

ПИТАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ: ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНСЕНСУС

**M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood, S. Wolfe, G. Steinkamp,
Harry G.M. Heijerman, E. Robberecht, G. Döring**

Консенсусный комитет: Sanda Nousia Arvanitakis, Greece; Christian Braegger, Switzerland; Wojciech Cichy, Poland; Armand Christophe, Belgium; Carla Colombo, Italy; Diana Costantini, Italy; John Dodge, UK; Stuart Elborn, UK; Pablo Ferrer, Spain; Natalia Kashirskaya, Russia; Eitan Kerem, Israël; Christian Koch, Denmark; Berthold Koletzko, Germany; Sibylle Koletzko, Germany; Anders Lindblad, Sweden; Javier Manzanares, Spain; Jean Navarro, France; Luca Romano, Italy; Birgitta Strandvik, Sweden; Jan Taminiou, the Netherlands; Chris Taylor, UK; Dominique Turck, France; Vera Vavrova, Czech Republic; Brigitte Winklhofer-Roob, Austria

Резюме

Данный документ отражает результаты Европейской консенсусной конференции, которая проходила в Артимино (Тоскана, Италия) в марте 2001 г. с участием 33 экспертов по питанию пациентов с муковисцидозом, организованной Европейским обществом муковисцидоза. Целью конференции была разработка консенсусного документа по питанию пациентов с муковисцидозом на основании современных данных.

Ключевые слова: Европейский консенсус, документ, муковисцидоз

Содержание

1. Введение	6
2. Недостаточность питания при МВ	7
2.1 Питание и рост у пациентов с МВ	7
Рост новорожденных	7
Рост в детском возрасте.....	7
Задержка пубертата и ускорение роста	8
3. Недостаточность питания: определение и оценка	9
3.1 Оценка питания и роста: антропометрия	9
Вес и рост.....	9
Индекс массы тела (ИМТ)	9
Другие измерения	9
Скорость увеличения веса и роста.....	10
3.2 Лабораторные исследования	10
3.3 Определение недостаточности питания	10
4. Факторы развития недостаточности питания при МВ	11
4.1 Признаки недостаточного всасывания (мальабсорбции) при МВ	11
Факторы, кроме дефицита панкреатических ферментов, поддерживающие мальабсорбцию	11
Обследование и диагностика мальабсорбции	11
4.2 Расход энергии	12
4.3 Недостаточное поступление энергии	13
4.4 Заболевания печени и потеря желчных солей	13
4.5 Сахарный диабет.....	14
5. Дефицит эссенциальных жирных кислот (ЭЖК)	14
6. Дефицит витаминов	15
Витамин А	15
Витамин D	15
Витамин Е	15
Витамин К	16
Водорастворимые витамины	16
7. Дефицит минералов и микроэлементов	17
7.1 Минералы	17
7.2 Микроэлементы	18
8. Дефицит антиоксидантов	19
9. Профилактика недостаточности питания и терапия недостаточности функции поджелудочной железы	20
Кормление новорожденных	20
Контроль мальабсорбции с помощью современных ферментных препаратов.....	21
Недостаточный контроль гастроинтестинальных симптомов	21

10. Побочные эффекты панкреатических ферментов	22
11. ЭЖК-терапия.....	23
12. Заместительная витаминотерапия.....	24
Витамин А.....	24
Бета-каротин	24
Витамин D	24
Витамин Е.....	25
Витамин К.....	25
Заключение	25
13. Заместительная терапия минералами и микроэлементами.....	26
Минералы.....	26
Микроэлементы.....	26
14. Заместительная терапия антиоксидантами	27
15. Восстановительное питание ребенка со сниженным нутритивным статусом	28
15.1 Рекомендации	28
Пероральное кормление	28
Добавки.....	28
Зондовое кормление.....	29
Полное парентеральное питание.....	29
16. Терапия взрослых со сниженным нутритивным статусом.....	30
17. Важные вопросы и ответы	31
18. Таблицы	36
19. Список литературы	40

1. ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) распространен во всем мире и встречается практически во всех этнических группах. У европейцев МВ является наиболее распространенным летальным заболеванием с аутосомно-рецессивным наследованием [1]. Примерно 1 из каждых 25 европейцев является гетерозиготным носителем гена заболевания, частота клинически выраженного заболевания составляет примерно 1 случай на 2500 живых новорожденных [1]. Причиной МВ являются мутации в одном гене 7-й хромосомы, который кодирует МВ-регулятор трансмембранной проводимости (МВТР) [2]. Белок МВТР представляет собой связанный с мембраной cAMP-регулируемый хлоридный канал, который, как предполагается, регулирует функцию других ионных каналов в клеточной мембране [3]. На сегодня идентифицировано более 1000 различных мутаций, однако наиболее распространенной является мутация с исчезновением фенилаланина в позиции 508 в аминокислотной последовательности, которая встречается у ~66% всех пациентов с МВ в мире.

Мутации МВТР приводят к нарушению эпителиального транспорта ионов и воды в респираторной, гастроинтестинальной, гепатобилиарной и репродуктивной системах, а также потовых железах. Дефицит секреции хлоридов в протоке поджелудочной железы становится причиной обструкции и самопереваривания поджелудочной железы уже на первых этапах развития эмбриона, что ведет к развитию тяжелой недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы примерно у 85% новорожденных с МВ. Более того, у 10–15% новорожденных состояние дополнительно осложняется обструкцией кишечника. В совокупности неадекватная терапия недостаточности поджелудочной железы и интестинальной обструкции представляла главную причину болезненности и смертности у пациентов с МВ до 1970 г. В результате существенного прогресса, связанного с улучшением неонатальной помощи, хирургии, антибиотикотерапии легочных осложнений и улучшения питания, медиана продолжительности жизни пациентов с МВ увеличилась с 10 до 30 лет. Тем не менее до сих пор неясно, в какой степени улучшение нутритивного статуса способствует повышению выживаемости. В недавно опубликованном сообщении приводятся данные о том, что истощение является значимым предиктором выживаемости у пациентов с муковисцидозом, независимо от состояния функции легких, насыщения крови кислородом и напряжения двуокиси углерода [4]. Тесная связь между массой тела и функцией легких очевидна. Пациенты с МВ в терминальном состоянии характеризуются тяжелым дефицитом питания, что свидетельствует о потенциальной пользе для них качественной нутритивной помощи.

2. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ ПРИ МВ

2.1 Питание и рост у пациентов с МВ

Рост новорожденных

По данным одного из исследований, средний вес новорожденных с МВ ниже нормы (пациенты с МВ мужского пола: 3,18 кг, женского пола: 3,04 кг; здоровые лица мужского пола: 3,37 кг, женского пола: 3,25 кг) [5]. Однако в других работах не было получено подтверждения недостаточного веса при рождении у больных МВ [6, 7]. Еще в одном исследовании у детей с МВ обнаружена недостаточность роста (-1,24 – стандартное отклонение, SD), массы тела (-0,72 SD) и окружности головы (-1,82 SD) в сравнении с контролем [8]. В то же время эти данные нельзя считать репрезентативными, так как у 34,6% новорожденных в выборке этого исследования отмечался мекониальный илеус, который является неблагоприятным фактором исхода заболевания [8].

Характеристики роста у новорожденных с МВ зависят от возраста на момент установления диагноза и качества последующей терапии. Большинство новорожденных страдают недостаточностью поджелудочной железы и испытывают ранние гастроинтестинальные симптомы, которые при отсутствии адекватного лечения могут быть причиной отставания в наборе массы тела. Даже при выявлении МВ в ходе неонатального скрининга у некоторых новорожденных наблюдается задержка роста в течение первого года жизни, если терапия не назначается в первые недели жизни [9].

Рост в детском возрасте

В последующем скорость роста у новорожденных с МВ обычно не отличается от нормы при условии успешной профилактики или эффективной терапии легочных инфекций, а также адекватной коррекции интестинальной мальабсорбции [6, 7]. По данным исследования в Канаде, у пациентов с МВ близкие к норме показатели роста и веса сохранялись в течение всего детского возраста [10]. У 51 ребенка с МВ в Швеции также отмечался нормальный рост в возрасте от 5 до 8 лет [11]. Авторы приходят к выводу, что задержка роста у новорожденных может компенсироваться ускорением роста в детском возрасте. У пациентов в Австралии в возрасте 10 лет показатели роста, веса и функции легких были лучше в скрининговой группе пациентов в сравнении с больными, рожденными до внедрения скрининга [12].

Благодаря регистрам больных МВ стали доступны данные большого количества пациентов для проведения эпидемиологических исследований. В 1998 г. Северо-Американская организация помощи больным муковисцидозом (Cystic Fibrosis Foundation (CFF)) сообщила, что доля пациентов с пропорцией массы и роста ниже 85% составляет 12,7% среди детей и 21,6% среди взрослых [13]. Сопоставимые медианы перцентильных показателей у канадских и американских пациентов с МВ составили: рост – 28 и 21 соответственно, масса тела – 27 и 22 соответственно; однако оба показателя были на уровне 103% по отношению к идеальной пропорции массы и роста [14]. По данным регистра Великобритании, средние баллы SD массы тела варьируют от -0,25 до -0,5 в возрасте до 10 лет, а затем снижаются параллельно с уменьшением индекса массы тела (ИМТ). Средние баллы SD массы тела составляют примерно -0,5, но после 5-летнего возраста наблюдается снижение ИМТ [15, 16]. После 10 лет отмечается прогрессирующее снижение SD-баллов, как роста, так и массы тела. Такая неблагоприятная динамика SD-баллов после 10 лет может быть связана с некоторым отставанием начала пубертата. Однако более вероятно, что снижение SD-баллов отражает общие нарушения, связанные с нарастанием тяжести бронхолегочных поражений.

Все меньше вызывает сомнений, что состояние пациентов тесно связано с терапией, которую они получают, а также то, что нутритивный статус может быть лучше у пациентов клиник, в которых практикуется регулярный контроль питания и роста. Радует тот факт, что в течение последних лет нутритивный статус новых пациентов с МВ стойко улучшается [17].

Задержка пубертата и ускорение роста

У больных МВ с выраженной недостаточностью питания наблюдается задержка начала пубертата и менархе [18–20], причем определенная задержка отмечается даже у девочек с нормальным физическим статусом [19]. При этом удивительно, что задержка развития скелета остается весьма умеренной у большинства пациентов с МВ и нарастает с увеличением возраста в связи с утяжелением поражения легких [5].

3. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОЦЕНКА

3.1. Оценка питания и роста: антропометрия

Вес и рост

Пациент должен обследоваться опытным врачом при каждом визите и диетологом, специализирующимся на МВ, – на большинстве клинических визитов либо на каждом визите при неудовлетворительной динамике прибавки в весе [21, 22]. Тщательные измерения веса и роста должны проводиться обученным персоналом при каждом посещении клиники [23], а результаты измерений необходимо регистрировать в форме диаграмм и сравнивать с нормативными значениями [24–27]. Следует соблюдать осторожность при сравнении разных антропометрических стандартов [28]. Показатели выражаются в перцентилях (процент от нормальных значений для данного возраста) либо стандартных отклонениях (SD) или Z-баллах. Такие показатели, как вес по отношению к росту, вес по отношению к возрасту, рост по отношению к возрасту, выраженные в процентах, часто используются для измерений нутритивного статуса детей и являются более предпочтительными, чем индекс массы тела (ИМТ). Показатели рассчитываются по стандартной формуле:

$$\frac{\text{Фактический вес (кг)} \times 100}{\text{Идеальный вес (кг), соответствующий по полу и перцентилю фактического роста}}$$

В популяции с нормальным статистическим распределением показателей выявляются следующие соотношения между перцентилями и SD-баллами: -2,0 SD (2,28-й перцентиль), 0 SD (50-й перцентиль), +2,0 SD (97-й, 72-й перцентили) [24].

Индекс массы тела (ИМТ)

ИМТ (масса тела [кг]/рост [см]²) адекватно отражает корреляции с массой тела у взрослых, но является менее аккуратным показателем для детей [15, 16]. ИМТ является в первую очередь главным показателем для количественной оценки ожирения, а не недостаточности питания. В некоторых взрослых клиниках МВ показатель ИМТ применяется для оценки нутритивного статуса пациентов с остановкой роста. Недавно категории ИМТ для взрослых были пересмотрены следующим образом: недостаточный вес (<18,5), идеальный вес (18,5–24,9), избыточный вес (25,0–29,9) и ожирение ($\geq 30,0$) [29]. У детей значения ИМТ должны интерпретироваться в сопоставлении со специфичными для возраста и пола перцентилями [30] или SD-баллами. Низкие значения ИМТ без дефицита жиров могут выявляться у пациентов с пропорционально длинными конечностями и коротким туловищем, у которых слабо развита мускулатура, или у подростков с задержкой пубертата [24]. У детей и подростков не выявлено никаких преимуществ применения показателя ИМТ в сравнении с соотношением веса и роста для количественной оценки недостаточности питания.

Другие измерения

Измерения окружности середины плеча и кожных складок [31] считаются неадекватными для тщательного мониторинга, который требуется при МВ [32]. В подростковом возрасте ни один из таких показателей развития, как развитие молочных желез, оволосение лобка, развитие гениталий, и даже возраст менархе у девочек, не несет важной информации [25] для корректной интерпретации изменений веса и роста. Соответственно, после 10 лет для оценки пубертатного статуса требуются адекватные измерения роста и веса. Более тонкие измерения тела, которые используются преимущественно в научных исследованиях, обеспечивают более точную оценку изменений нутритивного статуса и роста в ответ на нутритивную терапию. Эти методы включают измерение общего калия тела [33, 34], общей электрической проводимости тела, анализ биоэлектрического импеданса [35], измерение общего количества воды в теле способом изотопного разведения и двойной энергетической рентгенологической абсорбциометрии [36]. Остеопения и остеопороз выяв-

лены как у взрослых, так и у детей с МВ [37, 38]. Лучшим методом измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) является двойная энергетическая рентгенологическая абсорбциометрия (dual energy x-ray absorptiometry-DEXA). Снимки DEXA позволяют одновременно оценить жировую и нежировую массу тела. Метод DEXA может использоваться в большинстве крупных центров МВ и должен рассматриваться как неотъемлемая часть оценки нутритивного статуса у всех пациентов старше 10 лет. Однако пока доказательства пользы регулярных измерений с помощью DEXA с последующей целенаправленной терапией не опубликованы.

Скорость увеличения веса и роста

Отношение веса к росту должно быть выше 90%, а идеально – более 95%. При показателях пропорции веса и роста в интервале 85–90% у детей или ИМТ менее 18,5 у взрослых обычно показаны пероральные энергетические добавки; если отношение веса к росту составляет менее 85% или ИМТ меньше 18,5, рекомендуется энтеральное зондовое кормление без попыток применения пероральных энергетических добавок (табл. 1). К другим причинам патологических изменений нутритивного статуса и роста относятся гастроинтестинальные расстройства, такие как непереносимость пищи, заболевания кишечника или воспалительное заболевание толстой кишки [39], либо даже эндокринные нарушения [40]. Пероральная или длительная ингаляционная терапия стероидами [41] может вызывать замедление роста при нормальном или чрезмерном наборе веса.

3.2 Лабораторные исследования

Многие лабораторные показатели могут быть полезны для оценки нутритивного статуса пациентов [42], включая гемоглобин, общее число лейкоцитов и число нейтрофилов, сывороточный альбумин и/или преальбумин. Во всех случаях неудовлетворительного клинического улучшения следует оценивать содержание мочевины и электролитов для выявления адреногенитального синдрома с потерей солей и псевдосиндрома Барттера, которые могут быть причиной значительной задержки роста [43]. Наряду с ультразвуковым обследованием печени и верхней части брюшной полости рекомендуются ежегодные измерения плазменных концентраций жирорастворимых витаминов А, D и Е.

3.3 Определение недостаточности питания

Недостаточностью питания считается отношение веса к росту менее 90% или ИМТ меньше 18,5 у взрослых.

4. ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ МВ

4.1 Признаки недостаточного всасывания (мальабсорбции) при МВ

Мальабсорбция характеризуется зловонным, жидким, обесцвеченным стулом. У новорожденных с МВ, выявленных в результате скрининга, нарушение кишечного всасывания характеризуется ранним началом, которое при отсутствии адекватной терапии приводит к тяжелой недостаточности питания и задержке роста [44]. Дети и взрослые с впервые установленным диагнозом могут страдать нелеченной мальабсорбцией и потому требуют соответствующей оценки. В результате прогрессирующего снижения функции поджелудочной железы [45] панкреатическая недостаточность может постепенно развиваться и у пациентов с изначально сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы [46]. Без ферментной терапии недостаточность жиров и азота может достигать тяжелой степени, хотя примерно 40–50% поступающих с пищей жиров могут усваиваться без терапии. Возможно, это обусловлено действием язычной и желудочной липазы [47]. Углеводная недостаточность питания минимальна [48]. Даже при условии контроля клинических симптомов с помощью панкреатических ферментных препаратов у многих пациентов сохраняется значительное снижение всасывания жиров. Следовательно, контроль за гастроинтестинальными признаками и симптомами не всегда гарантирует контроль над мальабсорбцией. Сходным образом стойкие абдоминальные признаки и симптомы на фоне приема адекватных доз ферментов могут быть связаны не с погрешностями в ферментной терапии, а с некоторыми другими причинами, например запорами [39].

Факторы, кроме дефицита панкреатических ферментов, поддерживающие мальабсорбцию

Недостаточность панкреатических ферментов является наиболее важным, но не единственным фактором, определяющим мальабсорбцию при МВ [49]. Еще одно серьезное последствие тяжелого поражения поджелудочной железы – дефицит панкреатических бикарбонатов, в результате которого снижается способность нейтрализации кислотности желудочного сока, забрасываемого в двенадцатиперстную кишку [50]. Это приводит к снижению эффективности эндогенных и экзогенных панкреатических ферментов, а также к преципитации солей желчных кислот [51, 52]. Замещение солей желчных кислот включает относительную редукцию тауринсвязанных и повышение глицинсвязанных желчных солей [53], причем последние менее эффективны, чем растворение липидов. Нарушения ионного транспорта в слизистой оболочке, в основе которых лежит дефицит кишечного МВТР, влияют на транспорт воды и электролитов [54]. В кислой среде жирные кислоты, которые образуются при переваривании жиров в масляной/водной интерфазе, не конвертируются в мыла, а остаются в протонированной форме. В этой форме жирные кислоты не переходят в мицеллярную фазу и остаются в масляной фазе. В результате возможно усугубление нарушений усвоения жиров, так как в этих условиях панкреатическая липаза может катализировать образование триглицеридов из продуктов их переваривания. Также возможны нарушения захвата и транспорта длинноцепочечных жирных кислот через слизистый слой [55] и расстройства моторики кишечника с увеличением времени пассажа содержимого тонкого кишечника [56]. После хирургического лечения мекониевого илеуса могут формироваться различные структурные аномалии, включая укорочение кишки, стриктуры в области кишечного анастомоза, незавершенный поворот кишечника и спайки. У всех пациентов выявляются характерные для МВ гистологические аномалии кишечной стенки и чрезмерная продукция слизи [57].

Обследование и диагностика мальабсорбции

Важно получить объективные доказательства нарушенного интестинального всасывания и патологии поджелудочной железы у всех пациентов с МВ, как для выявления пациентов, требующих ферментной терапии, так и для контроля эффективности этой терапии. Интестинальная мальабсорбция наиболее вероятна у пациентов с явлениями переполнения кишечника, абдоминального дискомфорта, жидкого маслянистого бесцветного стула и плохого питания [39, 58]. Отчетливые признаки контроля над кишечным всасыванием

позволяют предотвратить необоснованное и потенциально вредное повышение доз ферментов, а также направляют клинициста на поиск других причин развития симптомов [22]. Неудовлетворительное прибавление в весе и росте, особенно при хорошем аппетите, указывает на недостаточность питания. Обычно используются непрямые тесты функции поджелудочной железы, которые выявляют аномалии, вторичные по отношению к снижению панкреатической функции, такие как нарушения переваривания и, как следствие, всасывания. Широкое применение этих тестов связано с более простыми методиками и меньшей инвазивностью в сравнении с прямыми измерениями секреторной способности экзокринной части поджелудочной железы.

Уровень нарушения всасывания жиров обычно используется в качестве маркера интестинальной мальабсорбции. Эталонным методом измерения всасывания жиров является 3-дневная оценка экскреции жиров в сопоставлении с содержанием жиров в пище за тот же период времени. В норме выводится менее 7% жиров, поступающих с пищей, т.е. всасывание жиров превышает 93%. Суммарный выход жиров со стулом составляет обычно менее 7 г у взрослых и менее 2 г у детей младшего возраста [59]. В аспекте измерения жиров в стуле метод прямой инфракрасной спектроскопии [60] более предпочтителен, чем стандартная титрометрия [61]. Как минимум, требуются измерения стеатореи и полуколичественная оценка содержания жиров в стуле методом микроскопии фекалий или кислотного стеатокрита, которые были валидизированы в сравнении с количественными измерениями [62, 63]. К другим непрямым тестам оценки панкреатической функции относится определение относительно небиodeградирующих панкреатических ферментов в стуле (химотрипсин [64] и, особенно, фекальная панкреатическая эластаза 1 [65, 66]) и тесты, которые оценивают способность панкреатических ферментов разрушать специфические синтетические субстраты (например, ПАВА). Дыхательный тест с ¹³C-смешанным триглицеридом является безопасным и неинвазивным методом оценки переваривания жиров, который может повторно использоваться у детей [67]. Однако недавно при оценке этого теста на модели относительно легкой жировой недостаточности питания у крыс были выявлены значительные межиндивидуальные различия; соответственно, этот тест, как и большинство других непрямых тестов функции поджелудочной железы, может быть наиболее полезным для выявления тяжелой панкреатической недостаточности [68]. Измерения сывороточных концентраций специфических панкреатических ферментов (иммунореактивный трипсин [69] и липаза) могут использоваться для оценки резидуальной функции поджелудочной железы у пациентов старше 7 лет.

4.2 Расход энергии

Основными факторами, ведущими к энергетическим потерям, являются недостаточность питания, связанная с панкреатической недостаточностью, и воспаление. Энергетические потери могут усугубляться вследствие глюкозурии у пациентов с диабетом и потери протеинов при выделении больших количеств мокроты. По причине сниженного поступления энергии – менее 120–150% от рекомендуемой суточной дозы – у пациентов с МВ часто выявляется отрицательный энергетический баланс. Потребность в энергии определяется измерением расхода энергии. Примерно 60–70% общей энергии расходуется в покое (ЭРП), 10–25% – при физической активности и 10% – в связи с провоцируемым пищей термогенезом.

Расход энергии можно измерить или рассчитать. Методы количественной оценки расхода энергии включают: (1) непрямую калориметрию, (2) прямую калориметрию, (3) 24-часовую оценку расхода энергии с помощью стабильных изотопов и (4) 24-часовой мониторинг частоты сердечных сокращений. Интраиндивидуальные колебания показателей прямой или непрямой калориметрии составляют примерно 3%, тогда как 24-часовые методики характеризуются намного более выраженной вариабельностью показателей (10–15%). При недоступности этих методов измерения расхода энергии можно использовать (5) показатель ЭРП, который рассчитывается на основании размеров тела. У здоровых людей прямое сравнение этих стандартов и измеряемых показателей выявляет существенные различия, достигающие $\pm 20\%$. Для оценки пациентов с МВ разработана специальная формула, основанная на уравнении FAO/WHO/UNO и дополненная факторами болезни и активности [21]. Однако при сравнении с результатами прямой калориметрии установлено, что у детей и новорожденных с МВ значения ЭРП, полученные по этой формуле, оказываются заниженными [70, 71].

Многие исследователи сообщают о повышении ЭРП у пациентов с МВ [72–78]. Такое повышение ЭРП не всегда связано с увеличением общего расхода энергии, особенно у пациентов в стабильном состоянии с умеренным заболеванием легких [79]. За редкими исключениями средние значения ЭРП у пациентов с МВ повышаются на 7–35% в сравнении с прогнозируемыми значениями. Однако показатели, полученные у разных пациентов, варьируют в очень широких пределах. Нарушение функции легких приводит к увеличению нагрузки на дыха-

тельную мускулатуру и повышению расхода кислорода на дыхание, что отражается в двукратном увеличении ЭРП при МВ в сравнении с контролем [72]. Хроническое воспаление также может быть связано с высоким расходом энергии; сообщается о корреляциях с TNF- α [77]. У многих пациентов при обострениях респираторной патологии ЭРП увеличивается, но в дальнейшем снижается до прежнего уровня после антибиотикотерапии [74–77]. Сходным образом снижение ЭРП происходит через 2 недели применения аэрозоля дорназы альфа [78]. Некоторые авторы сообщают о корреляциях между улучшением ОФВ₁, С-реактивным белком, TNF- α или массой тела, что указывает на параллельную редукцию воспаления и катаболических реакций после терапии.

В ряде исследований установлено повышение средних значений ЭРП у пациентов, гомозиготных по ΔF_{508} [80–82], однако другие авторы не обнаружили подобных корреляций [83, 84]. Следовательно, если при МВ и формируется дефект энергопотребления, то его вклад в повышение ЭРП должен быть небольшим. Данных по длительному катamnестическому наблюдению отдельных пациентов пока недостаточно. Авторы единственного на сегодня длительного наблюдательного исследования рассматривают ЭРП как ранний индикатор тяжести заболевания, независимый от функции легких [81].

Бета-агонисты являются бронходилататорами, которые часто используются в терапии пациентов с МВ. Показано, что в течение первого часа после ингаляции сальбутамола, основного препарата этого класса, расход энергии увеличивается на 10% [85]. Поэтому при назначении бета-агонистов в режиме нескольких суточных приемов следует учитывать их влияние на расход энергии.

4.3 Недостаточное поступление энергии

Достоверно установлена недостаточность поступления энергии у многих пациентов с МВ. Хотя обычно рекомендуемое поступление энергии составляет 120% от расчетной средней потребности, при измерениях реального потребления энергии часто выявляются показатели, значительно ниже этого значения [86], особенно у пациентов мужского пола [87].

Дополнительным методом является специфическая стимуляция мускулатуры анаболическими препаратами. Показано, что у пациентов с МВ применение мегестрола ацетата (прогестаген) сопровождается повышением аппетита, увеличением массы тела с нарастанием нежировой ее части и улучшением функции легких [88–90]. К недостаткам этого метода относятся риск развития диабета, замедление роста и подавление функции надпочечников [89]. Поэтому данный аспект проблемы требует дальнейшего изучения, а применение анаболических препаратов следует ограничивать рамками клинических исследований в связи с побочными эффектами и недостаточностью данных. Также было показано, что гормон роста стимулирует рост и улучшает клинический статус пациентов предпубертатного возраста, страдающих МВ [91]. Однако терапия гормоном роста также сопряжена с множеством побочных эффектов, например снижением толерантности к глюкозе. Необходимы дополнительные исследования, прежде чем можно было бы рекомендовать гормон роста для широкого клинического применения.

4.4 Заболевания печени и потеря желчных солей

У значительного числа пациентов с МВ выявляются биохимические, ультразвуковые или клинические признаки заболевания печени. Даже по данным исследований на больших выборках пациентов, показатели распространенности патологии печени при МВ варьируют в широких пределах – от 2 до 37%. С другой стороны, в трех выполненных недавно проспективных исследованиях показано, что заболевание печени является сравнительно частым и ранним осложнением МВ. Распространенность цирроза составляет примерно 10% [92, 93]. У одной трети этих пациентов заболевание печени развивается в течение первых 5 лет жизни. У больных МВ с явными клиническими признаками заболевания печени обычно выявляются тяжелые нарушения питания, как в целом, так и в отношении специфических макронутриентов, жирорастворимых витаминов и факторов свертывания [94]. У многих пациентов с МВ отмечается повышенный уровень потери солей желчных кислот в кишечнике [52]. Дефицит солей желчных кислот приводит к нарушению липолиза и в конечном итоге – к снижению всасывания жиров до 50%. В одном из исследований с применением дыхательного теста с ¹³C-смешанным триглицеридом у пациентов с сопряженным с МВ заболеванием печени нарушений уровня липолиза не наблюдалось [95], однако концентрации или интестинальная потеря солей желчных кислот не оценивались. Урсодеоксихолиевая кислота (УРСО), которая является признанным средством терапии биохимического заболевания печени, оказывает благоприятное влияние на уровни печеночных ферментов.

Однако неизвестно, может ли терапия с применением УРСО улучшать нутритивный статус пациентов. Исследований отдаленных эффектов профилактики фиброза пока недостаточно, а данные об улучшении нутритивного статуса у пациентов с МВ и редукции заболевания печени на фоне терапии УРСО [96] не нашли подтверждения в контролируемом исследовании [97]. В свою очередь, пересадка печени оказывает благоприятное влияние на нутритивный статус таких пациентов [98].

4.5 Сахарный диабет

Показатели распространенности связанного с МВ сахарного диабета варьируют от 2,5 до 12% и значительно повышаются с увеличением возраста пациентов. В Дании к 25-летнему возрасту сахарный диабет был выявлен у 32% пациентов с МВ [99]. Это, несомненно, имеет важное значение для нутритивного статуса. Связанный с МВ сахарный диабет (МВСД) сочетает в себе признаки диабета 1-го и 2-го типов, но представляет собой самостоятельную клиническую категорию. Главной причиной его развития является недостаточность инсулина, хотя уникальные условия, связанные с МВ, также имеют значение. К факторам, нарушающим толерантность к глюкозе, относятся недостаточность питания, хронические и острые инфекции, повышенные затраты энергии, недостаточность глюкагона, недостаточность всасывания, аномальная скорость пассажа содержимого кишечника, чрезмерный рост бактерий и нарушения функции печени.

В последнем консенсусном отчете Фонда МВ США опубликованы следующие диагностические критерии МВСД [100]: I. 2-часовая глюкоза плазмы (ГП) > 11 ммоль/л на фоне 75 г орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ); II. ГП натощак (ГПН) > 7,0 ммоль/л по результатам 2-х и более оценок; III. ГПН > 7,0 ммоль/л плюс уровень глюкозы > 11,1 ммоль/л при любом измерении независимо от времени анализа или времени последнего приема пищи; IV. уровни глюкозы > 11,1 ммоль/л при двух или более измерениях в сочетании с симптомами. Скрининг HbA1c не следует использовать для выявления новых случаев связанного с МВ сахарного диабета и применять только для мониторинга уровней глюкозы у пациентов с установленным диагнозом МВСД. Обсуждение терапии связанного с МВ сахарного диабета не входит в задачи данной консенсусной публикации по питанию.

5. ДЕФИЦИТ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ЭЖК)

Пациенты с МВ характеризуются высоким риском низкого содержания эссенциальных жирных кислот – состояние, которое часто определяется как дефицит эссенциальных жирных кислот. Липиды плазмы и тканей у пациентов с МВ отличаются низким содержанием предшественников ЭЖК – линолевой и альфа-линоленовой кислот [101,102]. В нескольких исследованиях также установлено снижение концентраций омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ-ПНЖК), таких как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) [103]. В отношении омега-6 ДЦ-ПНЖК, напротив, получены противоречивые данные, например арахидоновая кислота (АК), содержание которой может быть нормальным, сниженным или даже повышенным [103]. Аномалии в показателях ЭЖК и ДЦ-ПНЖК связаны с многими физиологическими нарушениями и нежелательными эффектами, включая нарушения мембранных и клеточных функций, поражения кожи, нарушения иммунной, почечной, печеночной и легочной функций [104,105]. Многие из этих симптомов также наблюдаются у животных с экспериментальным дефицитом ЭЖК [106]. Однако вопрос о возможных причинных связях у пациентов с МВ требует уточнения.

Предполагаемые механизмы разрушения полиненасыщенных жирных кислот у пациентов с МВ включают недостаточность переваривания и всасывания пищевых жиров, а также дефицит веса и отрицательный энергетический баланс с повышением интенсивности бета-окисления полиненасыщенных жирных кислот. Более того, повышенная деструкция полиненасыщенных жирных кислот при перекисном окислении у пациентов с неудовлетворительным антиоксидантным статусом и высокий уровень оксидативного стресса, обусловленного инфекцией, могут служить причиной низких концентраций полиненасыщенных жирных кислот. Предполагаемые нарушения трансформации ЭЖК в ДЦ-ПНЖК, которые рассматриваются как первичные последствия базисного дефекта при МВ или как вторичные по отношению к связанным с МВ нарушениям, повышение обмена линолевой кислоты [107] и повышенное высвобождение арахидоновой кислоты (АК) из фосфолипидов [108] требуют дополнительного уточнения. Также интересно отметить данные одного контролируемого исследования, в соответствии с которыми терапия УРСО длительностью 6 месяцев сопровождалась улучшением ЭЖК-статуса [109].

6. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ

Витамин А

Низкие концентрации витамина А в сыворотке часто выявляются у пациентов с МВ, независимо от возраста, нутритивного статуса, мекониального илеуса, баллов по шкале Швахмана, генотипа и экзокринной функции поджелудочной железы [110]. Дополнительное применение панкреатических ферментов для коррекции стеатореи не позволяет нормализовать концентрации витамина А в сыворотке. Факт биохимического дефицита у пациентов без стеатореи позволяет предположить, что снижение концентраций витамина А связано не только с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, но и с нарушениями мобилизации печеночных запасов. Установлены корреляции между низкими уровнями ретинолсвязывающего протеина (РСР) и содержанием цинка [111]. Полученные на сегодня данные о взаимосвязях между ретинолом и заболеванием печени противоречивы. В проведенном недавно исследовании показана недостаточность печеночных запасов витамина А, которая нарастает с возрастом и не обнаруживает корреляций с тяжестью заболевания печени [112].

Авторы многих исследований витамина А при МВ подчеркивают слабость корреляций между биохимическими и клиническими показателями. Однако недавно было выявлено, что больные МВ со снижением сывороточных концентраций ретинола страдают нарушениями адаптации зрения к темноте, которые корректируются добавлением в диету витамина А [113]. Морфологические изменения в глазах, такие как ксероз, встречаются, но крайне редко [114]. Низкие концентрации витамина А связаны с ухудшением клинического статуса [115] и снижением функции легких [116]. Насколько это обусловлено иммунной ролью или антиоксидантными свойствами витамина А, пока неизвестно. Плазменные концентрации провитамина А и бета-каротина (мощный антиоксидант) снижены у всех больных МВ с недостаточностью функции поджелудочной железы.

Витамин D

У четверти новорожденных с МВ, выявленных в результате скрининга, обнаружено снижение сывороточных концентраций 25-ОН-холекальциферола в течение первых 3-х месяцев жизни до начала какой-либо терапии [117]. Эти данные можно объяснить низкими сывороточными уровнями витамин D-связывающего протеина у МВ-гомозигот; соответственно, предполагается, что гиповитаминоз D при МВ связан преимущественно с нарушениями транспорта [118]. Главным фактором, определяющим содержание витамина D в теле, является солнечный свет, который, в свою очередь, зависит преимущественно от сезонных колебаний, географического расположения и пигментации кожи. Если кожа получает достаточное количество ультрафиолетового спектра солнечного света, витаминные пищевые добавки не требуются. В результате очень сложно установить нормальные сывороточные значения, а показатели частоты дефицита витамина D, полученные в разных исследованиях, варьируют в широких пределах [119]. Сниженные биохимические концентрации витамина D выявляются намного чаще, чем клинические проявления дефицита этого витамина, такие как рахит. С другой стороны, у подростков и взрослых достоверно установлена остеопения и остеопороз, однако при этих состояниях снижение концентраций витамина D играет лишь малозначимую роль [119, 120].

Известны клинические случаи дефицита витамина D у подростков с усиленной пигментацией, проживающих в северных регионах, по прошествии наиболее темных месяцев.

Витамин E

А-токоферол поглощает свободные радикалы кислорода и реактивные кислородные образования, защищая клеточные мембраны от повреждения. У пациентов с МВ оксидативный стресс усиливается вследствие хронического воспаления дыхательных путей [121], поэтому назначение добавок с витамином E представляется обоснованным. Почти у всех больных с впервые установленным диагнозом МВ выявляют-

ся недостаточные концентрации витамина Е в крови, независимо от состояния функции поджелудочной железы [110]. На основании этих данных, а также того факта, что назначение панкреатических ферментов не позволяет корректировать дефицит витамина Е, предполагается, что сама поджелудочная железа играет небольшую роль в развитии дефицита витамина Е. Очевидно, что желчные кислоты намного более важны, чем панкреатические ферменты, для повышения всасывания витамина Е в кишечнике [122, 123]. Всасывание витамина Е также улучшается при назначении УРСО [124]. Связанное с МВ заболевание печени не имеет большого значения для формирования дефицита витамина Е до тех пор, пока не разовьется выраженный холестаза [124].

В исследованиях витамина Е выявлены существенные расхождения между биохимическими показателями дефицита этого витамина и клиническими симптомами. Длительный субклинический дефицит может приводить к необратимым неврологическим нарушениям. Поэтому рекомендуется рутинное назначение тестов для выявления дефицита витамина Е. Последствия биохимического дефицита витамина Е включают снижение устойчивости липидов плазмы к окисдации [125]. У новорожденных с МВ клинические проявления дефицита представлены преимущественно гемолитической анемией, тогда как у взрослых симптомы чаще связаны с нервной системой [126, 127]. В одном из исследований выявлены вызванные стволом мозга аномальные слуховые потенциалы, которые, по мнению авторов, являются ценными маркерами для клинической оценки [128]. При этом патологических изменений в нервной проводимости не обнаружено [129]. Пока окончательно не установлено, может ли дополнительное введение витамина Е защитить легкие пациентов с МВ от оксидативного поражения. Недавно опубликовано сообщение о положительных корреляциях между процентными показателями ОФВ₁ и плазменными концентрациями витамина Е у пациентов с МВ [130].

Витамин К

Так как ранее предполагалось, что витамин К важен только для процесса коагуляции, оценка его дефицита проводилась лишь в исключительных случаях, а показания применения препаратов витамина К ограничивались кровохарканьем, неконтролируемой патологией поджелудочной железы, заболеваниями печени, резекциями кишечника или длительной терапией антибиотиками [131]. В соответствии с современными знаниями витамин К действует как кофактор при карбоксилировании, протекающем не только с участием протромбина, вовлеченного в процесс коагуляции, но также и остеокальцина, участвующего в формировании костной ткани [132]. В результате применения нового чувствительного метода измерения этого витамина – определения протеинов, индуцированных отсутствием витамина К (PIVKA), – установлена высокая распространенность дефицита витамина К при МВ, особенно у пациентов с некорригированной недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы [133]. По показателям уровня карбоксилирования этих протеинов у пациентов с МВ еженедельное добавление 5 мг витамина К не позволяло добиться нормализации концентраций витамина К [134]. Однако в исследовании, недавно выполненном в Торонто, установлена частичная коррекция непредвиденного дефицита витамина К при использовании перорального приема этого витамина [135]. Водорастворимые пероральные препараты витамина К часто назначаются пациентам с МВ, даже несмотря на отсутствие данных сравнительных исследований, подтверждающих биодоступность витамина К при использовании стандартных препаратов и водорастворимых мицеллярных препаратов этого витамина. Парентеральное введение витамина К следует использовать только при его острой симптоматической недостаточности, тяжелом заболевании печени или мальабсорбции. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальной дозы витамина К у пациентов с МВ и заболеванием печени, мальабсорбцией, резекциями тонкой кишки и длительной антибиотикотерапией.

Водорастворимые витамины

Водорастворимые витамины обычно не приводят к серьезным проблемам при МВ. У многих больных МВ с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы выявляются аномальные показатели теста Шиллинга, свидетельствующие о нарушениях всасывания витамина В₁₂, однако препараты панкреатических ферментов позволяют удерживать этот витамин. Пациенты, перенесшие обширные резекции терминального отдела подвздошной кишки, требуют пожизненной терапии с парентеральным введением 100 мг витамина В₁₂ в месяц. Напротив, у пациентов с МВ, получающих панкреатические ферменты, дефицит витамина В₁₂ встречается крайне редко [136]. Плазменные концентрации витамина С обратно пропорциональны возрасту и различным показателям воспаления [137]. Антиоксидантная роль витамина С в настоящее время исследуется.

7. ДЕФИЦИТ МИНЕРАЛОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

В ежедневной диете, макронутриенты необходимы в достаточно больших количествах, т.к. важны для всего организма, включая клетки и внеклеточное пространство. Микронутриенты, как кофакторы, необходимы для ферментативных реакций или в качестве структурных элементов белков.

7.1 Минералы

Натрий и хлориды являются наиболее важными ионами внеклеточной жидкости [138]. Среднее суточное потребление натрия колеблется от 6 до 9 г для взрослых, что значительно превышает минимальную суточную потребность (< 3,5 г/сут). Новорожденным требуется больше натрия и хлоридов по отношению к массе тела в связи с увеличением внеклеточного объема. Минимальная потребность основана на концентрации ионов в грудном молоке (натрий – 160 мг/л, хлориды – 385 мг/л, калий – 500 мг/л). В первые 6 месяцев популяционный нормативный показатель потребления натрия равен 23 мг/кг/сут, а рекомендуемое количество составляет 23–46 мг/кг/сут. Для новорожденных адекватный показатель потребления хлоридов колеблется в интервале 35–71 мг/кг/сут. За сутки у взрослых с потом выводится 500 мг натрия. При МВ потеря натрия может возрастать в десятки раз во время физических нагрузок на солнце, что иногда приводит к гипонатриемии и алкалозу. В умеренном климате такая чрезмерная потеря натрия компенсируется повышением потребления натрия с пищей. Сывороточные концентрации натрия регулируются ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, которая снижает экскрецию натрия с мочой при физической активности. У большинства пациентов этот баланс сохраняется. В связи с низким содержанием натрия в грудном молоке человека новорожденным требуется дополнительное введение натрия при подъемах температуры и в жаркие солнечные месяцы.

Калий является наиболее важным внутриклеточным катионом. Он участвует в нервной проводимости, мышечных сокращениях и регуляции артериального давления. Потеря калия с потом небольшая. Среднее потребление калия у взрослых составляет от 2 до 3,5 г в сутки. В период ускоренного роста дети нуждаются примерно в 78 мг/100 ккал (рекомендуемое потребление) или 35–78 мг/кг/сут (приемлемое потребление) (табл. 2).

Кальций необходим для минерализации костей, мышечных сокращений и передачи импульсов в нервной системе [139]. Жировая недостаточность питания и дефицит витамина D являются основными причинами недостаточного всасывания кальция в тонком кишечнике [140]. Потребление кальция у детей, не страдающих МВ, зависит от возраста и скорости роста. Детям требуется от 400 до 800 мг кальция в сутки, подросткам – от 800 до 1200 мг. При МВ явления тетании, рахит или нарушения свертывания крови встречаются редко. Пациенты с МВ характеризуются нормальными показателями плазменных концентраций кальция и экскреции кальция с мочой. Считается что при МВ у детей младшего возраста минерализация костной ткани остается в пределах нормы, однако у подростков и взрослых с МВ минеральная плотность костей и содержание кальция в костях часто снижаются, что становится причиной спонтанных переломов [141]. Обмен кальция также тесно связан с фосфатным гомеостазом, который регулируется витамином D [142]. Большинство пищевых продуктов богато фосфатами, поэтому дефицит потребления встречается крайне редко. Только новорожденные с низкой массой тела составляют группу риска нутритивного дефицита фосфатов. Идеальная пропорция потребления кальция и фосфатов составляет 2:1.

Лишь 1% запасов магния в теле (взрослые: 25 г) приходится на внеклеточную жидкость. Магний необходим для формирования скелета (60% запасов магния) и мышц, а также для протекания многих биохимических процессов. Нормальные сывороточные концентрации его варьируют от 0,7 до 1,0 ммоль/л. На основании содержания в грудном молоке человека рекомендуемые дозы магния составляют 7 мг/кг/сут для детей и 3,5 мг/кг/сут для взрослых. Гипомагниемия характеризуется тремором, тетанией, повышенной нервно-мышечной возбудимостью и судорожными припадками. Всасывание магния нарушается при недостаточности функции поджелудочной железы и тесно связано с всасыванием кальция и фосфора. Экскреция магния с мочой повышается при терапии аминогликозидами, вероятно, в связи с повреждением почечных канальцев [143]. Сывороточные концентрации не всегда коррелируют с тяжестью симптомов.

7.2 Микроэлементы

В теле человека содержится 3–4 г железа, из них 70% приходится на эритроциты и 25% – на ферритин и гемосидерин в печени, селезенке и костном мозге. Трансферрин является транспортным белком плазмы. Детям требуется 5–10 мг железа в сутки. Дефицит железа часто встречается при МВ и связан с множеством факторов: недостаточное поступление с пищей, недостаточность питания, хронические инфекции, потеря крови. Панкреатические ферменты могут вызывать нарушения всасывания железа в ротовой полости, однако пищевые добавки с железом не следует назначать в ближайшее время приема добавок с панкреатическими ферментами [144]. Пока неизвестно, могут ли добавки с железом улучшать показатели сывороточных концентраций ферритина у пациентов с МВ. Уровни ферритина могут повышаться во время инфекции.

Общее содержание цинка составляет 2 г. Цинк преимущественно содержится внутри клеток в костных, мышечных, печеночных и кожных тканях. Эритроциты содержат 0,9–1,5 мг цинка на 100 мл. Цинк входит в состав многих ферментов. Дефицит цинка характеризуется нарастающей заторможенностью, акродерматитом и нарушениями иммунной функции. Детям требуется 5–10 мг/сут, взрослым – до 15 мг/сут. Предполагается, что субклинический дефицит цинка вследствие жировой недостаточности питания часто встречается при МВ и связан с захватом цинка в жировые и фосфорные комплексы [145]. Применение панкреатических ферментов улучшает всасывание цинка [146].

Как и цинк, медь входит в состав многих ферментов. Медь содержится преимущественно в клетках печени, мышц и костей. В плазме крови медь связывается церулоплазмином. Дефицит меди сопровождается анемией, нейтропенией, нарушениями функции сердца, мышечной слабостью, иммунными расстройствами, атрофией поджелудочной железы и поражением соединительной ткани. Дефицит меди лишь частично отражается в плазменных концентрациях меди, потому что церулоплазмин является протеином острой фазы. Пока не накоплено достаточной информации для обоснования применения добавок с медью в дозах, превышающих соответствующую возрасту рекомендуемую суточную норму (Recommended Daily Allowance – RDA) [147].

Селен является неотъемлемой частью антиоксидантной глутатионовой пероксидазы. Дефицит селена проявляется миокардиопатией и мышечной слабостью. Активность глутатионовой пероксидазы в эритроцитах является более информативным показателем селенового статуса, чем определение концентраций селена в сыворотке. Получены данные о нарушениях селенового статуса при МВ [148]. Однако на сегодня нет оснований для рекомендации назначения селеновых препаратов пациентам с МВ. Препараты панкреатических ферментов содержат 0,5–1,6 мкг/г селена, и этого количества достаточно для активности глутатионовой пероксидазы [149].

Йод входит в состав гормонов щитовидной железы. Дефицит йода не встречается при МВ, так как йод легко всасывается из пищи. Потребность в йоде повышается с возрастом: с 40 мкг в течение первых 6 месяцев жизни до 150 мкг в возрасте 10 лет.

Общие запасы марганца в теле составляют 10–20 мг, пациентам с МВ добавок с марганцем не требуется.

Дефицит молибдена также встречается крайне редко, поэтому добавок с молибденом не требуется.

Хром играет важную роль в метаболизме углеводов и липидов, а также необходим для роста; пациенты с МВ характеризуются нормальными плазменными концентрациями при дополнительном приеме 0,5–0,75 мкг/кг/сут [150], вопрос о необходимости добавок пока не решен.

Фтор, который содержится в зубах и костях, также не требует введения специальных добавок.

8. ДЕФИЦИТ АНТИОКСИДАНТОВ

У пациентов с МВ выявляются значительные нарушения антиоксидантной защиты вследствие дефицита витамина Е и каротиноидов, таких как бета-каротин и ликопен, низких уровней альбуминов, глутатиона, витамина С и селена. Каротиноиды представляют собой высоколипофильные вещества, которые не относятся к витаминам. Плазменные и липопротеиновые концентрации крайне низкие у всех больных МВ с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы. Бета-каротин, дополнительно к функции его провитамина А, действует как антиоксидант. Установлен как местный (дыхательные пути), так и системный дефицит глутатиона у пациентов с МВ [151]. Транспорт глутатиона осуществляется при участии МВТР, что предполагает тесную связь дефицита глутатиона с МВ [152]. Глутатионовый статус связан с нутритивным статусом [153]. Коррекция недостаточности витамина Е и бета-каротина до нормального уровня способствует повышению устойчивости липопротеинов плазмы к оксидации [125, 154], снижает перекисное окисление липидов [154–156] и ведет к уменьшению воспаления [157]. Полная коррекция антиоксидантной защиты необходима для компенсации повышенного образования реактивных кислородных соединений вследствие хронического воспаления. Необходимы дополнительные исследования для решения вопроса о том, является ли конечной целью применения антиоксидантных добавок достижение плазменных концентраций выше, чем у здоровых лиц.

9. ПРОФИЛАКТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ И ТЕРАПИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Профилактика недостаточности питания требует раннего вмешательства. В связи с этим возрастает важность ранней диагностики, которую можно обеспечить за счет неонатального скрининга [9]. После установления диагноза требуются частые обследования специализированного МВ-диетолога: в течение первых 12 месяцев после установления диагноза – минимум один раз в месяц, далее – минимум один раз в три месяца. Частота клинических обследований зависит от клинического статуса, недостаточности питания и прибавления веса. Пациентам, получающим специальную диету (например, вегетарианскую), требуется более тщательное наблюдение.

Большинство пациентов с МВ может адаптироваться к нормальной диете с высоким содержанием жиров, если получает лечение панкреатическими ферментами в дозах (табл. 3, 4), соответствующих потреблению жиров [158]. Наилучшим методом оценки всасывания жиров является 3-дневное исследование стула и диетическое обследование. Часто используется диета с низким содержанием растительных волокон. Однако у пациентов, испытывающих периодические абдоминальные боли, увеличение содержания растительных волокон до 30 г с дополнительной водой может способствовать редукции абдоминальных симптомов [159], а также улучшению аппетита и повышению уровня поступления энергии. Детям с МВ, характеризующимся адекватным контролем всасывания и только легкими респираторными инфекциями, может быть достаточно нормального поступления энергии. Однако в случаях нарушений нутритивного статуса и/или роста рекомендуется повышенное питание – 120% от нормального, а также назначение высокоэнергетических добавок или даже энтеральное кормление через зонд. В связи с широкими вариациями потребности в энергии требуются тщательные индивидуальные оценки пациентов.

Кормление новорожденных

Новорожденные с МВ достигают нормального уровня прибавления в весе и росте при вскармливании грудным молоком [5], питании по нормальной формуле [6] и с добавлением к питанию предварительно переваренных среднецепочечных триглицеридов [160]. Рекомендации ESPGHAN для детей до 1 года предусматривают грудное вскармливание новорожденных с МВ только в течение первых 4–6 месяцев [5]. При невозможности или недостаточности кормления грудью возможно вскармливание смесями на основе коровьего молока в соответствии с предусмотренной для новорожденных формулой [6, 160]. Цельное коровье молоко не следует использовать на первом году жизни. Новорожденные, получающие питание с адекватным содержанием энергии и с адекватными дозами панкреатических ферментов, обычно характеризуются удовлетворительным ростом независимо от типа молочной смеси [6, 151]. Экстенсивно гидролизованная протеиновая формула показана новорожденным, которым проведена резекция кишечника по поводу мекониального илеуса, а также для новорожденных с непереносимостью стандартного питания (например, аллергия к коровьему молоку) [162]. Смеси, содержащие среднецепочечные триглицериды, должны быть использованы при холестазах или неконтролируемой стеаторее. При задержке в прибавлении веса возможно расширение формулы питания за счет дополнительных энергетических добавок или применения высокоэнергетической смеси для новорожденных. В зависимости от скорости роста рекомендуется диета с нормальным или повышенным содержанием жиров. Первые два года жизни – это период очень быстрого роста. Поэтому новорожденным с МВ требуется тщательное наблюдение за общим состоянием, нутритивным статусом и скоростью роста. Если недостаточная прибавка в весе связана с повышением частоты респираторных инфекций, активная антибиотикотерапия позволит не только уменьшить степень поражения легких, но и улучшить нутритивный статус пациента. Терапия острой или хронической инфекции легких обычно способствует увеличению массы тела, которая зависит от системного воспаления [163–166].

Контроль мальабсорбции с помощью современных ферментных препаратов

Ферментные препараты могут различаться по составу ферментов, который часто варьирует, по характеристике растворимости относительно показателей рН и других составляющих жидкого содержимого двенадцатиперстной кишки [167], по размеру частиц и скорости их выхода из желудка в зависимости от принимаемой пищи. Большое значение имеют особенности назначения, включая коррекцию дозы ферментов в зависимости от потребления жиров и времени относительно приема пищи. Для уточнения этих показателей необходимы дополнительные исследования.

В аспекте применения доступных сегодня ферментных препаратов целевые показатели всасывания жиров составляют от 85 до 95% о [168–173]. Однако у значительного числа пациентов с МВ не удается достичь такого уровня всасывания [174]. На основании данных по фиброзной колонопатии были разработаны различные рекомендации по применению панкреатических ферментов при МВ [58, 175–177]. Эти рекомендации обобщаются в *таблице 4*.

Недостаточный контроль гастроинтестинальных симптомов

Иногда не удается установить контроль над симптомами даже при адекватном назначении доз ферментов, эквивалентных рекомендуемой дозе липазы 10 000 МЕ на кг в сутки [175]. В таких случаях следует оценивать степень резидуальной мальабсорбции и выполнять поиск других возможных гастроинтестинальных расстройств. Прогрессивное повышение дозы ферментов не рекомендуется [178]. Синдром дистальной интестинальной обструкции (СДИО), характеризующийся повторными приступами абдоминальных болей в сочетании с различными симптомами обструкции, сравнительно часто встречается при МВ [179]. При повышении дозы панкреатических ферментов у пациентов с СДИО высока вероятность обострения абдоминальной боли и запоров [22]. Другие потенциальные гастроинтестинальные расстройства включают: гастроэзофагеальный рефлюкс, отличающийся высокой распространенностью как среди новорожденных [180, 181], так и среди пациентов старшего возраста [182], воспалительное заболевание кишечника [183], панкреатит у пациентов с сохранной функцией поджелудочной железы [184], заболевания печени и желчного пузыря [185], аллергию к белкам коровьего молока или лактозную недостаточность [162] и даже непереносимость препаратов, созданных на основе свиных ферментов [186].

Еще одной проблемой контроля гастроинтестинальных симптомов является неудовлетворительная комплаентность пациентов, поэтому очень важна роль опытного диетолога в обсуждении практических аспектов терапии.

Снижение кислотности желудочного сока способствует улучшению всасывания у пациентов с МВ, у которых не удается установить адекватный контроль над симптомами даже при использовании защищенных рН-чувствительной оболочкой ферментов. В терапии можно использовать такие препараты, как циметидин [187], ранитидин [188], омепразол [189] и лансопразол [190]. Побочные эффекты длительной терапии этими препаратами пока не изучались. Поступление таурин-конъюгированных желчных кислот снижено вследствие повышенного уровня потерь гастроинтестинального содержимого при МВ. При этом наблюдается относительно более выраженное компенсаторное повышение продукции глицин-конъюгированных желчных кислот [52]. Соответственно, в плазме и желчи при МВ возникает дефицит таурин-конъюгированных желчных кислот, которые более эффективны в растворении липидов [53]. До сих пор сохраняются противоречия в решении вопроса о способности перорального таурина корректировать дефицит и улучшать симптомы мальабсорбции. Для решения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования [191].

10. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

Гиперурикемия и гиперурикурия, которые развивались при использовании менее очищенных панкреатических экстрактов прошлого поколения, более не являются проблемой в связи с внедрением современных микросферических препаратов [192]. Раздражение слизистой ротовой полости может развиваться при использовании препаратов в форме порошка, при разжевывании или удержании во рту кислотоустойчивых микросфер, а также при растворении в среде с рН более 5,5. При использовании старых препаратов в форме порошка в терапии новорожденных, вскармливаемых грудью, может развиваться раздражение ротовой полости новорожденного и сосков матери. Возможно перианальное раздражение, связанное с выведением большого количества ферментов со стулом, при ускоренном интестинальном транзите или применении чрезмерных доз ферментов. У большинства пациентов панкреатические ферменты свиного происхождения вызывают клинически незначимые иммунологические реакции [193], однако предполагается, что подобные реакции являются потенциальным фактором развития фиброзной колонопатии (ФК) [194]. Тяжелые острые и хронические гастроинтестинальные аллергические реакции [183] и общие аллергические реакции могут развиваться у лиц, которые вводят порошковые ферментные препараты новорожденным с МВ [195, 196]. У пациентов с выраженной хронической жировой мальабсорбцией слишком быстрое повышение дозы ферментов может приводить к тяжелым запорам.

Фиброзная колонопатия впервые была описана в 1994 г. [197, 198]. Патофизиологические механизмы пока не установлены. Предполагается, что ФК связана с чрезмерно высокими дозами ферментов, при этом главным фактором является прогрессивное повышение дозы панкреатина с целью купирования стойкой кишечной симптоматики [198, 199]. Также предполагается участие токсических эффектов кополимера Eudragit L30 D55 – акриловой смолы, основанной на полиметакриловой кислоте и эфирах полиакриловой кислоты, которая используется в качестве покрывающей оболочки для некоторых препаратов панкреатина [198, 200, 201]. Однако акриловая смола широко используется для множества различных препаратов, а ее токсичность не получила подтверждения в независимых исследованиях [202–204]. Список препаратов с кополимерными и альтернативными фталатными оболочками представлен в *таблице 3*.

По мере расширения знаний о ФК подход к дозированию панкреатина становится более консервативным. В рекомендациях предусматриваются дозы, не превышающие 10 000 USP липазы/кг/сут, такое ограничение дозы и ограничение применения сильных препаратов (> 25 000 МЕ липазы/капсуле) взрослыми пациентами привело к значительному снижению частоты ФК.

11. ЭЖК-ТЕРАПИЯ

Диетотерапия пациентов с МВ должна быть направлена на коррекцию субнормальных концентраций ЭЖК и ДЦ-ПНЖК. Стратегии достижения этой цели включают адекватное поступление энергии, полиненасыщенные жирные кислоты n-6 и n-3 серий в сбалансированном количестве, а также антиоксиданты. В нескольких исследованиях не удалось подтвердить общего улучшения состояния пациентов с помощью добавок с ЭЖК [205, 206], хотя сообщается об улучшении показателей печеночного стеатоза, функции почек и транспорта натрия [207, 208]. Причем следует помнить, что применение чрезмерных количеств ЭЖК и ДЦ-ПНЖК сопряжено с риском побочных эффектов, таких как усиление процессов перекисного окисления липидов и дисбаланс синтеза специфических эйкозаноидов с клиническими последствиями.

Предполагается, что дополнительное введение специфических жирных кислот или групп жирных кислот оказывает благоприятное влияние на состояние пациентов. Сообщается, что большие количества рыбьего жира, богатого ЭПК омега-3 жирных кислот, способствуют редукции высвобождения провоспалительных лейкотриенов из гранулоцитов пациентов с МВ *in vitro* [206] и *in vivo* [207], а также, как свидетельствуют данные предварительных исследований [208, 209], улучшению функции легких. Эти данные заслуживают дальнейшего изучения. На моделях МВ у мышей показано, что потребление больших количеств ДГК омега-3 жирных кислот снижает уровень поражения органов. Способность ДГК в высоких дозах обеспечить сопоставимый эффект у пациентов с МВ требует подтверждения в дальнейших исследованиях. На основании доступных данных пациентам с МВ рекомендуется употреблять с пищей такие же количества омега-3 жирных кислот, какие рекомендуются для общей популяции. Считается преждевременным рекомендовать пациентам с МВ высокие фармакологические дозы специфических омега-3 жирных кислот, пока не будет выполнена оценка эффективности такого метода. В одном контролируемом исследовании показано улучшение ЭЖК-статуса на фоне 6-месячной терапии УРСО [109].

12. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ВИТАМИНОТЕРАПИЯ

В связи с редкостью клинически значимого дефицита витаминов единого мнения по поводу целей дополнительного назначения витаминов нет. Важный вопрос – как осуществлять профилактику изолированных биохимических и субклинических нарушений. В соответствии с современными рекомендациями предпочтение отдается систематическому профилактическому замещению витаминов, дефицит которых подтвержден в исследованиях. Предполагается достаточно высокая стартовая доза для нормализации концентраций витаминов у большинства пациентов с МВ без развития каких-либо субклинических или клинических признаков гипervитаминоза. Целесообразно контролировать уровни витаминов через несколько месяцев терапии и после любых изменений в терапии нарушений усвояемости в связи с возможными изменениями всасывания витаминов и, следовательно, их концентраций в крови. Рекомендуется индивидуальная коррекция доз на основании результатов применения добавок. В дальнейшем достаточно ежегодных контрольных оценок [117].

Витамин А

Требуется потребление достаточно больших количеств витамина А для обеспечения его нормальных концентраций в плазме, но без развития побочных эффектов. Для решения этой задачи показаны суточные дозы от 4000 до 10 000 МЕ жирорастворимого препарата [114]. Водорастворимые или водосмешивающиеся формы витамина А не изучались при МВ. В связи с индивидуальными различиями всасывания и метаболизма витамина А рекомендуется измерение сывороточных концентраций не реже одного или двух раз в год. Если, несмотря на заместительную терапию, концентрации остаются слишком низкими, следует оценить комплаентность пациента и РСП, а также концентрацию цинка. Ввиду потенциальной токсичности витамина А дозы заместительной терапии не должны превышать 20 000 МЕ при низких показателях РСП. Особой осторожности требует назначение витамина А во время беременности. Предполагается связь между врожденными дефектами и высоким потреблением витамина А (> 10 000 МЕ/сут). При МВ показана оценка концентрации витамина А в начале беременности. Если плазменные концентрации высокие, целесообразно уменьшить дозу. Если концентрации низкие или нормальные, следует продолжить заместительную терапию в дозах менее 10 000 МЕ/сут.

Бета-каротин

У пациентов с панкреатической недостаточностью и крайне низкими значениями бета-каротина в плазме крови и липопротеинах при получении экзогенного бета-каротина в суточной дозе 0,5–1 мг/кг происходила полная нормализация его значений [213]. Необходимо мониторировать содержание бета-каротина в плазме, чтобы не происходило превышения нормального уровня. Так, у пациентов-курильщиков, относящихся к группе с повышенным оксидативным стрессом, превышение нормальных концентраций бета-каротина привело к выраженным побочным эффектам.

Витамин D

Поскольку главным фактором выработки витамина D в организме является солнечный свет, очевидно, что сывороточные концентрации этого витамина в значительной степени зависят от эндогенной продукции витамина D, которая характеризуется индивидуальными различиями [213].

Снижение сывороточных концентраций 25-ОН-СС установлено у пациентов с МВ, получающих до 2000 МЕ витамина D в сутки [214]. Не зарегистрировано ни одного случая гипervитаминоза при использовании таких концентраций у пациентов с МВ. Исследований промежуточных высоких доз пока не проводилось. Для удержания концентраций на нормальном уровне показаны индивидуально скорректированные суточные дозы витамина D, преимущественно составляющие от 400 МЕ до 2000 МЕ. Недавно были получены данные, свидетельствующие о целесообразности поддержания концентраций витамина D на уровне верх-

ней границы нормы для сохранения нормального костного статуса [214]. При тяжелых гепатоцеллюлярных расстройствах нарушается 25-гидроксиляция, поэтому для заместительной терапии предпочтительнее использовать 25-ОН-витамин D [214].

Витамин E

Состояния клинически выраженного дефицита встречаются редко, а специальные тесты не позволяют выявить ранние признаки патологии (гемолиз, мышечная слабость) у пациентов с МВ [130]. Однако у пациентов с недостаточностью витамина E показана повышенная чувствительность липидов к перекисидации [126], что подтверждает целесообразность заместительной терапии витамином E. В связи с широким терапевтическим окном витамина E ограничений на применение доз до 400 МЕ (= 400 мг all- α -токоферол-ацетата = 450 мг dl- α -токоферол-ацетата или 268 мг RRR- α -токоферола) не накладывается [124]. У животных и человека побочные эффекты наблюдались только при назначении чрезмерно высоких доз витамина E. Более дорогостоящая водорастворимая форма не имеет преимуществ перед жирорастворимой формой, если принимается вместе с препаратами панкреатических ферментов [124, 215]. RRR- α -токоферол и all- α -токоферол-ацетат эквивалентны по эффективности, если даются в дозе 400 мг МЕ/сут [124]. В целях интерпретации адекватных концентраций в качестве индекса статуса витамина E рекомендуется использовать отношение плазменных уровней токоферола/липидов, так как концентрации витамина E повышаются параллельно с липидами. Однако проще использовать концентрации холестерина вместо общих показателей липидов, так как для их измерения не требуется взятия крови натощак.

Витамин K

Отношение к рутинному применению добавок с витамином K всегда было противоречивым. Вместе с тем недавно получены неожиданные данные о биохимическом дефиците, который может быть важным фактором остеопороза при МВ [134]. Пациентам с установленным или предполагаемым дефицитом показана доза 10 мг в сутки. Однако до сих пор нет единого мнения о необходимости коррекции уровней PIVKA. В выполненном недавно рандомизированном проспективном исследовании показано, что заместительная терапия в дозе 5 мг в неделю способствует улучшению биохимических параметров [134]. Но даже и в этом случае достижение нормальных концентраций не гарантировано [135]. Возможно, более эффективна ежедневная заместительная терапия [136]. Для систематического замещения рекомендуется использовать водорастворимую форму; показания к парентеральному введению ограничены случаями острого симптоматического дефицита, тяжелого гепатоцеллюлярного заболевания и не поддающейся коррекции мальабсорбции.

Заключение

В *таблице 5* приводятся дозы, которые в соответствии с данными исследований позволяют достичь нормальных плазменных концентраций без токсических эффектов у пациентов с МВ без заболевания печени. Выпуск препаратов, сочетающих в себе витамины в необходимых дозах, позволит улучшить комплаентность пациентов с МВ и облегчить их жизнь. Жирорастворимые витамины необходимо назначать одновременно с пищей, требующей приема панкреатических ферментов.

13. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МИНЕРАЛАМИ И МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

Минералы

Заместительной терапии натрием и хлоридами обычно не требуется, за исключением физических нагрузок в условиях жаркого климата, когда рекомендуется повышенное потребление соли (минимальные потребности указаны в *таблице 2*). При кормлении грудью новорожденным не всегда удается удовлетворить потребности в натрии и хлоридах, в связи с чем также может быть показана заместительная терапия, особенно в условиях высокой температуры окружающей среды или повышенной потери воды вследствие высокой температуры тела, повышенного потоотделения или тахипноэ. Дети и взрослые с МВ нуждаются в дополнительном пероральном приеме кальция при его недостаточности в диете.

При длительной терапии аминогликозидами и тяжелой недостаточности питания пациенты с МВ могут потребоваться дополнительное введение магния.

Микроэлементы

Заместительную терапию железом следует контролировать с помощью определения плазменной сатурации трансферрина без одновременного приема панкреатических ферментов. При задержке роста и тяжелой стеаторее показана заместительная терапия цинком. Заместительная терапия селеном может потребоваться в отдельных регионах (например, в Швейцарии, Австрии), но ее проведение требует осторожности в связи с узким интервалом между заместительными и токсическими дозами.

14. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АНТИОКСИДАНТАМИ

Витамин Е является наиболее важным жирорастворимым антиоксидантом. Дозы, рекомендуемые для заместительной терапии, приведены выше. Более высокие дозы могут потребоваться при потреблении полиненасыщенных жирных кислот (таких, как ДГК), превышающем среднее диетическое потребление. Польза заместительного применения витамина С и селена, который входит в состав антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы, а также предшественников или производных глутатиона требует подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях, прежде чем будут сформулированы рекомендации по их применению в рутинной терапии пациентов с МВ.

15. ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ПИТАНИЕ РЕБЕНКА СО СНИЖЕННЫМ НУТРИТИВНЫМ СТАТУСОМ

Во многих исследованиях больных МВ показана связь между массой тела и функцией легких [216], однако причинно-следственные отношения этих параметров пока неизвестны [217]. Причины снижения поступления энергии включают анорексию, нарушения питания (неонатальное зондовое кормление), депрессию, отношения с родителями, эзофагит, СДИО, ятрогенное ограничение жиров, снижение аппетита под действием препаратов сопутствующей терапии или воспаления легких, а также ухудшение общего состояния. В большинстве случаев крайне важно предотвратить отдаленные негативные последствия. Вмешательство часто затрудняется вследствие многофакторных взаимосвязей.

Вмешательство включает поведенческую терапию, психологическую поддержку, диетологические консультации, пероральную заместительную терапию, кормление через назогастральный зонд или гастростому либо парентеральное кормление. Опубликованы данные, подтверждающие, что питание действительно является проблемой для пациентов с МВ [218]. При этом доказательств эффективности пока не получено ни для одного из известных методов нутритивной коррекции [219, 220], возможно, вследствие того, что их оценка проводилась лишь в рамках небольших и неконтролируемых исследований, различающихся по дизайну, оцениваемым параметрам и результирующим показателям. Показана важность раннего вмешательства [217] (см. табл. 1).

15.1 Рекомендации

Пероральное кормление

0–1 год: Кормление грудью предпочтительно для новорожденных с МВ и требует настоятельной поддержки. Матери, кормящие новорожденных грудью, могут нуждаться в поощрении более частого кормления для повышения продукции молока, чтобы удовлетворить энергетические потребности ребенка. Некоторым новорожденным, получающим грудное вскармливание, может потребоваться заместительная терапия натрием и хлоридами, особенно в условиях высокой температуры окружающей среды или при повышенной потере воды вследствие высокой температуры тела, диареи, тахипноэ или повышенного потоотделения.

Новорожденные, находящиеся на искусственном вскармливании, обычно получают стандартные смеси, которые могут дополняться углеводами до суммарного их потребления 10–12 г/100 мл и жирами до суммарного потребления 5 г/100 мл, что способствует энергетической плотности примерно в 1 ккал/мл. Дозы заместительной терапии необходимо постепенно повышать до этого уровня. Также могут использоваться специальные диетические продукты для новорожденных с повышенным содержанием энергии, но такой метод является менее гибким и более дорогостоящим. Объем питания следует корректировать для достижения нормальной скорости роста – во многих случаях это означает увеличение объема питания в сравнении со здоровыми детьми. Твердую пищу следует вводить в соответствии с общими нормами – в возрасте 4–6 месяцев. Большинству новорожденных с МВ для удовлетворительного роста достаточно обычного вскармливания. Если рост ребенка недостаточный, показано увеличение содержания жиров с адекватной ферментной коррекцией.

2–5 лет: Рекомендуются диета с нормальным или повышенным содержанием жиров в зависимости от роста и нутритивного статуса. В прошлом пероральные добавки часто были не очень вкусными, однако в последних исследованиях показано, что некоторые новые добавки хорошо воспринимаются детьми этой возрастной группы. Для достижения максимальной комплаентности требуется найти компромисс между вкусовыми качествами, объемом и оптимальным составом добавок. Сегодня для детей данной возрастной группы доступны специфические коммерческие продукты.

5 лет: Могут использоваться стандартные добавки для взрослых. Выбор добавки часто определяется вкусовыми предпочтениями пациента и приемлемостью для продолжительного применения. Предпочтение следует отдавать формулам с высокой энергетической плотностью.

Добавки

Сегодня доступно множество типов пищевых добавок. Выбор определяется вкусовыми качествами, объемом и оптимальным составом. Для детей в возрасте 1–5 лет могут использоваться доступные специфические коммерческие продукты. Дети старше 5 лет и взрослые могут употреблять стандартные добавки для взрослых. Выбор добавки часто делается в соответствии с вкусовыми предпочтениями пациента – для достижения максимальной комплаентности. По возможности следует использовать формулы с высокой энергетической плотностью.

Пищевые добавки следует давать до или после еды или перед сном, контролируя сохранность аппетита для приема обычной пищи. В настоящее время статистически достоверных фактов, поддерживающих необходимость приема дополнительных диетических продуктов, нет [219]. Именно поэтому в Великобритании начато мультицентровое исследование по данному вопросу.

Зондовое кормление

Для зондового кормления может использоваться назогастральный зонд или гастростома. Метод определяется на основании предпочтений пациента. По возможности следует проводить зондовое кормление ночью для сохранения нормального режима питания в дневное время. У некоторых пациентов возможны проблемы в связи с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), который требует тщательного наблюдения перед составлением рекомендаций по кормлению. При верифицированном ГЭР может быть показана фундопликация Ниссена перед наложением гастростомы. Пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе показан мониторинг ночной гипергликемии и, при необходимости, назначение терапии инсулином. Обычно можно использовать высококалорийную неэлементарную формулу. При непереносимости такой формулы и в других, редких, случаях может быть эффективной элементарная формула или формула, содержащая среднецепочечные триглицериды (СЦТ). В связи с медленным потоком инфузии жиров для адекватного контроля всасывания обычно достаточно небольших доз ферментов перед и в середине приема пищи. При спонтанных ночных пробуждениях также можно назначать дополнительные ферменты.

Полное парентеральное питание

Оно обычно не рекомендуется для длительной терапии, но может быть полезным для кратковременной восстановительной терапии у новорожденных и детей после обширного (ЖКТ) хирургического вмешательства и в терапии тяжелых пациентов, ожидающих трансплантации. В ряде исследований показано улучшение нутритивного статуса на фоне заместительного парентерального питания [221, 222].

16. ТЕРАПИЯ ВЗРОСЛЫХ СО СНИЖЕННЫМ НУТРИТИВНЫМ СТАТУСОМ

Целью терапии недостаточности питания у взрослых является увеличение массы тела [21]. Исходно можно использовать нормальную высококалорийную диету с высоким содержанием жиров, но часто требуется введение пероральных пищевых добавок. Пероральные добавки должны быть достаточно вкусными и содержать большое количество калорий в небольшом объеме, предпочтительно с высоким содержанием жиров. Главным недостатком пероральных добавок является негативное влияние на аппетит, что потенциально может ограничивать максимальный уровень потребления калорий. Однако применение вкусных и высококалорийных пероральных добавок способствует общему повышению суточного поступления энергии. Если диетическое вмешательство, включая пероральные добавки, не позволяет увеличить массу тела, следует рассмотреть возможность более интенсивного вмешательства и альтернативных путей кормления, включая ночное кормление через назогастральный зонд, чрескожную сонографическую гастростому (ЧКСГ) или чрескожную эндоскопическую гастростому (ЧКЭГ). ЧКСГ – простая процедура, проводимая под местной анестезией опытным рентгенологом под ультразвуковым контролем [223] или гастроэнтерологом под флуороскопическим контролем. Энтеральное кормление обеспечивает возможность ночного питания и, следовательно, не вызывает нарушений аппетита в дневное время [224, 225]. Для зондового кормления можно использовать неэлементарную формулу при условии приема ферментов в начале и, предпочтительно, во время ночного кормления [226] (см. 15.1). Парентеральное кормление обычно не рекомендуется в связи с ограничением в объеме, иммобилизацией пациента и повышенным риском сепсиса [227]. Поэтому оно обычно ограничивается пациентами с утратой функции ЖКТ или больными с тяжелым дефицитом питания, ожидающими трансплантации.

Если перекармливание используется в качестве единственного метода коррекции нарушений питания у взрослых пациентов с МВ, удастся добиться увеличения общей массы тела, тогда как нежировая масса может оставаться без изменений [228]. Поскольку важной целью терапии является наращивание мышечной массы, показана комбинация нутритивной коррекции со специфичной стимуляцией роста мышечной ткани. Сочетанное применение нутритивной коррекции с программой физических упражнений может способствовать увеличению нежировой массы тела, максимальной вентиляционной емкости, поступления кислорода и максимальной переносимой нагрузки [229–231].

17. ВАЖНЫЕ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Вопрос 1. Страдают ли пациенты с МВ дефицитом питания и, если да, какое он оказывает влияние на прогрессирование заболевания и выживаемость?

Ответ 1. У многих пациентов с МВ показатели веса и/или роста ниже нормы. Недостаточность питания может сохраняться даже на фоне терапии и приводит к задержке прибавления в весе и росте, а также дефициту питания, связанному с прогрессированием заболевания и сокращением продолжительности жизни. Дефицит питания может быть причиной задержки пубертата и менархе у подростков с МВ. Нутритивный статус пациентов на протяжении последних лет стойко улучшается, что является одним из главных факторов увеличения продолжительности жизни в последние десятилетия. При условии эффективной терапии респираторных инфекций и воспаления, профилактика и ранняя терапия дефицита питания способствует улучшению роста и функции легких, а также повышает вероятность более благоприятного прогноза.

Вопрос 2. Как проявляется недостаточность питания при МВ и как мы ее измеряем?

Ответ 2. Недостаточность питания может проявляться недостаточной массой тела, субнормальным ростом или дефицитом одного или нескольких питательных веществ. Недостаточность массы тела определяется как отношение веса к росту ниже 90% в сравнении с соответствующими нормативными популяционными значениями или, для взрослых, как индекс массы тела менее 18,5 кг/м². У детей значения ИМТ следует интерпретировать на основании специфических в отношении пола перцентильных таблиц или Z-баллов. Баллы стандартных отклонений обеспечивают эквивалентную информацию и более удобны для статистических расчетов. При отсутствии нормативных значений особую роль приобретает проспективная оценка питания и роста. Данные о пубертатном статусе необходимы для адекватной оценки роста пациентов старше 10 лет. Оценки диеты, клинические и лабораторные измерения показателей нутритивного статуса следует проводить не реже одного раза в год. Очень важна проспективная оценка.

Вопрос 3. Каковы причины недостаточности питания при МВ?

Ответ 3. Недостаточность питания при МВ связана с целым рядом причин, включая нарушения всасывания, неадекватный состав диеты и повышенные энергетические потребности. У большинства пациентов нарушения переваривания и всасывания, особенно жиров и белков, развиваются рано и выражены в тяжелой степени. В большинстве случаев наиболее важным фактором является недостаточность функции поджелудочной железы с неадекватной секрецией ферментов и бикарбонатов; к другим факторам относится нарушение захвата в слизистую оболочку, нарушения моторики, заболевание печени и аномалии обмена желчных кислот, а также структуральные аномалии вследствие предшествующих хирургических вмешательств на кишечнике. Поступление энергии может быть недостаточным вследствие снижения аппетита, обусловленного хроническим заболеванием легких и желудочно-кишечного тракта, острой инфекцией и психосоциальными проблемами, сопряженными с аномальным пищевым поведением. Энергетические потребности повышаются вследствие хронической инфекции или воспаления, чрезмерной нагрузки на дыхание и, вероятно, вторичны по отношению к базисному генетическому дефекту.

Вопрос 4. Снижается ли содержание эссенциальных жирных кислот в плазме крови и тканях пациентов с МВ и каковы механизмы таких нарушений?

Ответ 4. У многих пациентов с МВ выявляются низкие плазменные и тканевые концентрации линолевой кислоты и омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, таких как эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота. Показатели концентраций омега-6 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, таких как арахидоновая кислота, варьируют в более широких пределах. Эти

изменения обусловлены многими физиологическими нарушениями и побочными эффектами и квалифицируются как дефицит эссенциальных жирных кислот. Предполагаемые механизмы разрушения полиненасыщенных жирных кислот включают мальабсорбцию жиров, недостаточность веса и негативный энергетический баланс с усиленной бета-оксидацией полиненасыщенных жирных кислот и повышенным уровнем пероксидативной деструкции полиненасыщенных жирных кислот вследствие ослабления антиоксидантного статуса и тяжелого оксидативного стресса. Более того, возможно нарушение процессов конверсии эссенциальных жирных кислот в длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, а также повышение обмена линолевой кислоты и высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов.

Вопрос 5. Существуют ли доказательства недостаточности витаминов?

Ответ 5. У пациентов с МВ часто выявляются низкие концентрации жирорастворимых витаминов. Биохимические признаки дефицита витаминов А, D, Е и К часто персистируют при отсутствии клинической симптоматики. Дефицит водорастворимых витаминов встречается редко.

Вопрос 6. Существуют ли доказательства недостаточности минералов и микроэлементов?

Ответ 6. МВ-пациенты характеризуются повышенным риском солевой недостаточности и метаболического алкалоза, особенно в периоды повышения температуры тела, жаркой погоды и физических нагрузок. У них может развиваться дефицит минералов и микроэлементов, включая хлориды, натрий, кальций, магний, цинк, железо и селен.

Вопрос 7. Каковы стратегии профилактики низкого нутритивного статуса?

Ответ 7. Рекомендуются ранняя диагностика МВ с помощью неонатального скрининга и раннее распознавание специфичных для МВ осложнений с назначением адекватной терапии, а также выявление несвязанных с МВ расстройств с назначением соответствующей терапии в специализированных центрах МВ, включая оптимальную терапию инфекции легких. Также рекомендуются частые и регулярные обследования пациентов с консультациями у диетолога. В аспекте питания в течение первого года жизни следует придерживаться рекомендаций ESPGAN, включая только грудное вскармливание в первые 4–6 месяцев жизни. При необходимости можно использовать стандартные смеси для кормления новорожденных. В случае недостаточности питания показано раннее вмешательство. Если обычная диета обеспечивает нормальное увеличение веса, ее можно продолжать. Никаких рекомендаций по ограничению жиров или повышению количества растительных волокон в питании не предусматривается. Необходимо тщательно оценивать поведенческие факторы, которые могут приводить к нарушениям комплаентности в лекарственной терапии и питанию во всех возрастных группах. Пациенты, получающие специальную диету (например, вегетарианскую), нуждаются в более пристальном наблюдении.

Вопрос 8. Влияет ли агрессивная терапия заболевания легких на нутритивный статус пациентов с МВ?

Ответ 8. Недостаточность питания, инфекции и нарушения иммунитета формируют порочный круг, в котором каждый из этих факторов может усугублять другие. Показано, что агрессивная терапия инфекции легких благоприятно влияет на нутритивный статус.

Вопрос 9. Влияет ли терапевтическая коррекция нутритивного статуса на заболевание легких?

Ответ 9. Показано, что терапия недостаточности питания замедляет снижение функции легких и, следовательно, способствует повышению выживаемости пациентов с МВ.

Вопрос 10. Как следует лечить недостаточность функции поджелудочной железы?

Ответ 10. Всем больным МВ с признаками мальабсорбции вследствие недостаточности функции поджелудочной железы показана терапия панкреатическими ферментами с применением стандартных препаратов. Особое внимание необходимо уделять другим состояниям в случаях стойкой мальабсорбции жиров, неудовлетворительного роста или веса на фоне адекватных доз панкреатических ферментов. Обобщенные рекомендации приведены в *таблицах 3 и 4*.

Вопрос 11. Каково значение фиброзной колонопатии (ФК)?

Ответ 11. Хотя патофизиология ФК пока неизвестна, прогрессивное повышение доз ферментов с целью преодоления персистирующих симптомов является главным фактором применения чрезмерно высоких доз, которые относятся к причинным факторам развития фиброзной колонопатии. Дозы ферментов свыше 10 000 МЕ липазы на 1 кг в сутки следует назначать с осторожностью и после исключения других причин мальабсорбции.

Вопрос 12. Влияет ли урсодезоксихолиевая кислота (УРСО) на нутритивный статус больных МВ со связанным с МВ заболеванием печени?

Ответ 12. УРСО может усиливать билиарную бикарбонатную секрецию и продукцию желчи. В некоторых исследованиях получены данные о благоприятном влиянии УРСО на биохимические показатели, отражающие заболевание печени, биодоступность липидов пищи и жирорастворимых витаминов, а также прибавку в весе, которые заслуживают дальнейшей оценки.

Вопрос 13. Какова роль стратегий терапевтической коррекции показателей эссенциальных жирных кислот у пациентов с МВ?

Ответ 13. Диетотерапия пациентов с МВ должна быть направлена на коррекцию аномально низких уровней эссенциальных жирных кислот и длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот. Необходимо обеспечить адекватное и сбалансированное поступление энергии, антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот, как омега-6, так и омега-3 серий. Препараты на основе рыбьего жира обладают противовоспалительным действием. Их влияние на функцию легких требует дополнительных исследований. Сходным образом благоприятные эффекты высоких доз ДГК при МВ у мышей требуют подтверждения у пациентов с МВ. Им необходимо потреблять омега-3 жирные кислоты в количествах, рекомендуемых для общей популяции.

Вопрос 14. Какие витамины необходимо назначать дополнительно, в каких дозах и лекарственных формах?

Ответ 14. В целом жирорастворимые витамины показаны пациентам с МВ. Рекомендуемые дозы приведены в *таблице 5*. Витамины следует назначать с питанием, содержащим жиры, и с одновременным приемом панкреатических ферментов. Дозы витаминов должны быть достаточно высокими для нормализации их концентраций в теле. Передозировка витаминов Е и К не связана с существенным риском, тогда как применение витаминов А и D требует осторожности.

Вопрос 15. Какие минералы и микроэлементы необходимо вводить дополнительно?

Ответ 15. Во время физических нагрузок, при высокой температуре окружающей среды и повышении температуры тела рекомендуется заместительная терапия натрием и хлоридами. При длительном лечении аминокликозидами пациенты с МВ могут нуждаться в заместительной терапии магнием. Показана коррекция дефицита железа и цинка с соответствующим контролем результатов.

Вопрос 16. Какое восстановительное питание показано ребенку с недостаточностью питания?

Ответ 16. В случаях недостаточности питания или потери в весе рекомендуется полная переоценка всех возможных факторов, влияющих на нутритивный статус. При показаниях к нутритивному вмешательству можно воспользоваться практическими рекомендациями. Первый подход предусматривает максимальную доставку энергии с помощью нормальных или высокоэнергетических продуктов. Рекомендации приведены в *таблице 1*. Пищевые добавки следует вводить между кормлениями или после приема пищи либо перед сном для сохранения нормального аппетита к обычной пище. Зондовое кормление может осуществляться через назогастральный зонд или гастростому, выбор метода определяется предпочтениями пациента. Зондовое кормление предпочтительнее проводить в ночное время, чтобы не нарушать прием пищи в дневное время. Полное парентеральное питание рекомендуется только в исключительных случаях по специальным показаниям.

Вопрос 17. Какое восстановительное питание показано взрослому с недостаточностью питания?

Ответ 17. Показания к дополнительному питанию с применением пероральных добавок или зондового кормления для взрослых такие же, как для детей старшего возраста и подростков. Необходим мониторинг нарушений толерантности к глюкозе. Следует учитывать психосоциальные аспекты, включая внешние характеристики. Восстановительное питание подростков и взрослых должно сочетаться с программой физических упражнений для повышения нежировой массы тела.

Вопрос 18. Следует ли использовать анаболические стероиды для восстановительного питания больных МВ с низким нутритивным статусом?

Ответ 18. Лишь у крайне ограниченного числа больных МВ показано, что мегестрола ацетат (прогестерон) может временно способствовать улучшению аппетита, увеличению массы тела с повышением нежировой ее части и улучшению функции легких. Недостатки такого метода включают риск развития диабета, замедления роста, подавления функции надпочечников, риск кардиомиопатии и поведенческих нарушений, в том числе депрессии. В связи с побочными эффектами и ограниченностью доступных данных не рекомендуется использовать анаболические препараты в рутинной клинической практике.

Вопрос 19. Какие исследования необходимы для получения дополнительных данных по оптимальному питанию при МВ?**Ответ 19.**

1. Исследования для оценки необходимости терапии антиоксидантами, особенно с изучением витаминов Е, С, бета-каротина и селена. Для этого следует использовать наблюдения за ОФВ₁ и обострениями инфекции. Такие исследования должны проводиться как контролируемые и рандомизированные, с участием достаточно большого числа пациентов.
2. Уточнение роли дефицита витамина К в развитии костного заболевания при МВ. Соответственно, необходимы длительные исследования добавок витамина К с измерением его статуса и минеральной плотности костей. Следует изучить связи между антибиотикотерапией, кишечной флорой и статусом витамина К. В целом требуют уточнения и изучения взаимодействия между медикаментами и пищевыми добавками.
3. Вопрос соотношения качества и количества в рамках дополнительного питания.
4. Расстройства пищевого и другого поведения – исследования классификации, профилактики, терапии и вмешательства.
5. COMPLAINTность к ферментной терапии.
6. Причины неудач в достижении адекватного уровня питания.
7. Оптимальные уровни различных питательных веществ.
8. Оценка стимуляторов аппетита.
9. Ценность новых прокинетических препаратов.
10. Польза специфической противовоспалительной терапии, например анти-TNF.
11. Роль лептинов при муковисцидозе.
12. Ценность высокоэнергетических пищевых добавок.
13. Идеальный пищевой состав для энтерального питания.
14. Ферментный режим для ночного кормления.
15. Замедление прогрессирования недостаточности функции поджелудочной железы.
16. Роль снижения кислотности в коррекции стеатореи.
17. Оптимальная профилактика и терапия остеопороза.

-
18. Подтверждение и оценка уменьшения окружности головы, развития головного мозга и статуса жирных кислот у новорожденных.
 19. Ранняя терапия при развитии СД. (На каком этапе следует назначать лечение?)
 20. Использование анаболических стероидов.
 21. Терапия с применением ДГК или рыбьего жира.
 22. Роль пробиотиков в питании и инфекции.
 23. Влияние непрерывной антибиотикотерапии, назначенной сразу после скрининга, на нутритивный статус.
 24. Оптимизация пероральных добавок.
 25. Исследования для расширения знаний о гомеостазе кальция, перекисном окислении липидов, а также роли дефицита селена и цинка у детей младшего возраста.
 26. Потенциальное влияние УРСО на нутритивный статус в подгруппах больных МВ с разной тяжестью заболевания и разными состояниями (это требует дальнейших исследований и уточнения характеристик).
 27. Влияние увеличения потребления специфических жирных кислот и групп жирных кислот, таких как длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты, с помощью пищевых добавок.
 28. Связь жирных кислот с иммунными функциями и неврологическим развитием.

18. ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Рекомендации по нутритивной терапии

В случае недостаточности питания или потери в весе рекомендуется полная переоценка всех потенциальных факторов, влияющих на нутритивный статус. При показаниях к нутритивному вмешательству можно использовать следующие рекомендации.

Перед назначением добавок следует увеличить плотность/оптимизировать питание.

	< 2 лет	2–18 лет	> 18 лет
Нормальный нутритивный статус Превентивное консультирование	Вес/рост 90–110%	Вес/рост 90–110%	ИМТ 18,5–25 или без потери веса в ближайшее время
Показано направление к диетологу Решение вопроса о назначении добавок	Недостаточность роста любой степени	Вес/рост 85–89%, или потеря в весе за период до 4–6 месяцев, или плато веса более 6 месяцев	ИМТ <18,5 или 5%-ная потеря в весе за период до 2 месяцев
Инвазивное нутритивное вмешательство	Недостаточность роста, несмотря на пероральные добавки	Попытка применения добавок и в результате: вес/рост < 85% или снижение веса более чем на 2 перцентиля	Попытка применения добавок и в результате: ИМТ <18,5 или потеря в весе за период до 2 месяцев > 5%

У пациентов всех возрастных групп следует уделять особое внимание в следующих случаях:

- 1) ростовой перцентиль < 0,4-го
- 2) рост/возраст < 90%

Таблица 2. Минимальные суточные нормы потребления натрия, хлоридов и калия у здоровых лиц

Возраст	Натрий, мг	Хлориды, мг	Калий, мг
< 1 года	120–200	180–300	500–700
> 1 года	225–500	350–750	1000–2000

Источник: National Research Council, 1989

При МВ следует прогнозировать повышенную потерю ионов с потом и стулом, а также использовать индивидуальный подход к назначению добавок

Таблица 3. Минимальное содержание ферментов в панкреатических препаратах

Название	Производитель	Липаза	Протеаза	Амилаза
Микросферы с защитной оболочкой				
Котазим	Thiemann			
10 000		10 000 Ph Eur u	375 Ph Eur u	6250 Ph Eur u
20 000		20 000 Ph Eur u	750 Ph Eur u	12 500 Ph Eur u
30 000		30 000 Ph Eur u	1125 Ph Eur u	18 750 Ph Eur u
40 000		40 000 Ph Eur u	1500 Ph Eur u	25 000 Ph Eur u
Нутризим^а GR	Merck	10 000 BP u	650 BP u	10 000 BP u
Панкреаза	Janssen-Cilag	5000 BP u	330 BP u	2900 BP u
Мини-микросферы с защитной оболочкой				
Креон	Solvay			
10 000		10 000 Ph Eur u	600 Ph Eur u	8000 Ph Eur u
25 000		25 000 Ph Eur u	1000 Ph Eur u	18 000 Ph Eur u
40 000		40 000 Ph Eur u	2000 Ph Eur u	30 000 Ph Eur u
Для детей		5000 Ph Eur u	200 Ph Eur u	3600 Ph Eur u
Микротаблетки с кишечной оболочкой				
Нутризим^а	Merck			
10		10 000 BP u	500 BP u	9000 BP u
22		22 000 BP u	1100 BP u	19 800 BP u
Панцитрат^а	Knoll			
10 000		25 000 Ph Eur u	1250 Ph Eur u	22 500 Ph Eur u
25 000		25 000 Ph Eur u	1250 Ph Eur u	22 500 Ph Eur u
Панкреаза HL^а	Janssen-Cilag	25 000 BP u	1250 BP u	22 500 BP u

Примечание: Для амилазы и липазы 1 BP единица = 1 Ph Eur единица; для протеазы не существует точного эквивалента между BP и Ph Eur единицами из-за использования различных методов анализа

^а Юдрагит-покрытые (Eudragit)

Таблица 4. Рекомендации по заместительной терапии панкреатическими ферментами при МВ

Новорожденные

- Применять препараты в форме микросфер или микротаблеток.
 - На каждые 120 мл питания по формуле или грудного молока стартовая доза составляет 1/4–1/3 капсулы стандартной активности препарата панкреатина (например, Креон 10 000 = 2500–3333 МЕ липазы или Панкреаза = 1666–2500 МЕ липазы). Эти дозы соответствуют примерно 400–800 МЕ липазы на 1 г пищевых жиров.
 - Смешать ферментные микросферы с небольшим количеством питания по формуле, или грудного молока, либо фруктового пюре и давать ложкой непосредственно перед кормлением.
 - Постепенно повышать дозу в соответствии с клиническими симптомами, видом стула и данными объективных измерений прибавки массы тела, роста и всасывания.
 - После введения в рацион твердой пищи индивидуально титровать дозу ферментов в соответствии с содержанием жира в пище. Для достижения максимального эффекта необходимы регулярные консультации диетолога.
 - Стремиться к тому, чтобы доза липазы была ниже 10 000 МЕ на 1 кг массы тела в сутки.
-

Дети более старшего возраста и взрослые

- Стартовая доза составляет 1 – 2 капсулы стандартной активности препарата панкреатина (например, Креон 10 000 = 10 000–20 000 МЕ липазы или Панкреаза = 5000 – 10 000 МЕ липазы) на основной прием пищи и половину капсулы/целую капсулу на дополнительный, содержащий жиры.
 - Некоторые педиатрические клиники продолжают использовать капсулы микросфер с высокими дозами (Креон 25 000) без каких-либо проблем.
 - Ферменты следует назначать в каждый прием пищи или добавок, содержащих жиры.
 - Дозу необходимо подбирать индивидуально, в начале терапии – с помощью диетолога. И корректировать в зависимости от количества потребляемых жиров. Рекомендуемые дозы варьируют от 500 до 4 000 МЕ липазы на 1 г жира.
 - Капсулы необходимо проглатывать целиком в как можно более раннем возрасте. Многие дети способны проглотить целую капсулу в 3–4 года, некоторые – намного раньше. Извлеченные из капсулы микросферы нельзя рассыпать на поверхность или смешивать со всем количеством пищи для данного кормления. Их рекомендуется смешать с небольшим количеством жидкости или пищи и незамедлительно принять из ложки одним глотком. Микросферы нельзя раздавливать или жевать.
 - Ферменты лучше принимать в начале или середине кормления. Мы рекомендуем принимать половину дозы в начале и вторую половину – в середине кормления.
 - Следует постепенно повышать дозу до установления контроля над симптомами, пока не появятся признаки нормализации всасывания.
 - Следует призывать пациентов и родителей к открытому обсуждению любых проблем с комплаентностью к терапии ферментами.
 - Пациентам на искусственном вскармливании рекомендуется принимать панкреатические ферменты до и после еды.
-

Источник: Littlewood JM, Wolfe SP. Control of malabsorption in cystic fibrosis. Paediatr Drugs 2000; 2:205–222.

Таблица 5. Рекомендации по заместительной витаминотерапии при МВ

Витамин	МВ-пациенты, требующие добавки витаминов	Доза
A	ЭПН	4000 – 10 000 МЕ*/сут
D	ЭПН, северные страны	400 – 2000 МЕ**/сут в зависимости от сывороточной концентрации
E	Все	25 – 400 МЕ***/сут
K	ЭПН, холестаза	От 1 мг/сут до 10 мг/нед
B ₁₂	Тест Шиллинга < 45% после резекции подвздошной кишки	100 мкг в месяц в/м
Другие водорастворимые	Не назначаются при нормальном содержании в пище	

ЭПН – экзокринная панкреатическая недостаточность

* Витамин А: $ME \times 0,3 = \text{мкг}$

** Витамин D : $ME / 40 = \text{мкг}$

*** Витамин E: *all-rac- α -tocopheryl acetate*: $ME = \text{мг}$; *RRR- α -tocopherol*: $ME / 1,49 = \text{мг}$

Потребность в витаминных добавках у пациентов с сохранной функцией поджелудочной железы оценивается индивидуально, в соответствии с показателями плазменных концентраций

19. Список литературы

1. Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes D (eds) *Cystic Fibrosis*. 2nd ed London: Arnold, 2000.
2. Santis G. Basic molecular biology. In: Hodson ME, Geddes D (eds) *Cystic Fibrosis*. 2nd ed London: Arnold, 2000.
3. Sheppard MN. The pathology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes D (eds) *Cystic Fibrosis*. 2nd ed London: Arnold, 2000.
4. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patient with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56(10):746–50.
5. Mearns MB. Grobch and Development. In: Eds Hodson ME, Norman AP, Batten JC. *Cystic Fibrosis*. Bailliere Tindall, London 1983:183–196.
6. Holliday KE, Allen JR, Waters DL, Gruca MA, Thompson SM, Gaskin KJ. Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991; 118:77–9.
7. Simmonds EJ, Wall CR, Wolfe SP, Littlewood JM. A review of infant feeding practices at a regional cystic fibrosis unit. *J Hum Nutr Diet* 1994;7:31–8.
8. Ghosal S, Taylor CJ, Pickering M, McGraw J, Beckles Willson N, Wales JKH. Disproportionate head growth retardation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;72:150–2.
9. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al. Nutritional benefits of screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;337:963–9.
10. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583–91.
11. Karlberg J, Kjellmer I, Kristiansson B. Linear growth in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:508–14.
12. Waters DL, Wilcken B, Irwig L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson JM, Brown J, Gaskin KJ. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999;80:F1–F7.
13. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 1998 Annual Data Report, Bethesda, Maryland, September 1999.
14. Hui-Chuan Lai, Kosorok MR, Sondel SA, Chen ST, FitzSimmons SC, Green CG, Shen G, Walker S, Farrell PM. Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: Evaluation of various criteria used to identify malnutrition. *J Pediatr* 1998;132:478–85.
15. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:25–9.
16. Morison S, Dodge JA, Cole TJ, et al. Height and weight in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;73:25–9.
17. Littlewood JM, Wolfe SP. Growth, development and nutrition. In: *Cystic Fibrosis*. ME Hodson, DM Geddes (eds), Arnold, London 2nd ed, 2000.
18. Weltman EA, Stern RC, Doershuk CF, Moir RN, Palmer K, Jaffe AC. Weigpocht and menstrual function in patients with eating disorders and cystic fibrosis. *Pediatrics* 1990;85:282–7.
19. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics* 1997;99:29–34.
20. Byard PJ. The adolescent growth spurt in cystic fibrosis. *Ann Hum Biol* 1994;21:229–40.
21. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The Consensus Committee. *Am J Clin Nutr* 1992;55:108–16.
22. Littlewood JM. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *J Roy Soc Med* 1992; 85 (Suppl 19):13–9.
23. Poustie VJ, Watling RM, Ashby D, Smyth RL. Is percentage ideal weight for height a reliable measure of nutritional status in children with cystic fibrosis. *The Netherlands Journal of Medicine* 1999;54:S3–S8.
24. Buckler JMH. *A Reference Manual of Growth and Development*. 1997 2nd Ed. Blackwell Science. Oxford.
25. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and the stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:1170–9.
26. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PRM, White EM, Preece MA. Cross-sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:17–24.
27. Van't Hof MA, Haschke F and the Euro-growth study group: Euro-Growth references for body mass index and weight for length. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31 Suppl 1:S48–S59.
28. Shin J, Corey M, Kalnins D, Pencharz P. A comparison of anthropomorphic standards for evaluation of CF patients. *Pediatr Pulmonol* 1997; Suppl 14:312.
29. International Obesity Task Force. Obesity; preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO consultation on obesity. Geneva. 3-5th June 1998. Geneva WHO 1998.
30. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child over weight and obesity worldwide: international survey. *Brit Med J* 2000;320:1240–3.
31. Johnston JL, Leong MS, Checkland EG, Zuberbuhler PC, Conger PR. Body fat assessed from body density and estimated from skinfold thickness in normal children and children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1362–6.
32. Newby MJ, Kiem NL, Brown DL. Body composition of adult cystic fibrosis patients and control subjects as determined by densitometry, bioelectrical impedance, total electrical body conductivity, skinfold measurements and deuterium oxide dilution. *Am J Clin Nutr* 1990;52:209–13.
33. Shepherd RW, Holt TL, Greer R, Cleghorn GJ, Thomas BJ. Total body potassium in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 200–5.
34. Greer R, Shepherd R, Cleghorn G, Bowling FG, Holt T. Evaluation of growth and changes in body composition following neonatal diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:52–8.
35. Azcue M, Fried M, Pencharz PB. Use of bioelectrical impedance analysis to measure total body water in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:440–5.
36. Slosman DO, Casez JP, Pichard C, Rochat T, Fery F, Rizzoli R, Moriba A, Donath A. Assessment of whole body composition with dual-energy x-ray absorptiometry. *Radiology* 1992;185:593–8.
37. Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral density in children and adults with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996;128:28–34.
38. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, Niven RM, Economou G, Horrocks AW, Freemont AJ, Mawer EB, Adams JE. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54:961–7.

-
39. Littlewood JM. Abdominal pain in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1995; 88 Suppl. 25:9–17.
 40. Mullins PE, Liecpcocri-Gallati S, Di Silvio L, Brook CG, Paes-Alves AF. Short stature in a patient with cystic fibrosis caused by a 6.7-kb human growth hormone deletion. *Hormone Research* 1991; 36:4–8.
 41. Shaw NJ, Fraser NC, Weller PH. Asthma treatment and grobech. *Arch Dis Child* 1997; 77:284–6.
 42. Littlewood JM. Value of comprehensive assessment and investigation in the management of cystic fibrosis. In: Escobar H, Basquero L, Suarez L: *Clinical ecology of cystic fibrosis*. Elsevier 1993:181–7.
 43. Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Williams C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990; 65:786–7.
 44. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120:533–40.
 45. Kristidis P, Bozon D, Corey M, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1178–84.
 46. Couper R, Corey M, Durie PR, et al. Longitudinal evaluation of serum trypsinogen measurement in pancreatic-insufficient and pancreatic sufficient patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;127:408–13.
 47. Balasubramanian K, Zentler-Monro P, Batten JC, et al. Increased intragastric acid-resistant activity and lipolysis in pancreatic steatorrhea due to cystic fibrosis. *Pancreas* 1992;7:305–10.
 48. Hoffman Rd, Isenberg JN, Powell GK. Carbohydrate malabsorption in normal in school age cystic fibrosis children. *Dig Dis Sci* 1987; 32:1071–4.
 49. Zentler-Munro PL. Pancreatic exocrine insufficiency and cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 1989; 5:706–10.
 50. Robinson PJ, Smith AL, Sly PD. Duodenal pH in cystic fibrosis and its relationship to fat malabsorption. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1299–1304.
 51. Zentler-Munro PL, Fitzpatrick JWF, Batten JC, et al. Effect of intraduodenal acidity on aqueous phase bile acid and lipid concentrations in pancreatic steatorrhea due to cystic fibrosis. *Gut* 1984; 25:500–7.
 52. Walters MP, Littlewood JM. Faecal bile acid and dietary residue excretion in cystic fibrosis: age group variations. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1998; 27:296–300.
 53. Roy CC, Weber AM, Morin CL, et al. Abnormal biliary composition in cystic fibrosis. Effect of pancreatic enzymes. *N Eng J Med* 1977; 292:1301–5.
 54. Sinaasappel M. Relationship between intestinal function and chloride secretion in patients with cystic fibrosis. *Netherlands J Med* 1992; 41:110–4.
 55. Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld CMA, et al. Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:127–34.
 56. Dalzell AM, Freestone NS, Billington D, et al. Small intestinal permeability and или o-caecal transit time in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990; 65; 585–8.
 57. Oppenheimer EH, Esterly JR. Pathology of cystic fibrosis. Review of the literature and comparison with 146 autopsied cases. *Perspect Pediatr Pathol* 1975; 2:241–78.
 58. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Fibrosing colonopathy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;127:681–4.
 59. Gilbert J, Kelleher J, Walters MP, et al. Markers for faecal fat estimation in monitoring steatorrhea in cystic fibrosis. *Gut* 1988; 29:1286–8.
 60. Bekers O, Postma C, Lombarts AJ. Determination of faecal fat by near-infrared spectroscopy. *Europ J Clin Chem & Clin Biochem* 1995; 33:83–6.
 61. Van de Kamer JH, Huinink H, ten B, et al. Rapid method for the determination of fat in faeces. *J Biol Chem* 1949;177:347–55.
 62. Walters MP, Kelleher J, Gilbert J, et al. Clinical monitoring of steatorrhea in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990; 63:99–102.
 63. Van der Neucker A, Pestel A, Tran TM, et al. Clinical use of acid steatocrit. *Acta Paediatrica* 1997; 86:466–9.
 64. Brown GA, Sule D, Williams J, et al. Faecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine pancreatic function. *Arch Dis Child* 1988; 63:785–9.
 65. Soldan W, Henker J, Sprossig C. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:53–5.
 66. Cade A, Walters MP, McGinley N, et al. Evaluation of fecal elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:172–6.
 67. Amarri S, Harding M, Coward WA, et al. 13 carbon mixed triglyceride breath test and pancreatic supplementation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997; 76:349–51.
 68. Kalivianakis M, Elstrodt J, Havinga R, Kuipers F, Stellaard F, Sauer PJJ, Vonk J, Verkade HJ. Validation in an animal model of the carbon 13-labeled mixed triglyceride breath test for the detection of intestinal fat malabsorption. *J Pediatr* 1999;135:444–50.
 69. Brown RC, Chalmers DM, Rowe VL, et al. Comparison of the diagnostic value of serum pancreatic isoamylase and immunoreactive trypsin measurement in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 1982; 35:547–9.
 70. Reilly JJ, Evans TJ, Wilkinson J, Paton JY. Adequacy of clinical formulae for estimation of energy requirements in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81:120–4.
 71. Thomson MA, Bucolo S, Quirk P, Shepherd RW. Measured versus predicted resting energy expenditure in infants: a need for reappraisal. *J Pediatr*. 1995; 126:21–7.
 72. Bell SC, Saunders MJ, Elborn JS, Shale DJ. Resting energy expenditure and oxygen cost of breathing in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51:126–31.
 73. Burdet L, Hugli O, Aubert JD, Schutz Y, Roulet M, Fitting JW. Effect of elective antibiotic therapy on resting energy expenditure and inflammation in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1999;158:711–6.
 74. Stallings VA, Fung EB, Hofley PM, Scanlin TF. Acute pulmonary exacerbation is not associated with increased energy expenditure in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;132:493–9.
 75. Steinkamp G, Drommer A, von der H. Resting energy expenditure before and after treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:685–9.
 76. Bell SC, Bowerman AM, Nixon LE, Macdonald IA, Elborn JS, Shale DJ. Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30:553–9.
 77. Wilmott RW, Frenzke M, Kociela V, Peng L. Plasma interleukin-1 alpha and beta, tumor necrosis factor-alpha, and lipopolysaccharide concentrations during pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:21–7.
 78. Amin N, Dozor AJ. Effects of administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease on resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:150–4.
 79. McCloskey M, Redmond AO, Pyper S, et al. Total energy expenditure in stable patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2001; 20(3): 235–41.
-

-
80. O'Rawe A, McIntosh I, Dodge JA, Brock DJ, Redmond AO, Ward R, Macpherson AJ. Increased energy expenditure in cystic fibrosis is associated with specific mutations. *Clin Sci.* 1992; 82:71–6.
 81. Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhao H, Scanlin TF, Stallings VA. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1996; 40:578–86.
 82. Thomson MA, Wilmott RW, Wainwright C, Masters B, Francis PJ, Shepherd RW. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 129:367–73.
 83. Fried MD, Durie PR, Tsui LC, Corey M, Levison H, Pencharz PB. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. *J Pediatr* 1991; 119:913–6.
 84. Tomezsko JL, Stallings VA, Kawchak DA, Goin JE, Diamond G, Scanlin TF. Energy expenditure and genotype of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1994; 35:451–60.
 85. Vaisman N, Levy LD, Pencharz PB, Tan YK, Soldin SJ, Canny GJ, Hahn E. Effect of salbutamol on resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987; 111:137–9.
 86. Morrison JM, O'Rawe A, McCracken KJ, Redmond AOB, Dodge JA. Energy intakes and losses in cystic fibrosis. *J Hum Nutr Diet* 1994; 7:39–46.
 87. Collins CE, O'Loughlin EV, Henry R. Discrepancies between males and females with cystic fibrosis in dietary intake and pancreatic enzyme use. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:258–62.
 88. Nasr SZ, Hurwitz ME, Brown RW, Elghoroury M, Rosen D. Treatment of anorexia and weight loss with megestrol acetate in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:244.
 89. Marcand V, Baker SS, Stark TJ, Baker RD. Randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial of megestrol acetate in malnourished children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:264–9.
 90. Eubanks V, Atchinson J, Arani R, Clancy JP, Sorcher EJ, Wooldridge N, Makris CM, Koppersmith N. Effects of megestrol acetate on energy intake, weight gain, body composition, and resting energy expenditure in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2000; Suppl. 20:A 518.
 91. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, et al. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2001; 139(5): 636–42.
 92. Colombo C, Crosignani A, Battezzati M. Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1999; 31:946–54.
 93. Linblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis *Hepatol* 1999; 30:1151–8.
 94. Sokol RJ, Durie PR for the Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:S1–S13.
 95. Ling SC, Amarri S, Slater C, Hollman AS, Preston T, Weaver LT. Liver disease does not affect lipolysis as measured with the ¹³C-mixed triacylglycerol breath test in children with cystic fibrosis. *J Pediatric Gastroenterol Nutri* 2000; 30:368–72.
 96. Cotting J, Lentze MJ, Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and long-standing cholestasis. *Gut* 1990; 31:918–21.
 97. Merli M, Bertasi S, Servi R, et al. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with или without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo controlled, crossболее trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19:198–203.
 98. Noble-Jamieson G, Barnes N, Jamieson N, Friend P, Calne R. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *J Roy Soc Med* 1996; 89 (Suppl. 27): 31–37.
 99. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66:612–16.
 100. Moran et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. A consensus conference report. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999; 45:61–73.
 101. Strandvik B, Bröbeggard M, Gilljam H, Carlstedt-Duke. Relation between defective regulation of arachidonic acid release and symptoms in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 143:1–4.
 102. Strandvik B. Relation between essential fatty acid metabolism and gastrointestinal symptoms in cystic fibrosis. *Acta Paediatr scand suppl* 1989; 363:58–65.
 103. Strandvik B, Gronowitz E, Enlund F, Martinsson T, Wahlstrom J. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139:650–5.
 104. Freedman SD, Katz MH, Parker EM, Laposata M, Urman MY, Alvarez JG. A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in *cftr* -/- mice. *PNAS* 1999; 96:13995–14000.
 105. Steinkamp G, Demmelmair H, Ruhl-Bagheri I, von der Hardt H, Koletzko B. Energy supplements rich in linoleic acid improve body weight and essential fatty acid status of cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:418–23.
 106. Korotkova M, Strandvik B. Essential fatty acid deficiency affects the fatty acid composition of the rat small intestinal and colonic mucosa differently. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1487(2-3): 319–25.
 107. Roulet M, Franscarolo P, Rappaz I, Pilet M. Essential fatty acid deficiency in well nourished young cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 1997; 156:952–6.
 108. Carlstedt-Duke J, Bronnegard M, Strandvik B. Pathological regulation of arachidonic acid release in cystic fibrosis: the putative basis defect. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(23): 9202–6.
 109. Lepage G, Paradis K, Lacaille F, Senechal L, Ronco N, Champagne J, Lenaerts C, Roy CC, Rasquin-Weber A. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 1997; 130:52–8.
 110. Lancellotti L, D'Orazio C, Mastella G, Mazzi G, Lippi U. Deficiency of vitamins E and A in cystic fibrosis is independent of pancreatic function and current enzyme and vitamin supplementation. *Eur J Pediatr* 1996; 155:281–5.
 111. Navarro J, Desquilbet N. Depressed vitamin A and Retinol binding protein in cystic fibrosis. Effects of zinc supplementation. *Am J Clin Nutr* 1998; 34:1439–40.
 112. Lindblad A, Diczfalusy U, Hultcrantz R, Thorell A, Strandvik B. Vitamin A concentration in the liver decreases with age in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastr Nutr* 1997; 24:264–70.
 113. Huet F, Semama D, Maingueneau C, Charavel A, Nivelon JL. Vitamin A deficiency and nocturnal vision in teenagers with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156:949–51.
 114. Brooks HL Jr, Driebe BEC Jr, Schemmer GG. Xerophthalmia and cystic fibrosis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(3): 354–7.
 115. Raybner RJ, Tyrrell JC, Hiller EJ, Marenah C, Neugebauer MA, Vernon SA, Brimlow G. Nigropod blindness and conjunctival xerosis caused by vitamin A deficiency in patients with cystic fibrosis. *Arch Child* 1989; 64(8):1151–6.
 116. Carr SB, Dinwiddie R. Annual review или continuous assessment? *J R Soc Med* 1996; 89 (suppl. 27) 3–7.
 117. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1999; 135:601–10.
-

-
118. Copenhaver D, Kneppers F, Schidlow D, Bee D, Isenburg JN, Barnett DR, Bowman BH. Serum concentrations of vitamin D-binding protein (group-specific component) in cystic fibrosis. *Hum Genet* 1981; 57:399–403.
 119. Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:80–4.
 120. Donovan DS Jr, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Schulman L, McGregor C, Cosman F, Lindsay RL, Shan E. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1892–9.
 121. Brown RK, Wyatt H, Price JF, Kelly FJ. Pulmonary dysfunction in cystic fibrosis is associated with oxidative stress. *Eur Respir J* 1996; 9:334–9.
 122. Winklhofer Roob BM, Shmerling DH, Schimek MG, Tuchschnid PE. Short-term changes in erythrocyte α -tocopherol content of vitamin E-deficient patients with cystic fibrosis. *AM J Clin Nutr* 1992; 55:100–3.
 123. Skopnik H, Kusenbach G, Bergt U, Friedrichs F, Stuhlsatz H, Dohmer H, Heimann G. Taurine supplementation in cystic fibrosis (CF): effect on vitamin E absorption kinetics. *Klin Pediatr* 1991; 203:28–32.
 124. Thomas PS, Bellamie M, Geddes D. Malabsorption of vitamin E in cystic fibrosis improved after ursodeoxycholic acid. *Lancet* 1995; 346:1230–1.
 125. Winklhofer Roob BM, van 't Hof MA, Shmerling DH. Long-term или al vitamin E supplementation in cystic fibrosis patients: RRR- α -tocopherol compared with all-rac-alpha-tocopheryl acetate preparations. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:722–8.
 126. Swann IL, Kendra JR. Anemia, vitamin E deficiency and failure to thrive in an infant. *Clin Lab Haematol* 1998; 20:61–3.
 127. Bye AME, Muller DPR, Wilson J, Wriggост VM, Mearns MB. Symptomatic vitamin E deficiency in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1985; 60:163–4.
 128. Vaisman N, Tabachnik E, Shahar E, Gilai A. Impaired brainstem auditory evoked potentials in patients with cystic fibrosis. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:59–64.
 129. De Schepper J, Hachimi Idrissi S, Dab I, Schmedding E. Nerve conduction in vitamin E deficient cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 1997; 156:251–2.
 130. De Vriese S, Robberecpost E, De Gussem J, Christophe A. FEV1 correlates with plasma vitamin E in young cystic fibrosis (CF) patients: an argument for early administration? *Netherlands J Med* 54:S61, A144.
 131. Durie PR. Vitamin K and the management of patients with cystic fibrosis. *Can Med Assoc J* 1994; 151:933–6.
 132. Weber P. Management of osteoporosis: is there a role for vitamin K? *Internat J Vit Nutr Res* 1997; 67:350–6.
 133. Rashid M, Durie P, Andrew M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Acta Pediatr* 1999; 70(3): 378–82.
 134. Beker LT, Ahrens RA, Fink RJ, O'Brien ME, Davidson KW, Sokoll LJ, Sadowski JA. Effect of vitamin K1 supplementation on vitamin K status in cystic fibrosis patients. *J Ped Gastr Nutr* 1997; 24:512–7.
 135. Wilson DS, Ahrens RA, Fink RJ, et al Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: Effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr* 2001; 138(6): 851–5.
 136. 132Gueant JL, Champigneulle B, Gaucher P, Nicolas JP. Malabsorption of vitamin B12 in pancreatic insufficiency of the adult and of the child. *Pancreas* 1990; 5:559–67.
 137. Winklhofer-Roob BM, Ellemunter H, Fruhwirth M, Schlegel-Hauete SE, Khoschsorur G, van 't Hof MA, Shmerling DH. Plasma vitamin C concentrations in patients with cystic fibrosis: evidence of association with lung inflammation. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(6):1858–66.
 138. Legris GJ, Dearborn D, Stern RC, Geiss CL, Hopfer U, Douglas JG, Doershuk, CF. Sodium space and intravascular volume: dietary sodium effects in Cystic Fibrosis and healthy adolescent subjects. *Pediatrics* 1998; 1:48–56.
 139. 135Laursen EM, Mølgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Müller J. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81:235–40.
 140. Salamoni F, Roulet M, Gudinchet, F, Pilet M, Thiebaud D, Burckhardt. Bone mineral content in cystic fibrosis patients: correlation with fat-free mass. *Arch Dis Child* 1996; 74:314–8.
 141. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW, Freemonf TJ. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 2000; 118(2): 434–9.
 142. Aris RM, Lester GE, Dingman S, Ontjes DA. Altered calcium homeostatis in adults with cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 1999; 10:102–8.
 143. Akbar A, Rees JH, Nyamugunduru G, English MW, Spencer DA, Weller PH. Aminoglycoside-associated hypomagnesaemia in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1999; 7:783–5.
 144. 146Zempky BEC, Rosenstein BJ, Carroll JA, Oski FA. Effect of pancreatic enzyme supplements in iron absorption. *AJDC* 1989; 143; 8:969–72.
 145. Krebs, NF, Sontag M, Accurso FJ, Hambidge KM. Low plasma zinc concentrations in young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 12:761–4.
 146. Easley D, Krebs N, Jefferson M, Miller L, Erskine J, Accurso F, Hambidge KM. Effect of pancreatic enzymes on zinc absorption in cystic fibrosis. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1998; 26:136–9.
 147. Percival SS, Bowser E, Wagner M. Reduced copper enzyme activities in blood cells of children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:633–8.
 148. Portal BC, Richard MJ, Faure HS, Hadjian AJ, Favier AE. Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:843–7.
 149. Winklhofer-Roob BM, Tiran B, Tuchschnid PE, van'T Hof MA, Shmerling DH. Effects of pancreatic enzyme preparations on erythrocyte glutathione peroxidase activities and plasma selenium concentrations in cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med* 1998; 25:242–9.
 150. Bougle D, Bureau F, Voirin J, Neuville D, Drosdowsky M, Duhamel JF. Plasma chromium concentrations in normal infants and cystic fibrosis patients. *Biol Trace Element Res* 1992; 32:53–5.
 151. Roum JH, Buhl R, McElvaney NG, Borok Z, Crystal RG. Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis. *J Appl Physiol* 1993; 75:2419–24.
 152. Linsdell P, Hanrahan JW. Glutathione permeability of CFTR. *Am J Physiol* 1998; 275 (1 Pt 1): C323–6.
 153. Lands LC, Grey V, Smoutans AA, Kramer VG, McKenna D. Lymphocyte glutathione levels in children with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116:201–5.
 154. Winklhofer-Roob BM, Schlegel-Haueter SE, Khoschsorur G, van 't Hof MA, Suter S, Shmerling DH. Enhanced resistance to oxidation of low density lipoproteins and decreased lipid peroxide formation during beta-carotene supplementation in cystic fibrosis. *Free Radic Biol Med* 1995; 18:849–59.
 155. Lepage G, Champagne J, Ronco N, et al. Supplementation with carotenoids corrects increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. *AmJ Clin Nutr* 1996; 65:87–93.
 156. Rust P, Eichler I, Renner S, Elmadaf I. Effects of long-term или al beta-carotene supplementation on lipid peroxidation in patients with cystic fibrosis. *Int J Vitam Nutr Res* 1998; 68(2): 83–7.
-

157. Winkhofer-Roob BM, Schlegel-Haueter SE, Khoschsorur G, van 't Hof MA, Suter S, Shmerling DH. Neutrophil elastase/alpha 1-proteinase inhibitor complex levels decrease in plasma of cystic fibrosis patients during long-term или al beta-carotene supplementation. *Pediatr Res* 1996; 40(1):130-4.
158. Collins CE, O'Loughlin EV, Henry RL. Fat gram target to achieve high energy intake in cystic fibrosis. *J Pediatr Child Health* 1997; 31:142-7.
159. Gavin J, Ellis J, Dewar AL, et al. Dietary fibre and the occurrence of gut symptoms in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997; 76:35-7.
160. Farrell P, Mischler EH, Sondel S et al. Predigested formula for infants with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 1987; 93:1353-6.
161. Ellis L, Kalnins D, Corey M, Brennan J, Pencharz P, Durie P. Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study. *J Pediatr* 1998; 132:270-6.
162. Hill SM, Phillips AD, Mearns M, Walker-Smith JA. Cows' milk sensitive enteropathy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1989; 64:1251-5.
163. Vic P, Ategbo S, Gottrand F, Launay V, Loeuille GA, Elian JC, Farriaux JP, Turck D. nutritional impact of antipseudomonas intravenous antibiotic courses in cystic fibrosis *Arch Dis Child* 1997; 76:437-40.
164. Reilly JJ, Ralston JM, Paton JY, Edwards CA, Weaver LT, Wilkinson J, Evans TJ. Energy balance during acute exacerbations in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1999; 13:804-9.
165. Burdet L, Huglo O, Aubert JD, Schutz Y, Roulet M, Fitting JW. Effect of elective antibiotic therapy on resting energy expenditure and inflammation in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1999; 158:71-6.
166. Doring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16:749-67.
167. Atkinson SN. A comparative study of enzyme activity acid resistance and dissolution characteristics of four enteric coated microsphere preparations of pancreatic. *Eur J Clin Res* 1991; 1:37-45.
168. Brady MS, Rickard KA, Yu PL, et al. Effectiveness and safety of small vs. large doses of enteric coated pancreatic enzymes in reducing steatorrhea in children with cystic fibrosis: a randomized prospective study. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10:79-85.
169. Beker LT, Fink RJ, Shamas FH, et al. Comparison of weight based dosages of enteric-coated microtablet enzyme preparations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19:191-7.
170. Sinaasappel M, Swart GR, Hoekstra JH, et al. Double blind, cross более study to prove the equivalence of Creon 10,000 minimicrospheres versus Creon 8000 microspheres in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; Suppl. 17: 358, P. 536.
171. Chazalette JP. A double blind placebo controlled trial of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat 25,000) in the treatment of impaired lipid digestion in patients with cystic fibrosis. *Drug Invest* 1993; 5:274-80.
172. Bowler IM, Wolfe SP, Owens HM, et al. A double blind lipase for lipase comparison of a high and standard pancreatic enzyme preparation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68:227-30.
173. Taylor CJ, McGaw J, Ghosal S et al. Evaluation of Creon 25,000 compared to standard lipase pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients. *Israel J Med Sci* 1996; 32: S220.
174. Durie PR, Kalnins D, Ellis L. Uses and abuses of enzyme therapy in cystic fibrosis. *J Roy Soc Med* 1998; 91 (Suppl. 34): 2-13.
175. Committee on Safety of Medicines. Report of the Pancreatic Enzymes Working Party. London. 1995.
176. Littlewood JM. Implications of the Committee on Safety of Medicines 10,000IU lipase/kg/day recommendation for use of pancreatic enzymes in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996;74:466-8.
177. Anthony H, Collins CE, Davidson G, Mews C, Robinson P, Shepherd R, Stapleton D. Pancreatic replacement therapy in cystic Fibrosis: Australian Guidelines. *J Paediatr Child Health* 1999; 35:125-9.
178. Littlewood JM. Update on intestinal strictures. *J Roy Soc Med* 1999; 92 (Suppl. 37): 41-9.
179. Rubinstein S, Moss R, Lewiston N. Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1986; 78:473-9.
180. Malfrout A, Dab I. New insights into gastrointestinal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow-up. *Arch Dis Child* 1991; 66:1339-45.
181. Heine RG, Button BM, Olinsky A, et al. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 месяцев with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78:44-8.
182. Ledson MJ, Tran J, Walshaw MJ. Prevalence and mechanism s of gastro-oesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients. *J Roy Soc Med* 1998; 91:7-9.
183. Lloyd-Still JD. Cystic Fibrosis, Crohn's disease, biliary abnormalities and cancer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:434-7.
184. Gross V, Schoelmerich J, Denzel K, et al. Relapsing pancreatitis as an initial manifestation of cystic fibrosis in young man with cystic fibrosis. *Int J Pancreatol* 1989; 4:221-8.
185. Colombo C, Battezzati PM, Strazzabosco M, et al. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. *Semin Liver Dis* 1998;18:227-35.
186. Chamrthy LM, Reinstein LJ, Schnapf B, et al. Desensitisation to pancreatic enzyme intolerance in a child with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1998;102:e13.
187. Gow R, Bradbear R, Francis P, et al. Comparative study of varying regimens to improve steatorrhea and creatorrhea in cystic fibrosis: effectiveness of an enteral coated preparation with and without antacids and cimetidine. *Lancet* 1981;11:1071-4.
188. Heijerman HG, Lamers CB, Dijkman JH, et al. Ranitidine compared with the dimethylprostaglandin E2 analogue enprostil as adjunct to pancreatic enzyme replacement in adult cystic fibrosis. *Scand J Gastreterol Supplement* 1990;178:26-31.
189. Heijerman RG, Lamers CB, Bakker W, et al. Improvement of fecal fat excretion after addition of omeprazole to pancreas in cystic fibrosis is related to residual exocrine function of the pancreas. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1-6.
190. Hendriks JJE, Wesseling GJ, et al. Lansoprazole therapy in young CF patients improved fat absorption, bone mineral content and hyperinflation. *Nether J Med* 1999; 54 Suppl: S68.
191. Smith LJ, Lacaille F, Lepage G, et al. Taurine decreases fecal fatty acid and sterol excretion in cystic fibrosis. A randomized double blind trial. *Am J Dis Child* 1991;145:1401-4.
192. Wiersbitzky S, Ballke EH, Wolf E, et al. Uric acid serum concentrations in CF children after pancreatic enzyme supplementation. *Paediatric und Grenzgebiete* 1989; 28:171-3.
193. Couper R, Licpoczman S, Cleghorn G et al. Serum immunoglobulin G directed against porcine trypsin in pancreatic insufficient cystic fibrosis patients receiving pancreatic enzyme supplements. *Pancreas* 1991; 6:558-63.
194. Lee J, Ip W, Durie P. Is fibrosing colonopathy an immune mediated disease? *Arch Dis Child* 1997; 77:66-70.
195. Lipkin GW, Vickers DW. Allergy in cystic fibrosis nurses to pancreatic extract. *Lancet* 1987; i:392.
196. Twarog FJ, Weinstein SF, Khaw K-T, et al. Hypersensitivity to pancreatic extracts in parents of patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 59:35-40.
197. Smyth RL, van Veltzen D, Smyth AR, et al. Strictures of the ascending colon in cystic fibrosis and high strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343:85-6.

-
198. Smyth RL, Ashby D, O'Hea U et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-controlled study. *Lancet* 1995; 346:1247–51.
 199. FitzSimmons SC, Burkhardt GA, Borowitz D, et al. High dose pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336:1283–9.
 200. Jones R, Franklin K, Spicer R, Berry J. Colonic strictures in children with cystic fibrosis on low strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1995; 346:1230.
 201. Ramsden WH, Moya EF, Littlewood JM. Colonic wall thickness, pancreatic enzyme dose and type of preparation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998;79:339–43.
 202. Powell CJ. Colonic toxicity from pancreatins: a contemporary safety issue. *Lancet* 1999; 353:911–5.
 203. Lloyd-Still JD, Beno DWA, Uhing MR et al. Pancreatic enzymes and fibrosing colonopathy. *Lancet* 1999; 354:251.
 204. Dodge JA. Colonic wall thickness and pancreatic enzymes in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81:97.
 205. van Egmond A, Kosorok MR, Kosciak R, Laxova A, Farrell PM. Effect of linoleic acid intake on growth of infants with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:5–52
 206. Mischler EH, Parrell SW, Farrell P M, Raynor WJ, Lemen RJ. Correction of linoleic acid deficiency in cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1986; 20 (1): 36–41.
 207. Strandvik B, Hultcrantz R. Liver function and morphology during long-term fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Liver* 1994;14:1–6.
 208. Sigstrom L, Strandvik B. Erythrocyte sodium-potassium transport in cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1992; 31:5–7.
 209. Keicher U, Koletzko B, Reinhardt D. Omega-3 fatty acids suppress the enhanced production of 5-lipoxygenase products from polymorph neutrophil granulocytes in cystic fibrosis. *European Journal of Clinical Investigation* 1995; 25:915–9.
 210. Kurlandsky, L. E. (1994) The absorption and effect of dietary supplementation with omega-3-fatty acids on serum leukotriene B4 in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1994;18:211.
 211. Lawrence R, Sorrell T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenetic role for leukotriene B4. *Lancet* 1993; 342:465–69.
 212. Katz DP, Manner T, Guida L, Askanazi J, Schlotzer E, Wiese S, Skeie B, Fürst P. The use of an intravenous fish oil emulsion enriched with omega-3-fatty acids in patients with CF. *Nutrition* 1996; 12:334–339.
 213. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, et al. Vitamin D status of women in the Geelong Osteoporosis Study: association with diet and casual exposure to sunlight. *Med J Aust* 2001;175(8): 401–5.
 214. Vieth R. Problems with direct 25-hydroxyvitamin D assays, and the target amount of vitamin D nutrition desirable for patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11(7): 553–5.
 215. Soltani-Frisk S, Gronowitz E, Andersson H, Strandvik B. Water-miscible tocopherol is not superior to fat-soluble preparation for vitamin E absorption in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2001; 90 (10): 1112–5.
 216. Steinkamp G, Hardt von der H. Improvement of nutritional status and lung function after long-term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:244–9.
 217. Walker SA, Gozal D. Pulmonary function correlates in the prediction of long-term weight gain in cystic fibrosis patients with gastrostomy tube feedings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:53–6.
 218. Stark LJ, Jelalian E, Mulvihill MM, Powers SW, Bowen AM, Spieth LE, Keating K, Evans S, Creveling S, Harwood I, et al. Eating in preschool children with cystic fibrosis and healthy peers: behavioral analysis. *Pediatrics* 1995; 95:210–5.
 219. Smyth R, Walters S или al calorie supplements for cystic fibrosis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library Issue 1, 2000 Oxford.*
 220. Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, Seifer R. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis. *J Pediatr* 1998; 132:486–92.
 221. Lester LA, Rothberg RM, Dawson G, et al. Supplemental parenteral nutrition in cystic fibrosis. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10(3): 289–95.
 222. Skeie B, Askanazi J, Rothkopf MM, et al. Improved exercise tolerance with long-term parenteral nutrition in cystic fibrosis. *Crit Care Med* 1987; 15(10): 960–2.
 223. Gebel M; Wagner S; Strassburg CP; Meier PN; Boozari B; Schneider A; Caselitz M; Westhoff-Bleck M; Manns. Percutaneous sonographic gastrostomy: method, indications, and problems. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:941–5.
 224. Williams SG, Ashworth F, McAlweenie A, Poole S, Hodson ME, Westaby D. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with cystic fibrosis. *Gut* 1999; 44:87–90.
 225. Rosenfeld M; Casey S; Pepe M; Ramsey BW. Nutritional effects of long-term gastrostomy feedings in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 1999; 99:191–4.
 226. Erskine JM, Lingard CD, Sontag MK, Accurso FJ. Enteral nutrition for patients with cystic fibrosis: comparison of a semi-elemental and nonelemental formula. *J Pediatr* 1998;132:265–9.
 227. Allen ED, Mick AB, Nicol J, McCoy KS. Prolonged parenteral nutrition for cystic fibrosis patients. *Nutr Clin Pract* 1995;10:73–9.
 228. Pencharz P, Hill R., Archibald E, Levy L, Newth C. Energy needs and nutritional rehabilitation in undernourished adolescents and young adult patients with CF. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3 Suppl. 1:147–53.
 229. Alison JA; Donnelly PM; Lennon M; Parker S; Torzillo P; Mellis C; Bye PT; The effect of a comprehensive, intensive inpatient treatment program on lung function and exercise capacity in patients with cystic fibrosis. *Phys Ther* 1994; 74:583–91.
 230. Heijerman HGM, Bakker W, Sterk PJ, Dijkman JH. Oxygen-assisted exercise training in adult cystic fibrosis with pulmonary limitation to exercise. *Int J Rehab Re* 1991; 14:101–15.
 231. Heijerman HGM. Chronic obstructive lung disease and respiratory muscle function: The role of nutrition and exercise training in cystic fibrosis. *Respir Med* 1993; 87 (suppl. B); 49–51.
-

