derrick JW, Eggett DL, Bellini SG. Evaluating changes in handgrip strength in children with cystic fibrosis: a pilot study. Nutr Clin Pract 2018;33:261e7.
[23] Papalexopoulou N, Dassios TG, Lunt A, Bartlett F, Perrin F, Bossley CJ, et al. Nutritional status and pulmonary outcome in children and young people with cystic fibrosis. Respir Med 2018;142:60e5.
[24] Souza RP, Donadio MVF, Heinzmann-Filho JP, Baptista RR, Pinto LA, Epifanio M, et al. The use of ultrasonography to evaluate muscle thickness and subcutaneous fat in children and adolescents with cystic fibrosis. Rev Paul Pediatr 2018;36:457e65.
[25] Alicandro G, Battezzati A, Bianchi ML, Loi S, Speziali C, Bisogno A, et al. Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2015;14:784e91.
[26] Calella P, Valerio G, Thomas M, McCabe H, Taylor J, Brodlie M, et al. Asso ciation between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fibrosis. Nutrition 2018;48:73e6.
[27] Charatsi AM, Dusser P, Freund R, Maruani G, Rossin H, Boulier A, et al. Bioelectrical impedance in young patients with cystic fibrosis: validation of a specific equation and clinical relevance. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2016;15:825e33.
[28] Hauschild DB, Barbosa E, Moreira EA, Neto LL, Platt VB, Filho EP, et al. Nutrition status parameters and hydration status by bioelectrical impedance vector analysis were associated with lung function impairment in children and adolescents with cystic fibrosis. In: Nutrition in clinical practice : official publication of the American society for parenteral and enteral nutrition, vol. 31; 2016. p. 378e86.
[29] Hollander-Kraaijeveld FM, Lindeman Y, de Roos NM, Burghard M, van de Graaf EA, Heijerman HGM. Non-fasting bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis: implications for clinical practice and research. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19:153e8.
[30] Bravo MP, Balboa P, Torrejon C, Bozzo R, Boza ML, Contreras I, et al. Bone mineral density, lung function, vitamin D and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis: a multicenter study. Nutr Hosp 2018;35: 789e95.
[31] Bellissimo MP, Zhang I, Ivie EA, Tran PH, Tangpricha V, Hunt WR, et al. Visceral adipose tissue is associated with poor diet quality and higher fasting glucose in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18:430e5.
[32] Chaves CR, Cunha AL, Costa AC, Costa Rde S, Lacerda SV. Nutritional status and body fat distribution in children and adolescentes with Cystic Fibrosis. Ci^ encia Saúde Coletiva 2015;20:3319e28.
[33] Contreras-Bolivar V, Olveira C, Porras N, Garcia-Olivares M, Giron MV, San chez-Torralvo FJ, et al. Assessment of body composition in cystic fibrosis: agreement between skinfold measurement and densitometry. Nutr Hosp 2022;39:376e82.
[34] OwenE, Williams JE, Davies G, Wallis C, Grant RL, Fewtrell MS. Growth, body composition, and lung function in prepubertal children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. Nutr Clin Pract 2021;36:1240e6.
[35] Hulst JM, Huysentruyt K, Gerasimidis K, Shamir R, Koletzko B, Chourdakis M, et al. A practical approach to identifying pediatric disease-associated un dernutrition: a position statement from the ESPGHAN special interest group on clinical malnutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;74:693e705.
[36] Calella P, Valerio G, Brodlie M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and methods used for the assessment of body composition in patients with cystic f ibrosis: a systematic review. Nutr Clin Pract 2019;34:701e14.
[37] Calella P, Valerio G, Brodlie M, Donini LM, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. Nutrition 2018;55e56:131e9.
[38] Phong RY, Taylor SL, Robinson BA, Jhawar S, Nandalike K. Utility of mid upper arm

circumference in diagnosing malnutrition in children with cystic fibrosis. Nutr Clin Pract 2020;35:1094e100.
[39] McDonald CM. Validation of a nutrition risk screening tool for children and adolescents with cystic fibrosis ages 2-20 years. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:438e46.
[40] Souza Dos Santos Simon MI, Forte GC, da Silva Pereira J, da Fonseca Andrade Procianoy E, Drehmer M. Validation of a nutrition screening tool for pediatric patients with cystic fibrosis. J Acad Nutr Diet 2016;116:813e8.
[41] Moeeni V, Shojaee P, Kianifar H, Walls T, Pattemore P, Day AS. The pro spective assessment of nutrition in children with cystic fibrosis. Int J Child Health Nutr 2015;4:129e34.
[42] Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, Kaditis AG, Vassilakou T. Triage for malnutrition risk among pediatric and adolescent outpatients with cystic fibrosis, using a disease-specific tool. Children 2020;7:269.
[43] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr 2003;22:321e36.
[44] Tham A, Katz TE, Sutherland RE, Garg M, Liu V, Tong CW, et al. Micronutrient intake in children with cystic fibrosis in Sydney, Australia. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19:146e52.
[45] Timmers N, Stellato RK, van der Ent CK, Houwen RHJ, Woestenenk JW. Vitamin D intake, serum 25-hydroxy vitamin D and pulmonary function in paediatric patients with cystic fibrosis: a longitudinal approach. Br J Nutr 2019;121:195e201.
[46] Woestenenk JW, Broos N, Stellato RK, Arets HG, van der Ent CK, Houwen RH. Vitamin A intake and serum retinol levels in children and adolescents with cystic fibrosis. Clin Nutr 2016;35:654e9. 438 M. Wilschanski, A. Munck, E. Carrion et al. Clinical Nutrition 43 (2024) 413e445
[47] Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018;17:153e78.
[48] Filigno SS, Robson SM, Szczesniak RD, Chamberlin LA, Baker MA, Sullivan SM, et al. Macronutrient intake in preschoolers with cystic fibrosis and the relationship between macronutrients and growth. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2017;16:519e24.
[49] Goss CH, Sykes J, Stanojevic S, Marshall B, Petren K, Ostrenga J, et al. Com parison of nutrition and lung function outcomes in patients with cystic f ibrosis living in Canada and the United States. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:768e75.
[50] Szentpetery S, Fernandez GS, Schechter MS, Jain R, Flume PA, Fink AK. Obesity in Cystic fibrosis: prevalence, trends and associated factors data from the US cystic fibrosis foundation patient registry. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2022;21:777e83.
[51] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report. 2021. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2022.
[52] Ayoub F, Lascano J, Morelli G. Risk factors for hepatic steatosis in cystic f ibrosis are distinct from risk factors for cystic fibrosis liver disease. Hep atology 2017;66:663Ae4A.
[53] El Attar MM, Azab NM, El Dine Hamed DH, Tawfik ASA. Growth assessment in Egyptian children with cystic fibrosis: a single center study. In: Egyptian Pediatric Association Gazette, 65; 2017. p. 21e4.
[54] Bonhoure A, Boudreau V, Litvin M, Colomba J, Bergeron C, Mailhot M, et al. Overweight, obesity and significant weight gain in adult patients with cystic f ibrosis association with lung function and cardiometabolic risk factors. Clin Nutr 2020;39:2910e6.
[55] Gonzalez Jimenez D, Munoz-Codoceo R, Garriga-Garcia M, Molina-Arias M, Alvarez-Beltran M, Garcia-Romero R, et al. Excess weight in patients with cystic fibrosis: is it always beneficial? Nutr Hosp 2017;34:578e83.
[56] Gobato AO, Vasques ACJ, Ribeiro AF, Yamada RM, Hessel G. Prevalence of hepatic steatosis among children and adolescents with cystic fibrosis and its association with nutritional status. Rev Paul Pediatr 2019;37:435e41.
[57] Gramegna A, Aliberti S, Contarini M, Savi D, Sotgiu G, Majo F, et al. Over weight and obesity in adults with cystic fibrosis: an Italian multicenter cohort study. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2022;21:111e4.
[58] Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: a single-center analysis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19: 139e45.
[59] Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. Eur Respir J 2015;45:670e9.
[60] Sands D, Umlawska W, Zielinska A. A cross-sectional study of growth, nutritional status and body proportions in children and adolescents at a medical center specializing in the treatment of cystic fibrosis in Poland. Arch Med Sci 2015;11:155e63.
[61] Poulimeneas D, Petrocheilou A, Grammatikopoulou MG, Kaditis AG, Loukou I, Doudounakis SE, et al. High attainment of optimal nutritional and growth status observed among Greek pediatric cystic fibrosis patients: results from the GreeCF study. J Pediatr Endocrinol Metab 2017;30:1169e76.
[62] Bodnar R, Kadar L, Holics K, Ujhelyi R, Kovacs L, Bolbas K, et al. Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis. Ital J Pediatr 2014;40:50.

[63] Dhochak N, Jat KR, Sankar J, Lodha R, Kabra SK. Predictors of malnutrition in children with cystic fibrosis. Indian Pediatr 2019;56:825e30.
[64] Umławska W, Krzyzanowska M, Zielinska A. s D. Effect of selected factors associated with the clinical course of the disease on nutritional status in children with cystic fibrosis. Adv Clin Exp Med 2014;23:775e83.
[65] Toth T, Mak E, Molnar S, Sinka M, Toth F, Szabolcs I, et al. Nutrition status of adult patients with cystic fibrosis. New Med 2014;2014:63e6.
[66] Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J, Fox A, Krasnyk M, et al. ECFSPR annual report 2020. 2022.
[67] Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better? Eur J Clin Nutr 2013;67:558e64.
[68] Centers for Disease Control and Prevention. About child & teen BMI. 2022.
[69] Ashkenazi M, Nathan N, Sarouk I, Aluma BEB, Dagan A, Bezalel Y, et al. Nutritional status in childhood as a prognostic factor in patients with cystic f ibrosis. Lung 2019;197(3):371e6.
[70] Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic f ibrosis: a center-based analysis. Pediatr Pulmonol 2015;50:35e41.
[71] Munck A, Boulkedid R, Weiss L, Foucaud P, Wizla-Derambure N, Reix P, et al. Nutritional status in the first 2 Years of life in cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:123e30.
[72] Kilinc AA, Beser OF, Ugur EP, Cokugras FC, Cokugras H. The effects of nutri tional status and intervention on pulmonary functions in pediatric cystic f ibrosis patients. Pediatr Int 2021;63:316e22.
[73] Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. Front Ped 2014;2:33.
[74] Sanders DB, Emerson J, Ren CL, Schechter MS, Gibson RL, Morgan W, et al. Early childhood risk factors for decreased FEV1 at age six to seven years in young children with cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2015;12:1170e6.
[75] Sanders DB, Zhang Z, Farrell PM, Lai HJ, Wisconsin CFNSG. Early life growth patterns persist for 12 years and impact pulmonary outcomes in cystic f ibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2018;17:528e35.
[76] Marks MP, Heltshe SL, Baines A, Ramsey BW, Hoffman LR, Stalvey MS. Most short children with cystic fibrosis do not catch up by adulthood. Nutrients 2021;13.
[77] Zysman-Colman ZN, Kilberg MJ, Harrison VS, Chesi A, Grant SFA, Mitchell J, et al. Genetic potential and height velocity during childhood and adolescence donot fully account for shorter stature in cystic fibrosis. Pediatr Res 2021;89: 653e9.
[78] Martins JP, Forte GC, Simon M, Epifanio M, Pinto LA, Marostica PJC. The role of neonatal screening in nutritional evolution in the first 12 months after diagnosis of cystic fibrosis. Rev Assoc Med Bras 2018;64:1032e7. 1992.
[79] Papachristou E, Katsagoni CN, Roussou X, Tokou I, Moustaki M, Petrocheilou A, et al. Dietary intake, weight status, pulmonary function and metabolic profile in children with cystic fibrosis with or without pancreatic sufficiency. Nutrition 2023:112091.
[80] Nagy R, Gede N, Ocskay K, Dobai BM, Abada A, Vereczkei Z, et al. Association of body mass index with clinical outcomes in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2022;5:e220740.
[81] Panagopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. Pediatr Int 2014;56:89e94.
[82] Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. World J Gastroenterol 2014;20:11467e85.
[83] Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Cade A, Kashirskaya N, Piotrowski R, Strzykala K, et al. Fecal elastase-1 cut-off levels in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2002;1:260e4.
[84] Konstan M, Wagener J, Wilschanski M, Gangal M, Martin RS, Pennington J. Phase 3 comparison of higher-dose liprotamase, a nonporcine pancreatic enzyme replacement therapy, to pancrelipase on fat and protein absorption in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2018;53:230.
[85] Wooldridge JL, Schaeffer D, Jacobs D, Thieroff-Ekerdt R. Long-term experi ence with ZENPEP in infants with exocrine pancreatic insufficiency associ ated with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59:612e5.
[86] Haupt ME, Kwasny MJ, Schechter MS, McColley SA. Pancreatic enzyme replacement therapy dosing and nutritional outcomes in children with cystic f ibrosis. J Pediatr 2014;164:1110e1115 e1.
[87] Hetrick EM, Sperry DC, Nguyen HK, Strege MA. Characterization of a novel cross-linked lipase: impact of cross-linking on solubility and release from drug product. Mol Pharm 2014;11:1189e200.
[88] Woestenenk JW, van der Ent CK, Houwen RH. Pancreatic enzyme replace ment therapy and coefficient of fat absorption in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:355e60.
[89] Kashirskaya N, Kapranov N, Sander-Struckmeier S, Kovalev V. Safety and efficacy of Creon® micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2015;14:275e81.
[90] Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients

with pancre atic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol 2019;25:2430e41.
[91] Ng C, Major G, Smyth AR. Timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2021;8:CD013488.
[92] Calvo-Lerma J, Roca M, Boon M, Colombo C, de Koning B, Fornes-Ferrer V, et al. Association between faecal pH and fat absorption in children with cystic fibrosis on a controlled diet and enzyme supplements dose. Pediatr Res 2021;89:205e10.
[93] Calvo-Lerma J, Asensio-Grau A, Heredia A, Andres A. Lessons learnt from MyCyFAPP Project: effect of cystic fibrosis factors and inherent-to-food properties on lipid digestion in foods. Food Res Int 2020;133:109198.
[94] Calvo-Lerma J, Boon M, Colombo C, de Koning B, Asseiceira I, Garriga M, et al. Clinical evaluation of an evidence-based method based on food character istics to adjust pancreatic enzyme supplements dose in cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2021;20:e33e9.
[95] Somaraju URR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2020;8:CD008227.
[96] Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2021;4:CD003424.
[97] Ng C, Major G, Smyth AR. A systematic Cochrane Review of the timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2021;40:44e5.
[98] Orel R, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Papadopoulou A, Ribes Koninckx C, et al. Drugs in focus: proton pump inhibitors. J Pediatr Gastro enterol Nutr 2021;72:645e53.
[99] Zazzeron L, Alicandro G, Dacco V, Lanfranchi C, Bulfamante A, Sciarrabba CS, et al. Effects of prolonged proton pump inhibitor treatment on nutritional status and respiratory infection risk in cystic fibrosis: a matched cohort study. Dig Liver Dis 2022;55:360e5.
[100] Taylor CJ, Thieroff-Ekerdt R, Shiff S, Magnus L, Fleming R, Gommoll C. Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2016;15: 675e80.
[101] Schechter M, Michel S, Liu S, Seo B, Kapoor M, Khurmi R, et al. Relationship of initial pancreatic enzyme replacement therapy dose with weight gain in infants with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:520e6. 439 M. Wilschanski, A. Munck, E. Carrion et al. Clinical Nutrition 43 (2024) 413e445
[102] Calvo-Lerma J, Hulst JM, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in pae diatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2017;16:510e8.
[103] Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, Colombo C, Masip E, Ruperto M, et al. Clinical validation of an evidence-based method to adjust Pancreatic Enzyme Replacement Therapy through a prospective interventional study in paedi atric patients with Cystic Fibrosis. PLoS One 2019;14:e0213216.
[104] Calvo-Lerma J, Fornes-Ferrer V, Peinado I, Heredia A, Ribes-Koninckx C, Andres A. A first approach for an evidence-based in vitro digestion method to adjust pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis. PLoS One 2019;14:e0212459.
[105] Gelfond D, Heltshe SL, Skalland M, Heubi JE, Kloster M, Leung DH, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy use in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66: 657e63.
[106] Gao WY, Mulberg AE. Dependence of PERT endpoint on endogenous lipase activity. Pancreas 2014;43:1232e8.
[107] Heubi J, Schaeffer D, Ahrens R, Sollo N, Strausbaugh S, Graff G, et al. Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial. J Pediatr 2016;176:156e161.e1.
[108] Calvo-Lerma J, Martinez-Barona S, Masip E, Fornes V, Ribes-Koninckx C. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: dose, variability and coefficient of fat absorption. Rev Esp Enferm Dig 2017;109:684e9.
[109] Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: preva lence and diagnostic use. Pancreatology 2015;15:589e97.
[110] Mascarenhas M, Mondick J, Barrett J, Wilson M, Stallings V, Schall J. Malabsorption blood test: assessing fat absorption in patients with cystic f ibrosis and pancreatic insufficiency. J Clin Pharmacol 2015;55:854e65.
[111] Drzymala-Czyz S, Krzyzanowska-Jankowska P, Dziedzic K, Lisowska A, Kurek S, Gozdzik-Spychalska J, et al. Severe genotype, pancreatic insuffi ciency and low dose of pancreatic enzymes associate with abnormal serum sterol profile in cystic fibrosis. Biomolecules 2021;11:313.
[112] Declercq D, Van Biervliet S, Robberecht E. Nutrition and pancreatic enzyme intake in patients with cystic fibrosis with distal intestinal obstruction syndrome. Nutr Clin Pract 2015;30:134e7.
[113] Perano SJ, Couper JJ, Horowitz M, Martin AJ, Kritas S, Sullivan T, et al. Pancreatic enzyme supplementation improves the incretin hormone response and attenuates postprandial glycemia in adolescents with cystic f ibrosis: a randomized crossover trial. J Clin Endocrinol Metab 2014;99: 2486e93.

[114] Barker DH, Quittner AL. Parental depression and pancreatic enzymes adherence in children with cystic fibrosis. Pediatrics 2016;137:e20152296.
[115] Trapnell BC, Chen S, Khurmi R, Bodhani A, Kapoor M, Haupt M. Hospitali zation rates among patients with cystic fibrosis using pancreatic enzyme replacement therapy. Chron Respir Dis 2020;17. 1479973119900612.
[116] Olsen MF, Kjoller-Svarre MS, Moller G, Katzenstein TL, Nielsen BU, Pressler T, et al. Correlates of pancreatic enzyme replacement therapy intake in adults with cystic fibrosis: results of a cross-sectional study. Nutrients 2022;14.
[117] van der Haak N, Boase J, Davidson G, Butler R, Miller M, Kaambwa B, et al. Preliminary report of the (13)C-mixed triglyceride breath test to assess timing of pancreatic enzyme replacement therapy in children with cystic f ibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2016;15:669e74.
[118] Raun AMT, Brekke G, Molgaard C, Jaudszus A, Mainz JG, Pressler T, et al. Impact of timing of PERT on gastrointestinal symptoms in Danish children and adolescents with CF. Acta Paediatr 2022;111:432e9.
[119] Sathe MN, Patel D, Stone A, First E. Evaluation of the effectiveness of in-line immobilized lipase cartridge in enterally fed patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;72:18e23.
[120] Hendrix SJ, Flume PA, First ER, Stone AA, Van Buskirk M. Improvements in anthropometric measures and gastrointestinal tolerance in patients with cystic fibrosis by using a digestive enzyme cartridge with overnight enteral nutrition. Nutr Clin Pract 2022;37:344e50.
[121] Freedman S, Orenstein D, Black P, Brown P, McCoy K, Stevens J, et al. Increased fat absorption from enteral formula through an in-line digestive cartridge in patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65:97e101.
[122] Stevens J, Wyatt C, Brown P, Patel D, Grujic D, Freedman SD. Absorption and safety with sustained use of RELiZORB evaluation (ASSURE) study in patients with cystic fibrosis receiving enteral feeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:527e32.
[123] Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and manage ment. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:531e46.
[124] 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 : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2002;1:51e75.
[125] Dorl€ ochter 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;41:148e52.
[126] Rana M,Wong-SeeD,KatzT,GaskinK, Whitehead B, Jaffe A, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. J Clin Pathol 2014;67:605e8.
[127] Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2008;14:574e81.
[128] Daley T, Hughan K, Rayas M, Kelly A, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18(Suppl 2):S66e73.
[129] Mangas-Sanchez C, Garriga-García M, Serrano-Nieto MJ, García-Romero R, Alvarez-Beltran M, Crehua-Gaudiza E, et al. Vitamin D status in pediatric and young adult cystic fibrosis patients. Are the new recommendations effective? Nutrients 2021;13.
[130] Peng Y, Wu M, Alvarez JA, Tangpricha V. Vitamin D status and risk of cystic f ibrosis-related diabetes: a retrospective single center cohort study. Nutri ents 2021;13:4048.
[131] Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. Gastroenterology 2011;140:153e61.
[132] Ramsey ML, Gokun Y, Sobotka LA, Wellner MR, Porter K, Kirkby SE, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator use is associated with reduced pancreatitis hospitalizations in patients with cystic f ibrosis. Am J Gastroenterol 2021;116:2446e54.
[133] Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to< 24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. Lancet Respir Med 2018;6:545e53.
[134] Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, Lapey A,Regelmann WE,Sawicki GS, et al. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2e5 years (KLIMB). J Cyst Fibros 2019;18:838e43.
[135] Munce D, Lim M, Akong K. Persistent recovery of pancreatic function in patients with cystic fibrosis after ivacaftor. Pediatr Pulmonol 2020;55: 3381e3.
[136] Saxby N, Painter C, Kench A, King S, Crowder T. In: Bell Scott C, editor. The Australian and New Zealand cystic fibrosis nutrition guideline authorship group. Nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. Sydney: Thoracic Society of Australia and New Zealand; 2017.
[137] Bodewes FA, Verkade HJ, Taminiau JA, Borowitz D, Wilschanski M, Working group Cystic F. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. J Cyst Fibros: Off J Eur Cystic Fibr Soci 2015;14:169e77.
[138] Gerasimidis K, Bronsky J, Catchpole A, Embleton N, Fewtrell M, Hojsak I, et al.

Assessment and interpretation of vitamin and trace element status in sick children: a position paper from the European society for paediatric gastro enterology Hepatology, and nutrition committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:873e81.

[139] McDonald CM, Alvarez JA, Bailey J, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, et al. Academy of nutrition and dietetics: 2020 cystic fibrosis evidence analysis center evidence-based nutrition practice guideline. J Acad Nutr Diet 2021;121:1591e15636 e3.

[140] Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C. Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial coloniza tion. Ann Am Thorac Soc 2014;11:205e10.

[141] Madde A, Okoniewski W, Sanders DB, Ren CL, Weiner DJ, Forno E. Nutritional status and lung function in children with pancreatic-sufficient cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2022;21:769e76.

[142] Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. Eur Respir J 2014;43:125e33.

[143] Caley L, Smith L, White H, Peckham DG. Average rate of lung function decline in adults with cystic fibrosis in the United Kingdom: data from the UK CF registry. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2021;20:86e90.

[144] Bailey J, Krick S, Fontaine KR. The changing landscape of nutrition in cystic f ibrosis: the emergence of overweight and obesity. Nutrients 2022;14.

[145] Potter KJ, Boudreau V, Shohoudi A, Mailhot M, Tremblay F, Lavoie A, et al. Influence of pre-diabetic and pancreatic exocrine states on pulmonary and nutritional status in adults with Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2021;20:803e9.

[146] Nowak JK, Wykretowicz A, Madry E, Krauze T, Drzymala-Czyz S, Krzyza nowska-Jankowska P, et al. Preclinical atherosclerosis in cystic fibrosis: two distinct presentations are related to pancreatic status. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2022;21:26e33.

[147] Sanders DB, Fink A, Mayer-Hamblett N, Schechter MS, Sawicki GS, Rosenfeld M, et al. Early life growth trajectories in cystic fibrosis are asso ciated with pulmonary function at age 6 years. J Pediatr 2015;167: 1081e1088 e1.

[148] Macdougall A, Jarvis D, Keogh RH, Bowerman C, Bilton D, Davies G, et al. Trajectories of early growth and subsequent lung function in cystic fibrosis: an observational study using UK and Canadian registry data. J Cyst Fibros 2023;22(3):388e94.

[149] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence based practice recommendations for nutrition-related management of chil dren and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc 2008;108:832e9.

[150] Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood 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;97:872e7. 440 M. Wilschanski, A. Munck, E. Carrion et al. Clinical Nutrition 43 (2024) 413e445

[151] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic f ibrosis society standards of care: best practice guidelines. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2014;13(Suppl 1):S23e42.

[152] D€ oring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2012;11:461e79.

[153] Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med 2020;8: 65e124.

[154] Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn screening for CF across the globe where is it worthwhile? Int J Neonat Screen 2020;6:18.

[155] Leung DH, Heltshe SL, Borowitz D, Gelfond D, Kloster M, Heubi JE, et al. Ef fects of diagnosis by newborn screening for cystic fibrosis on weight and length in the first year of life. JAMA Pediatr 2017;171:546e54.

[156] Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N, Junek R, Shalhoub C, Nightingale S, et al. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. J Pediatr 2017;181:137e145.e1.

[157] Ong T, Onchiri FM, Britto MT, Heltshe SL, Kessler LG, Seid M, et al. Impact of guideline-recommended dietitian assessments on weight gain in infants with cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2022;21:115e22.

[158] Freeman AJ, Huang R, Heltshe SL, Gelfond D, Leung DH, Ramsey BR, et al. Association between stool consistency and clinical variables among infants with cystic fibrosis: findings from the BONUS study. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2022;21:830e6.

[159] Sathe M, Huang R, Heltshe S, Eng A, Borenstein E, Miller SI, et al. Gastroin testinal factors associated with hospitalization in infants with cystic fibrosis: results from the baby observational and nutrition study. J Pediatr Gastro enterol Nutr 2021;73:395e402.

[160] Fitzgerald C, Linnane B, George S, Ni Chroinin M, Mullane D, Herzig M, et al. Neonatal screening programme for CF: results from the Irish comparative outcomes study (ICOS). Pediatr Pulmonol 2020;55:2323e9.

[161] Hoen AG, Li J, Moulton LA, O'Toole GA, Housman ML, Koestler DC, et al. Associations between gut microbial colonization in early life

and respiratory outcomes in cystic fibrosis. J Pediatr 2015;167:138e47. e1-3.
[162] Colombo C, Alicandro G, Dacco V, Consales A, Mosca F, Agostoni C, et al. Breastfeeding in cystic fibrosis: a systematic review on prevalence and po tential benefits. Nutrients 2021;13.
[163] Miller T, Antos NJ, Brock LA, Wade T, Goday PS. Lactation consultation sus tains breast milk intake in infants with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;69:358e62.
[164] Freedman SD. Breast milk fats and lipids: expanding benefits to fragile infant populations. Breastfeed Med 2018;13:S26e7.
[165] Smith C. Supporting optimal growth in infants with chronic conditions: how are we doing and what can we do? Breastfeed Med 2019;14:S18e9.
[166] Declercq D, Van Braeckel E, Marchand S, Van Daele S, Van Biervliet S. Sodium status and replacement in children and adults living with cystic fibrosis: a narrative review. J Acad Nutr Diet 2020;120:1517e29.
[167] Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domell€ of M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary feeding: a position paper by the European society for pae diatric gastroenterology, Hepatology, and nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:119e32.
[168] Dipasquale V, Romano C. Complementary feeding: new styles versus old myths. Minerva Med 2020;111:141e52.
[169] Brown A, Jones SW, Rowan H. Baby-Led weaning: the evidence to date. Curr Nutr Rep 2017;6:148e56.
[170] D'Auria E, Bergamini M, Staiano A, Banderali G, Pendezza E, Penagini F, et al. Baby-led weaning: what a systematic review of the literature adds on. Ital J Pediatr 2018;44:49.
[171] Tan SMJ, Coffey MJ, Ooi CY. Differences in clinical outcomes of paediatric cystic fibrosis patients with and without meconium ileus. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18:857e62.
[172] Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2017;16(Suppl 2):S32e9.
[173] Padoan R, Cirilli N, Falchetti D, Cesana BM. Risk factors for adverse outcome in infancy in meconium ileus cystic fibrosis infants: a multicentre Italian study. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18:863e8.
[174] Jessula S, Van Den Hof M, Mateos-Corral D, Mills J, Davies D, Romao RL. Predictors for surgical intervention and surgical outcomes in neonates with cystic fibrosis. J Pediatr Surg 2018;53:2150e4.
[175] Long AM, Jones IH, Knight M, McNally J. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: a prospective population cohort study. J Pediatr Surg 2021;56:1287e92.
[176] 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 : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2005;4:175e82.
[177] 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;68:430e40.
[178] 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 : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2014;13:328e34.
[179] Barni GC, Forte GC, Forgiarini LF, Abrahao CLO, Dalcin PTR. Factors associated with malnutrition in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. J Bras Pneumol 2017;43:337e43.
[180] Conrad DJ, Bailey BA. Multidimensional clinical phenotyping of an adult cystic fibrosis patient population. PLoS One 2015;10:e0122705.
[181] Kapnadak SG, Ramos KJ, Lopriore AM, Goss CH, Aitken ML. A survey iden tifying nutritional needs in a contemporary adult cystic fibrosis cohort. BMC Nutr 2019;5.
[182] Frankenfield DC, Ashcraft CM, Drasher TL, Reid EK, Vender RL. Characteristics of resting metabolic rate in critically Ill, mechanically ventilated adults with cystic fibrosis. J Parenter Enter Nutr 2017;41:601e6.
[183] Collins S. Nutritional management of cystic fibrosis- an update for the 21st century. Paediatr Respir Rev 2018;26:4e6.
[184] Connett GJ. Cystic fibrosis nutrition–chewing the fat. Paediatr Respir Rev 2016;17:42e4.
[185] Jain R, Kazmerski TM, Zuckerwise LC, West NE, Montemayor K, Aitken ML, et al. Pregnancy in cystic fibrosis: review of the literature and expert rec ommendations. J Cyst Fibros 2022;21(3):387e95.
[186] Geake J, Tay G, Callaway L, Bell SC. Pregnancy and cystic fibrosis: approach to contemporary management. Obstet Med 2014;7:147e55.
[187] Reynaud Q, Jablonski CR, Poupon-Bourdy S, Denis A, Rabilloud M, Lemonnier L, et al. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis and poor pulmonary function. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19: 80e3.
[188] Pontzer H, Yamada Y, Sagayama H, Ainslie PN, Andersen LF, Anderson LJ, et al. Daily energy expenditure through the human life course. Science 2021;373:808e12.
[189] Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. Nutritional issues in cystic fibrosis. Clin Chest Med 2016;37:97e107.
[190] Lusman S, Sullivan J. Nutrition and growth in cystic fibrosis. Pediatr Clin 2016;63:661e78.
[191] Ramirez I, Filbrun A, Hasan A, Kidwell KM, Nasr SZ. Improving nutritional status in a pediatric cystic fibrosis center. Pediatr Pulmonol 2015;50: 544e51.

[192] Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2017;5:CD000406.
[193] Victoria CB, Casilda O, Nuria P, Jose AF, Maria GO, Jose SF, et al. Oral nutri tional supplements in adults with cystic fibrosis: effects on intake, levels of fat-soluble vitamins, and bone remodeling biomarkers. Nutrients 2021;13: 1e9.
[194] Shaikhkhalil AK, Freeman AJ, Sathe M. Variations in nutrition practices in cystic fibrosis: a survey of the digest Program. Nutr Clin Pract 2021;36: 1247e51.
[195] Hollander FM, van Pierre DD, de Roos NM, van de Graaf EA, Iestra JA. Effects of nutritional status and dietetic interventions on survival in Cystic Fibrosis patients before and after lung transplantation. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2014;13:212e8.
[196] Libeert D, Declercq D, Wanyama S, Thomas M, Van Daele S, De Baets F, et al. The effect of enteral tube feeding in cystic fibrosis: a registry based study. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2018;17:264e70.
[197] Declercq D, Huysentruyt K, Hauser B, De Wachter E, Van Daele S, De Baets F, et al. Long-term use of tube feeding in children with cystic fibrosis: results from two Belgian CF centers. Eur J Clin Nutr 2021;75:620e7.
[198] Hollander FM, de Roos NM, Belle van Meerkerk G, Teding van Berkhout F, Heijerman HGM, van de Graaf EA. Body weight and body mass index in patients with end-stage cystic fibrosis stabilize after the start of enteral tube feeding. J Acad Nutr Diet 2017;117:1808e15.
[199] Ledder O, Oliver MR, Heine RG, Graham J, Volders E, Robinson PJ. Clinical audit results in earlier nutritional intervention in malnourished children with cystic fibrosis with improved outcome. J Paediatr Child Health 2015;51: 988e93.
[200] Khalaf RT, Green D, Amankwah EK, Peck J, Carr V, Goldenberg NA, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tubes may Be associated with pres ervation of lung function in patients with cystic fibrosis. Nutr Clin Pract 2019;34:290e6.
[201] Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, Powers SW, Wooldridge J, Blair S, et al. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2016;15:724e35.
[202] Mulherin DW, Bensink J, Zuckerwise L, Murphree JN, Tolle J, Seidner DL. Long-term parenteral nutrition in a patient with cystic fibrosis during pregnancy. J Parenter Enter Nutr 2019;43:1065e8.
[203] Melville T, Vardy K, Milliner L, Angus R. Intradialytic parenteral nutrition improves nutritional status in a complex cystic fibrosis patient with redo double lung transplant and end-stage renal disease. BMJ Case Rep 2020;13.
[204] Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2011;10(Suppl 2):S16e23.
[205] Moen IE, Nilsson K, Andersson A, Fagerland MW, Fluge G, Hollsing A, et al. Dietary intake and nutritional status in a Scandinavian adult cystic fibrosis population compared with recommendations. Food Nutr Res 2011;55.
[206] Gordon CM, Anderson EJ, Herlyn K, Hubbard JL, Pizzo A, Gelbard R, et al. Nutrient status of adults with cystic fibrosis. J Am Diet Assoc 2007;107: 2114e9.
[207] Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Devetzi P, Petrocheilou A, Kaditis AG, Papamitsou T, et al. Adherence to dietary recommendations, nutrient intake adequacy and diet quality among pediatric cystic fibrosis patients: results from the GreeCF study. Nutrients 2020;12. 441 M. Wilschanski, A. Munck, E. Carrion et al. Clinical Nutrition 43 (2024) 413e445
[208] Sands D, Mielus M, Umlawska W, Lipowicz A, Oralewska B, Walkowiak J. Evaluation of factors related to bone disease in Polish children and adoles cents with cystic fibrosis. Adv Med Sci 2015;60:315e20.
[209] Haworth CS, Jones AM, Adams JE, Selby PL, Webb AK. Randomised double blind placebo controlled trial investigating the effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density and bone metabolism in adult patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2004;3: 233e6.
[210] Hillman LS, Cassidy JT, Popescu MF, Hewett JE, Kyger J, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mineralization in children with cystic fibrosis: effect of supplementation with vitamin D and calcium. Pediatr Pulmonol 2008;43:772e80.
[211] Escobedo Monge MF, Barrado E, Alonso Vicente C, Redondo Del Rio MP, Marugan de Miguelsanz JM. Zinc nutritional status in patients with cystic f ibrosis. Nutrients 2019;11.
[212] Bauer SE, Lai HJ, McDonald CM, Asfour F, Slaven JE, Ren CL. Zinc status and growth in infants and young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2021;56:3768e76.
[213] Damphousse V, Mailhot M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Plasma zinc in adults with cystic fibrosis: correlations with clinical out comes. J Trace Elem Med Biol 2014;28:60e4.
[214] Sankararaman S, Hendrix SJ, Schindler T. Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. Nutr Clin Pract 2022;37:1074e87.
[215] Simon M,Dalle Molle R, Silva FM, Rodrigues TW, Feldmann M, Forte GC, et al. Antioxidant micronutrients and essential fatty acids supplementation on cystic fibrosis outcomes: a systematic review. J Acad Nutr Diet 2020;120: 1016e10133 e1.

[216] Hurley MN, Smith S, Forrester DL, Smyth AR. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2020;7: Cd008037.
[217] Ataee P, Najafi M, Gharagozlou M, Aflatounian M, Mahmoudi M, Khodadad A, et al. Effect of supplementary zinc on body mass index, pulmonary function and hospitalization in children with cystic fibrosis. Turk J Pediatr 2014;56: 127e32.
[218] Sharma G, Lodha R, Shastri S, Saini S, Kapil A, Singla M, et al. Zinc supple mentation for one year among children with cystic fibrosis does not decrease pulmonary infection. Respir Care 2016;61:78e84.
[219] Ciofu O, Smith S, Lykkesfeldt J. A systematic Cochrane Review of antioxidant supplementation lung disease for cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2020;33:28e9.
[220] Nessel TA, Gupta V. Selenium. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing copyright © 2022. StatPearls Publishing LLC.; 2022.
[221] Sagel SD, Khan U, Jain R, Graff G, Daines CL, Dunitz JM, et al. Effects of an antioxidant-enriched multivitamin in cystic fibrosis. A randomized, controlled, multicenter clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2018;198: 639e47.
[222] Wood LG, Fitzgerald DA, Lee AK, Garg ML. Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. Am J Clin Nutr 2003;77:150e9.
[223] Uijterschout L, Nuijsink M, Hendriks D, Vos R, Brus F. Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2014;49: 458e62.
[224] Gettle LS, Harden A, Bridges M, Albon D. Prevalence and risk factors for iron deficiency in adults with cystic fibrosis. In: Nutrition in clinical practice : official publication of the American society for parenteral and enteral nutrition, vol. 35; 2020. p. 1101e9.
[225] von Drygalski A, Biller J. Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. Nutr Clin Pract 2008;23:557e63.
[226] Lee M, Smith EM, Ziegler TR, Alvarez J, Tangpricha V. Changes in micro nutrient status during and after pulmonary exacerbation in adult cystic f ibrosis. J Invest Med 2015;63:386e7.
[227] Reid DW, Withers NJ, Francis L, Wilson JW, Kotsimbos TC. Iron deficiency in cystic fibrosis: relationship to lung disease severity and chronic Pseudo monas aeruginosa infection. Chest 2002;121:48e54.
[228] Gifford AH, Alexandru DM, Li Z, Dorman DB, Moulton LA, Price KE, et al. Iron supplementation does not worsen respiratory health or alter the sputum microbiome in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014;13:311e8.
[229] Khalid S, McGrowder D, Kemp M, Johnson P. The use of soluble transferrin receptor to assess iron deficiency in adults with cystic fibrosis. Clin Chim Acta 2007;378:194e200.
[230] Uijterschout 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 : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2014;13:639e44.
[231] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352: 1011e23.
[232] Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. Pediatrics 1953;12:549e63.
[233] Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari Calderari M, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. Pediatr Nephrol 2014;29:1015e23.
[234] Coates AJ, Crofton PM, Marshall T. Evaluation of salt supplementation in CF infants. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2009;8:382e5.
[235] Ozcelik U, Gocmen A, Kiper N, Coskun T, Yilmaz E, Ozguc M. Sodium chloride deficiency in cystic fibrosis patients. Eur J Pediatr 1994;153:829e31.
[236] Declercq D, Peremans L, Glorieus M, Weygaerde YV, Van Braeckel E, Schaballie H, et al. Urinary sodium/creatinine ratio is a predictor for frac tional sodium excretion and related to age in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros2022 Mar 2022;21(2):e136e40.
[237] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW, European Cystic Finrosis Society NSWG.Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic f ibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2010;9:323e9.
[238] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al., Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guide lines for managementofinfantswithcysticfibrosis. J Pediatr 2009;155:S73e93.
[239] Cystic Fibrosis Trust. Nutritional management of cystic fibrosis. 2nd ed. London: Cystic Fibrosis Trust; 2016.
[240] Oliver C, Watson H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. Cochrane Data base Syst Rev 2016;2016:CD002201.
[241] Wheelock CE, Strandvik B. Abnormal n-6 fatty acid metabolism in cystic f ibrosis contributes to pulmonary symptoms. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2020;160:102156.
[242] Strandvik B. Nutrition in cystic fibrosis-some notes on the fat recommen dations. Nutrients 2022;14.
[243] Chinuck R, Dewar J, Baldwin DR, Hendron E. Appetite stimulants for people with cystic

fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2014:Cd008190.
[244] Grunert J, van der Haak N, La Vanda C, Farrow N, Tai A. Cyproheptadine as an appetite stimulant in children with cystic fibrosis. Clin Nutr ESPEN 2021;42: 407e9.
[245] McTavish D, Thornton J. Appetite stimulants for people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2022;9:Cd008190.
[246] Sheikh S, Gemma S, Patel A. Factors associated with low bone mineral density in patients with cystic fibrosis. J Bone Miner Metabol 2015;33: 180e5.
[247] Jakovska T, Mecevska-Jovcevska J, Petlickovski A, Fustik S, Zorcec T. Preva lence of low bone mass and vitamin D deficiency in pediatric and adult patients with cystic fibrosis in Republic of Macedonia. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki) 2014;35:151e8.
[248] Chedevergne F, Sermet-Gaudelus I. Prevention of osteoporosis in cystic f ibrosis. Curr Opin Pulm Med 2019;25:660e5.
[249] Braun C, Bacchetta J, Braillon P, Chapurlat R, Drai J, Reix P. Children and adolescents with cystic fibrosis display moderate bone microarchitecture abnormalities: data from high-resolution peripheral quantitative computed tomography. Osteoporos Int 2017;28:3179e88.
[250] Gensburger D, Boutroy S, Chapurlat R, Nove-Josser R, Roche S, Rabilloud M, et al. Reduced bone volumetric density and weak correlation between infection and bone markers in cystic fibrosis adult patients. Osteoporos Int 2016;27:2803e13.
[251] Baker JF, Putman MS, Herlyn K, Tillotson AP, Finkelstein JS, Merkel PA. Body composition, lung function, and prevalent and progressive bone deficits among adults with cystic fibrosis. Joint Bone Spine 2016;83:207e11.
[252] Stahl M, Holfelder C, Kneppo C, Kieser M, Kasperk C, Schoenau E, et al. Multiple prevalent fractures in relation to macroscopic bone architecture in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2018;17: 114e20.
[253] Nishiyama KK, Agarwal S, Kepley A, Rosete F, Hu Y, Guo XE, et al. Adults with cystic fibrosis have deficits in bone structure and strength at the distal tibia despite similar size and measuring standard and relative sites. Bone 2018;107:181e7.
[254] Mailhot G, Dion N, Farlay D, Rizzo S, Bureau NJ, Jomphe V, et al. Impaired rib bone mass and quality in end-stage cystic fibrosis patients. Bone 2017;98: 9e17.
[255] Ciuca IM, Pop LL, Rogobete AF, Onet DI, Guta-Almajan B, Popa Z, et al. Genetic expression in cystic fibrosis related bone disease. An observational, trans versal, cross-sectional study. Clin Lab 2016;62:1725e30.
[256] Chirita-Emandi A, Shepherd S, Kyriakou A, McNeilly JD, Dryden C, Corrigan D, et al. A retrospective analysis of longitudinal changes in bone mineral content in cystic fibrosis. J Pediatr Endocrinol Metab 2017;30: 807e14.
[257] Swisher AK, Hebestreit H, Mejia-Downs A, Lowman JD, Gruber W, Nippins M, et al. Exercise and habitual physical activity for people with cystic fibrosis: expert consensus, evidence-based guide for advising patients. Cardiopulm Phys Ther J 2015;26:85e98.
[258] Tejero S, Cejudo P, Quintana-Gallego E, Sa~nudo B, Oliva-Pascual-Vaca A. The role of daily physical activity and nutritional status on bone turnover in cystic fibrosis: a cross-sectional study. Braz J Phys Ther 2016;20:206e12.
[259] Gupta S, Mukherjee A, Lodha R, Kabra M, Deepak KK, Khadgawat R, et al. Effects of exercise intervention Program on bone mineral accretion in chil dren and adolescents with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. Indian J Pediatr 2019;86:987e94.
[260] Atlas G, Yap M, Lim A, Vidmar S, Smith N, King L, et al. The clinical features that contribute to poor bone health in young Australians living with cystic f ibrosis: a recommendation for BMD screening. Pediatr Pulmonol 2021;56: 2014e22.
[261] Gur M, Bar-Yoseph R, Diab G, Hanna M, Rozen G, Daud F, et al. Under standing the interplay between factors that influence bone mineral density in CF. Pediatr Pulmonol 2020;55:2667e73. 442 M. Wilschanski, A. Munck, E. Carrion et al. Clinical Nutrition 43 (2024) 413e445
[262] Robinson CA, Hofer M, Benden C, Schmid C. Evaluation of bone disease in patients with cystic fibrosis and end-stage lung disease. J Bras Pneumol 2019;45:e20170280.
[263] Fedewa MV, Bentley JL, Higgins S, Kindler JM, Esco MR, MacDonald HV. Celiac disease and bone health in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. J Clin Densitom 2020;23:200e11.
[264] Emiralioglu N, Ademhan Tural D, Hizarcioglu Gulsen H, Ergen YM, Ozsezen B, Sunman B, et al. Does cystic fibrosis make susceptible to celiac disease? Eur J Pediatr 2021;180:2807e13.
[265] Doulgeraki A, Petrocheilou A, Petrocheilou G, Chrousos G, Doudounakis SE, Kaditis AG. Body composition and lung function in children with cystic f ibrosis and meconium ileus. Eur J Pediatr 2017;176:737e43.
[266] Ritchie H, Nahikian-Nelms M, Roberts K, Gemma S, Shaikhkhalil A. The prevalence of aberrations in body composition in pediatric cystic fibrosis patients and relationships with pulmonary function, bone mineral density, and hospitalizations. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2021;20:837e42.
[267] Silva Junior CCD, Marques Queiroz DJ, de Paiva MP, Lopes MT, da Cunha Costa M, de Matos Bezerra PG, et al. Evaluation of anthropometry as an alternative to DXA as predictor of low bone mineral density in children and adolescents with cystic fibrosis. Clin Nutr ESPEN 2021;45:229e35.

[268] Nodoushan AJ, Golzar A, Hassanzad M, Sayedi SJ, Velayati A. Low bone mineral density and associated factors in patients with cystic fibrosis: a cross-sectional study. Int J Pediatr 2017;5:5237e44.

[269] Cairoli E, Eller-Vainicher C, Morlacchi LC, Tarsia P, Rossetti V, Pappalettera M, et al. Bone involvement in young adults with cystic fibrosis awaiting lung transplantation for end-stage respiratory failure. Osteoporos Int 2019;30: 1255e63.

[270] Engelen MP, Com G, Deutz NE. Increased whole body hydroxyproline pro duction as assessed by a new stable isotope technique is associated with hip and spine bone mineral loss in cystic fibrosis. Clin Nutr 2014;33:1117e21.

[271] Ubago-Guisado E, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Vlachopoulos D, Martinez-Vizcaino V, Gracia-Marco L. Bone health in children and youth with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of matched cohort studies. J Pediatr 2019;215:178e86. e16.

[272] Solarino G, Vicenti G, Spinarelli A, Abate A, Carrozzo M, Cagnetta V, et al. Assessing bone mineral density in Italian adult cystic fibrosis patients: a cross sectional study. J Biol Regul Homeost Agents 2015;29:79e85.

[273] Putman MS, Anabtawi A, Le T, Tangpricha V, Sermet-Gaudelus I. Cystic f ibrosis bone disease treatment: current knowledge and future directions. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18(Suppl 2):S56e65.

[274] Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2014;17:225e42.

[275] Bachrach LK, Gordon CM. Bone densitometry in children and adolescents. Pediatrics 2016:138.

[276] Putman MS, Haagensen A, Neuringer I, Sicilian L. Celiac disease in patients with cystic fibrosis-related bone disease. Case Rep Endocrinol 2017;2017: 2652403.

[277] Anabtawi A, Le T, Putman M, Tangpricha V, Bianchi ML. Cystic fibrosis bone disease: pathophysiology, assessment and prognostic implications. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18(Suppl 2):S48e55.

[278] Brookes DS, Briody JN, Munns CF, Davies PS, Hill RJ. Cystic fibrosis-related bone disease in children: examination of peripheral quantitative computed tomography (pQCT) data. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2015;14: 668e77.

[279] Ullal J, Kutney K, Williams KM, Weber DR. Treatment of cystic fibrosis related bone disease. J Clin Transl Endocrinol 2022;27:100291.

[280] Liu Y, Le S, Liu Y, Jiang H, Ruan B, Huang Y, et al. The effect of calcium supplementation in people under 35 years old: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Elife 2022;11:e79002.

[281] Jeffery TC, Chang AB, Conwell LS. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2023;1:CD002010.

[282] Grassi G, Chiodini I, Cairoli E, Morlacchi LC, Rossetti V, Rosso L, et al. Impact of bone-active drugs and underlying disease on bone health after lung transplantation: a longitudinal study. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2021;20:e100e7.

[283] Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014:CD002010.

[284] Wu M, Bettermann EL, Arora N, Hunt WR, McCracken C, Tangpricha V. Relationship between estrogen treatment and skeletal health in women with cystic fibrosis. Am J Med Sci 2020;360:581e90.

[285] Wu M, Hunt WR, Putman MS, Tangpricha V. Oral ethinyl estradiol treatment in women with cystic fibrosis is associated with lower bone mineral density. J Clin Transl Endocrinol 2020;20:100223.

[286] Battezzati A, Bedogni G, Zazzeron L, Mari A, Battezzati PM, Alicandro G, et al. Age- and sex-dependent distribution of OGTT-related variables in a popu lation of cystic fibrosis patients. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2963e71.

[287] Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziagorou E, Jung A, Mei-Zahav M, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19: 321e7.

[288] Alves C, Della-Manna T, Albuquerque CTM. Cystic fibrosis-related diabetes: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. J Pediatr Endo crinol Metab 2020;33:835e43.

[289] Mozzillo E, Franceschi R, Piona C, Passanisi S, Casertano A, Pjetraj D, et al. Diabetes and prediabetes in children with cystic fibrosis: a systematic review of the literature and recommendations of the Italian society for pediatric endocrinology and diabetes (ISPED). Front Endocrinol 2021;12:673539.

[290] Perrem L, Stanojevic S, Solomon M, Carpenter S, Ratjen F. Incidence and risk factors of paediatric cystic fibrosis-related diabetes. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18:874e8.

[291] Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY, Hameed S, Verge CF, Plush L, et al. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic f ibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19:305e9.

[292] Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, Weiss L, Moreau F, Constantinescu AA, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis pa tients. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2014;13:478e84.

[293] Ararat E, Sonawalla A, Berlinski A, Tas E. Nutritional status between 5-10 years is associated with cystic fibrosis-related diabetes in adolescence. Pediatr Pulmonol 2021;56:3217e22.
[294] Coriati A, Ziai S, Lavoie A, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. The 1-h oral glucose tolerance test glucose and insulin values are associated with markers of clinical deterioration in cystic fibrosis. Acta Diabetol 2016;53:359e66.
[295] Lehoux Dubois C, Boudreau V, Tremblay F, Lavoie A, Berthiaume Y, Rabasa Lhoret R, et al. Association between glucose intolerance and bacterial colo nisation in an adult population with cystic fibrosis, emergence of Steno trophomonas maltophilia. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2017;16: 418e24.
[296] Reynaud Q, Boudreau V, Touzet S, Desjardins K, Bourdy SP, Blond E, et al. Glucose tolerance in Canadian and French cystic fibrosis adult patients. Sci Rep 2019;9:4763.
[297] Nguyen CQT, Denis MH, Chagnon M, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Abnormal glucose tolerance in a pediatric cystic fibrosis cohort: trends in clinical outcomes and associated factors in the preceding years. Nutr Metabol Car diovasc Dis 2021;31:277e85.
[298] Granados A, Beach EA, Christiansen AJ, Patterson BW, Wallendorf M, Arbelaez AM. The association between body composition, leptin levels and glucose dysregulation in youth with cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2021;20:796e802.
[299] Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: pathophysiology, screening and diagnosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18(Suppl 2):S3e9.
[300] Colomba J, Boudreau V, Lehoux-Dubois C, Desjardins K, Coriati A, Tremblay F, et al. The main mechanism associated with progression of glucose intoler ance in older patients with cystic fibrosis is insulin resistance and not reduced insulin secretion capacity. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18:551e6.
[301] Boudreau V, Coriati A, Hammana I, Ziai S, Desjardins K, Berthiaume Y, et al. Variation of glucose tolerance in adult patients with cystic fibrosis: what is the potential contribution of insulin sensitivity? J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2016;15:839e45.
[302] Wooldridge JL, Szczesniak RD, Fenchel MC, Elder DA. Insulin secretion ab normalities in exocrine pancreatic sufficient cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2015;14:792e7.
[303] Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2014;13:80e5.
[304] Lavie M, Fisher D, Vilozni D, Forschmidt R, Sarouk I, Kanety H, et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. Diabetes Res Clin Pract 2015;110:276e84.
[305] Clemente Leon M, Bilbao Gasso L, Moreno-Galdo A, Campos Martorrell A, Gartner Tizzano S, Yeste Fernandez D, et al. Oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring to assess diabetes development in cystic f ibrosis patients. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2018;65:45e51.
[306] Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, Ruazol M, Marchetti P, Larkin M, et al. Continuous glucose monitoring and HbA1c in cystic fibrosis: clinical corre lations and implications for CFRD diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 2022;107:e1444e54.
[307] Racine F, Shohoudi A, Boudreau V, Nguyen CQT, Denis MH, Desjardins K, et al. Glycated hemoglobin as a first-line screening test for cystic fibrosis related diabetes and impaired glucose tolerance in children with cystic f ibrosis: a validation study. Can J Diabetes 2021;45:768e74.
[308] Gojsina B, Minic P, Todorovic S, Soldatovic I, Sovtic A. Continuous glucose monitoring as a valuable tool in the early detection of diabetes related to cystic fibrosis. Front Pediatr 2021;9:659728.
[309] Darukhanavala A, Van Dessel F, Ho J, Hansen M, Kremer T, Alfego D. Use of hemoglobin A1c to identify dysglycemia in cystic fibrosis. PLoS One 2021;16: e0250036.
[310] Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2016;15:258e60.
[311] Boudreau V, Reynaud Q, Bonhoure A, Durieu I, Rabasa-Lhoret R. Validation of a stepwise approach using glycated hemoglobin levels to reduce the number of required oral glucose tolerance tests to screen for cystic fibrosis-related diabetes in adults. Can J Diabetes 2019;43:161e2.
[312] Bonhoure A, Potter KJ, Colomba J, Boudreau V, Bergeron C, Desjardins K, et al. Peak glucose during an oral glucose tolerance test is associated with future diabetes risk in adults with cystic fibrosis. Diabetologia 2021;64:1332e41. 443 M. Wilschanski, A. Munck, E. Carrion et al. Clinical Nutrition 43 (2024) 413e445
[313] Scheuing N, Berger G, Bergis D, Gohlke B, Konrad K, Laubner K, et al. Adherence to clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes in 659 German/Austrian patients. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2014;13:730e6.
[314] Franck Thompson E, Watson D, Benoit CM, Landvik S, McNamara J. The as sociation of pediatric cystic fibrosis-related diabetes screening on clinical outcomes by center: a CF patient registry study. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19:316e20.
[315] Colomba J, Rabasa-Lhoret R, Bonhoure A, Bergeron C, Boudreau V, Tremblay F, et al. Dyslipidemia is not associated with the development of glucose intolerance or diabetes in

cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19:704e11.
[316] Megias MC, Albarran OG, Vasco PG, Ferreiro AL, Carro LM. Influence of macrolides, nutritional support and respiratory therapies in diabetes and normal glucose tolerance in cystic fibrosis. A retrospective analysis of a cohort of adult and younger patients. Diabetes Metabol Syndr 2015;9:1e6.
[317] Potter KJ, Reynaud Q, Boudreau V, Racine F, Tremblay F, Lavoie A, et al. Combined indeterminate and impaired glucose tolerance is a novel group at high risk of cystic fibrosis-related diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2021;106:e3901e10.
[318] Nielsen BU, Faurholt-Jepsen D, Oturai PS, Qvist T, Krogh-Madsen R, Katzenstein TL, et al. Associations between glucose tolerance, insulin secretion, muscle and fat mass in cystic fibrosis. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2021;14. 11795514211038259.
[319] Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Staab D, Hebestreit A, Naehrlich L, et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:114e21.
[320] Kelly A, Sheikh S, Stefanovski D, Peleckis CRNPA, Nyirjesy S, Eiel J, et al. Randomized, controlled trial of Sitagliptin and islet function in cystic fibrosis with abnormal glucose tolerance. 2021.
[321] Kelly A, Sheikh S, Stefanovski D, Peleckis AJ, Nyirjesy SC, Eiel JN, et al. Effect of Sitagliptin on islet function in pancreatic insufficient cystic fibrosis with abnormal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 2021;106:2617e34.
[322] Onady GM, Stolfi A. Drug treatments for managing cystic fibrosis-related diabetes. Cochrane Database Syst Rev 2020;10:CD004730.
[323] Geyer MC, Sullivan T, Tai A, Morton JM, Edwards S, Martin AJ, et al. Exenatide corrects postprandial hyperglycaemia in young people with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance: a randomized crossover trial. Diabetes Obes Metabol 2019;21:700e4. \
[324] Stonestreet J, Ar A, Herd K, Matson A, Bell J. Carbohydrate counting accuracy in adults with cystic fibrosis related diabetes. Nutr Diet 2020;77:508e14.
[325] McFarlane C, Marshall K, Doola Re, Todd A. Nutritional management of cystic f ibrosis and cystic fibrosis-related diabetes in Australia. Nutr Diet 2016;73: 376e82.
[326] Ziai S, Coriati A, St-Pierre D, Chabot K, Desjardins K, Leroux C, et al. Glucose f luctuations are not modulated by the proportion of calories from macro nutrients or spontaneous total energy expenditure in adults with cystic f ibrosis. Can J Diabetes 2016;40:389e92.
[327] Armaghanian N, Atkinson F, Taylor N, Kench A, Brand-Miller J, Markovic T, et al. Dietary intake in cystic fibrosis and its role in glucose metabolism. Clin Nutr 2020;39:2495e500.
[328] Scheuing N, Thon A, Konrad K, Bauer M, Karsten C, Meissner T, et al. Car bohydrate intake and insulin requirement in children, adolescents and young adults with cystic fibrosis-related diabetes: a multicenter comparison to type 1 diabetes. Clin Nutr 2015;34:732e8.
[329] Beaudoin N, Bouvet GF, Coriati A, Rabasa-Lhoret R, Berthiaume Y. Combined exercise training improves glycemic control in adult with cystic fibrosis. Med Sci Sports Exerc 2017;49:231e7.
[330] Moheet A, Chan CL, Granados A, Ode KL, Moran A, Battezzati A. Hypogly cemia in cystic fibrosis: prevalence, impact and treatment. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18(Suppl 2):S19e24.
[331] Leung DH, Narkewicz MR. Cystic fibrosis-related cirrhosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2017;16(Suppl 2):S50e61.
[332] Shah ND, Limketkai BN. The use of medium-chain triglycerides in gastroin testinal disorders. Practical Gastroenterol 2017;160:20e5.
[333] HeuschkelRB,GottrandF,DevarajanK,PooleH, CallanJ,DiasJA,etal.ESPGHAN position paper on management of percutaneous endoscopic gastrostomy in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:131e41.
[334] H€ oroldt BS, Lee FK, Gleeson D, McAlindon ME, Sanders DS. Ultrasound guidance in the placement of a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): an adjuvant technique in patients with abdominal wall varices? Dig Liver Dis 2005;37:709e12.
[335] Lowery EM, Afshar M, West N, Kovacs EJ, Smith B, Joyce C. Self-reported alcohol use in the cystic fibrosis community. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19:84e90.
[336] Antosca KM, Chernikova DA, Price CE, Ruoff KL, Li K, Guill MF, et al. Altered stool microbiota of infants with cystic fibrosis shows a reduction in genera associated with immune programming from birth. J Bacteriol 2019;201: e00274. 19.
[337] Thavamani A, Salem I, Sferra TJ, Sankararaman S. Impact of altered gut microbiota and its metabolites in cystic fibrosis. Metabolites 2021;11:123.
[338] Espírito Santo C, Caseiro C, Martins MJ, Monteiro R, Brand~ ao I. Gut micro biota, in the halfway between nutrition and lung function. Nutrients 2021;13:1716.
[339] Sullivan J, Hounchell J, Pecott-Grimm H, Cowan K, Lahiri T. Probiotic use and antibiotic associated gastrointestinal symptoms in pediatric patients with cystic fibrosis. In: Pediatr pulmonol: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2015. p. 407.
[340] Gonzalez KD, Zuckerman JB, Sears EH, Prato BS, Guill M, Craig W, et al. Exploring probiotic use in a regional cystic fibrosis consortium. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2018;17:e20e1.

[341] Di Nardo G, Oliva S, Menichella A, Pistelli R, De Biase RV, Patriarchi F, et al. Lactobacillus reuteri ATCC55730 in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:81e6.

[342] del Campo R, Garriga M, Perez-Aragon A, Guallarte P, Lamas A, Maiz L, et al. Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial pop ulations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a Lactobacillus reuteri probiotic preparation: a double blind prospective study. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2014;13:716e22.

[343] de Freitas MB, Moreira EAM, Oliveira DL, Tomio C, da Rosa JS, Moreno YMF, et al. Effect of synbiotic supplementation in children and adolescents with cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial. Eur J Clin Nutr 2018;72: 736e43.

[344] Bruzzese E, Raia V, Ruberto E, Scotto R, Giannattasio A, Bruzzese D, et al. Lack of efficacy of Lactobacillus GG in reducing pulmonary exacerbations and hospital admissions in children with cystic fibrosis: a randomised placebo controlled trial. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2018;17:375e82.

[345] Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, Viscovo S, Scotto R, Ferrari S, et al. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic f ibrosis and its restoration with Lactobacillus GG: a randomised clinical trial. PLoS One 2014;9:e87796.

[346] Bilan N, Marefat E, Nikniaz L, Abbasalizad Farhangi M, Nikniaz Z. Does syn biotic supplementation affect the quality of life in children with cystic f ibrosis? A pilot randomized controlled clinical trial. BMC Nutr 2020;6:44.

[347] Van Biervliet S, Hauser B, Verhulst S, Stepman H, Delanghe J, Warzee JP, et al. Probiotics in cystic fibrosis patients: a double blind crossover placebo controlled study: pilot study from the ESPGHAN Working Group on Pancreas/CF. Clin Nutr ESPEN 2018;27:59e65.

[348] Tabori H, Arnold C, Jaudszus A, Mentzel HJ, Renz DM, Reinsch S, et al. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, his tory, clinical and laboratory findings. PLoS One 2017;12:e0174463.

[349] Narayanan S, Mainz JG, Gala S, Tabori H, Grossoehme D. Adherence to therapies in cystic fibrosis: a targeted literature review. Expet Rev Respir Med 2017;11:129e45.

[350] Duckers J, Lesher B, Thorat T, Lucas E, McGarry LJ, Chandarana K, et al. Real world outcomes of ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis: a systematic review. J Clin Med 2021;10:1527.

[351] Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database Syst Rev 2020;12: CD010966.

[352] Middleton PG, Mall MA, Drevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med 2019;381:1809e19.

[353] Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Medio P, Ferrillo L, et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype. Respir Med 2021;189:106646.

[354] Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;394:1940e8.

[355] Burgel P-R, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftoreivacaftor in patients with cystic f ibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:188e97.

[356] Aalbers BL, de Winter-de Groot KM, Arets HGM, Hofland RW, de Kiviet AC, van Oirschot-van de Ven MMM, et al. Clinical effect of lumacaftor/ivacaftor in F508del homozygous CF patients with FEV(1) >/¼ 90% predicted at baseline. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19:654e8.

[357] Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, et al. Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. J Acad Nutr Diet 2021;121:1364e13678 e2.

[358] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011;365:1663e72.

[359] Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, et al. Nutritional status improved in cystic fibrosis patients with the G551D mutation after treatment with ivacaftor. Dig Dis Sci 2016;61:198e207.

[360] King SJ, Tierney AC, Edgeworth D, Keating D, Williams E, Kotsimbos T, et al. Body composition and weight changes after ivacaftor treatment in adults with cystic fibrosis carrying the G551 D cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation: a double-blind, placebo-controlled, ran domized, crossover study with open-label extension. Nutrition 2021;85: 111124.

[361] Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2022;21:265e71. 444 M. Wilschanski, A. Munck, E. Carrion et al. Clinical Nutrition 43 (2024) 413e445

[362] Stallings VA, Sainath N, Oberle M, Bertolaso C, Schall JI. Energy balance and mechanisms of

weight gain with ivacaftor treatment of cystic fibrosis gating mutations. J Pediatr 2018;201:229e237 e4.
[363] Gelfond D, Heltshe S, Ma C, Rowe SM, Frederick C, Uluer A, et al. Impact of CFTR modulation on intestinal pH, motility, and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. Clin Transl Gastroenterol 2017;8:e81.
[364] Sommerburg O, Hammerling S, Schneider SP, Okun J, Langhans CD, Leutz Schmidt P, et al. CFTR modulator therapy with lumacaftor/ivacaftor alters plasma concentrations of lipid-soluble vitamins A and E in patients with cystic fibrosis. Antioxidants 2021;10:483.
[365] Francalanci M, Terlizzi V, Fevola C, Di Rosa G, Pierattini V, Roselli E, et al. Nutritional status and circulating levels of fat-soluble vitamins in cystic f ibrosis patients: a cohort study and evaluation of the effect of CFTR mod ulators. Basel, Switzerland: Children; 2023. p. 10.
[366] Wisniewski BL, Aylward SC, Jordan CO, Kopp BT, Paul GR. Hypervitaminosis A with fulminant secondary intracranial hypertension following personal ized medicine-based Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor initiation in a preado lescent with cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2022;21: e217e20.
[367] Hutchinson I, McNally P. Appearance of pancreatic sufficiency and discon tinuation of pancreatic enzyme replacement therapy in children with cystic f ibrosis on ivacaftor. Ann Am Thorac Soc 2021;18:182e3.
[368] Mainz JG, Zagoya C, Polte L, Naehrlich L, Sasse L, Eickmeier O, et al. Elex acaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment reduces abdominal symptoms in cystic fibrosis-early results obtained with the CF-specific CFAbd-score. Front Pharmacol 2022;13.
[369] Ooi CY, Syed SA, Rossi L, Garg M, Needham B, Avolio J, et al. Impact of CFTR modulation with ivacaftor on gut microbiota and intestinal inflammation. Sci Rep 2018;8:17834.
[370] Tetard C, Mittaine M, Bui S, Beaufils F, Maumus P, Fayon M, et al. Reduced intestinal inflammation with lumacaftor/ivacaftor in adolescents with cystic f ibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;71:778e81.
[371] Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-world safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. J Clin Med 2020;10.
[372] Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, Uluer A, Cernadas M, Cagnina RE, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2022;21:258e63.
[373] Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: data from national US and UK registries. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19:68e79.
[374] Nolley EP, Pilewski JM. Call for changes in lung allocation to reduce trans plant wait-list mortality for cystic fibrosis. American Thoracic Society; 2019. p. 956e7.
[375] Lehr CJ, Skeans M, Dasenbrook E, Fink A, Fernandez G, Faro A, et al. Effect of including important clinical variables on accuracy of the lung allocation score for cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:1013e21.
[376] Jennerich AL, Pryor JB, Wai TYH, Kapnadak SG, Aitken ML, Goss CH, et al. Low body mass index as a barrier to lung transplant in cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2022;21:475e81.
[377] Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX, et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung trans plantation. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:659e66.
[378] Koutsokera A, Sykes J, Theou O, Rockwood K, Steinack C, Derkenne MF, et al. Frailty predicts outcomes in cystic fibrosis patients listed for lung trans plantation. J Heart Lung Transplant 2022;41:1617e27.
[379] Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M, et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. J Heart Lung Transplant 2001;20:288e96.
[380] Levine H, Prais D, Raviv Y, Rusanov V, Rosengarten D, Saute M, et al. Lung transplantation in cystic fibrosis patients in Israel: the importance of ethnicity and nutritional status. Clin Transplant 2017;31.
[381] Ramos KJ, Kapnadak SG, Bradford MC, Somayaji R, Morrell ED, Pilewski JM, et al. Underweight patients with cystic fibrosis have acceptable survival following lung transplantation: a united Network for organ sharing registry study. Chest 2020;157:898e906.
[382] Benden C, Ridout DA, Edwards LB, Boehler A, Christie JD, Sweet SC. Body mass index and its effect on outcome in children after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2013;32:196e201.
[383] Pryor JB, Bradford MC, Jennerich AL, Wai TYH, Pilewski JM, Kapnadak SG, et al. Body mass index recovery after lung transplant for cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2022;19:1130e8.
[384] Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW, Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. J Clin Epidemiol 2015;68:1336e45.
[385] Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2019;18:321e33.

[386] Kutney KA, Sandouk Z, Desimone M, Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. J Clin Transl Endocrinol 2021;26:100276.
[387] Beck CE, Lin A, Robbins RC, Dosanjh AK. Improvement in the nutritional and pulmonary profiles of cystic fibrosis patients undergoing bilateral sequential lung and heart-lung transplantation. Nutr Clin Pract 2016;12:216e21.
[388] Hollander-Kraaijeveld FM, van Lanen AS, de Roos NM, van de Graaf EA, Heijerman HGM. Resting energy expenditure in cystic fibrosis patients de creases after lung transplantation, which improves applicability of predic tion equations for energy requirement. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2020;19:975e80.
[389] Kalnins D, Pencharz PB, Grasemann H, Solomon M. Energy expenditure and nutritional status in pediatric patients before and after lung transplantation. J Pediatr 2013;163:1500e2.
[390] Hollander FM, Kok A, de Roos NM, Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA. Prediction equations underestimate resting energy expenditure in patients with end-stage cystic fibrosis. Nutr Clin Pract 2017;32:116e21.
[391] Durette G, Jomphe V, Bureau NJ, Poirier C, Ferraro P, Lands LC, et al. Long term bone mineral density changes and fractures in lung transplant re cipients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros : Off J Eur Cystic Fibr Soci 2021;20: 525e32.
[392] Hubert G, Chung TT, Prosser C, Lien D, Weinkauf J, Brown N, et al. Bone mineral density and fat-soluble vitamin status in adults with cystic fibrosis undergoing lung transplantation: a pilot study. Can J Diet Pract Res 2016;77: 199e202.
[393] Toledano MB, Mukherjee SK, Howell J, Westaby D, Khan SA, Bilton D, et al. The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: a UK nationwide study. PLoS One 2019;14:e0212779.
[394] 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;18:246e55.
[395] Cheng K, Rosenthal P, Roberts JP, Perito ER. Liver transplant in children and adults with cystic fibrosis: impact of growth failure and nutritional status. Am J Transplant 2022;22:177e86.
[396] Dowman JK, Watson D, Loganathan S, Gunson BK, Hodson J, Mirza DF, et al. Long-term impact of liver transplantation on respiratory function and nutritional status in children and adults with cystic fibrosis. Am J Transplant 2012;12:954e64.
[397] Flemming G, Baumann U, Richter N, Vondran F, Tummler B, Dittrich AM, et al. Survival benefits following liver transplantation: a matched-pair analysis in pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;73:385e90.
[398] Wahab AA, Hammoudeh M, Allangawi M, Al-Khalaf F, Chandra P. Bone mineral density in cystic fibrosis patients with the CFTR I1234V mutation in a large kindred family is associated with pancreatic sufficiency. Internet J Rheumatol 2014;2014:465395