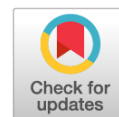


DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf636590>

Пероральное лечебное питание при муковисцидозе. Результаты научно-исследовательской работы

В.В. Зарубина¹, О.В. Высоколова¹, М.А. Мухина¹, Е.Е. Якушина¹, Т.Н. Кекеева¹,
И.П. Витковская^{2, 3}

¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия;

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Россия;

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Нутритивный статус пациентов с муковисцидозом влияет на выживаемость и поддержание функций всех органов, в частности лёгких. Повышенные потребности в белке и энергии у данной группы пациентов обуславливают необходимость назначения высококалорийных и высокобелковых специализированных продуктов лечебного питания (СПЛП).

Цель исследования — оценка переносимости, эффективности и безопасности применения СПЛП «Фрезубин Протеин»[®], представляющего собой белковый модуль.

Материалы и методы. Проанализированы данные 14 пациентов со смешанной формой муковисцидоза и недостаточностью питания в возрасте от 6 до 16 лет включительно. 5 пациентов получали СПЛП «Фрезубин Протеин»[®] в качестве монотерапии (группа 1), 4 пациента получали этот же продукт лечебного питания совместно с эмульсией среднецепочечных триглицеридов (группа 2), 5 пациентов получали сбалансированный по белкам, жирам и углеводам СПЛП (группа контроля). В качестве основного параметра эффективности исследуемых продуктов использовали динамику между перцентилем и Z-Scores ИМТ (индекс массы тела) в начале и в конце исследовательского периода (день 180±2), в качестве дополнительно параметра эффективности оценивали жировую и тощую массу тела с помощью калиперометрии.

Результаты. На фоне приёма СПЛП «Фрезубин Протеин»[®] как в виде монотерапии, так и совместно с эмульсией среднецепочечных триглицеридов у всех пациентов отмечено увеличение Z-Score и перцентиля ИМТ по сравнению с исходными данными, статистически значимых различий с группой контроля не выявлено ($p > 0,05$). Однако в группе 1 у 100% пациентов, по данным калиперометрии, отмечена положительная динамика в виде увеличения мышечной массы, которая была статистически значима ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (20%). В группе 2 увеличение мышечной массы наблюдалось у 75% пациентов ($p > 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что применение СПЛП, представляющих собой белковый модуль, помимо повышения ИМТ способствует увеличению мышечной массы у пациентов с муковисцидозом. Целесообразно рассмотреть новые подходы к терапии пациентов с муковисцидозом: включение в диету высокобелковых СПЛП для предотвращения потери мышечной массы, мониторинг состава тела с целью улучшения контроля за течением заболевания.

Ключевые слова: муковисцидоз; нутритивная поддержка; пероральные питательные смеси; недостаточность питания; сывороточный протеин.

Как цитировать:

Зарубина В.В., Высоколова О.В., Мухина М.А., Якушина Е.Е., Кекеева Т.Н., Витковская И.П. Пероральное лечебное питание при муковисцидозе. Результаты научно-исследовательской работы // Российский медицинский журнал. 2024. Т. 30, № 6. С. 604–615. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf636590>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf636590>

Oral nutritional supplements in patients with cystic fibrosis: research results

Vera V. Zarubina¹, Olga V. Vysokolova¹, Mariya A. Mukhina¹, Elena E. Yakushina¹,
Tatiana N. Kekeeva¹, Irina P. Vitkovskaya^{2, 3}

¹ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

² Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia;

³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The nutritional status of patients with cystic fibrosis significantly affects their survival and the function of all organs, particularly the lungs. Due to increased protein and energy needs, these patients often require high-calorie and high-protein oral nutritional supplements (ONS).

AIM: To assess the tolerability, efficacy, and safety of Fresubin Protein® powder, a protein module.

MATERIALS AND METHODS: The data of 14 patients with mixed form of cystic fibrosis and nutritional deficiencies, aged between 6 and 16 years, were analyzed. Five patients received Fresubin Protein® powder as monotherapy (Group 1), four patients received the same therapeutic food together with emulsion of medium-chain triglycerides (Group 2), and five patients received ONS balanced in protein, fat, and carbohydrates (control group). The dynamics between percentile and Z-Scores of body mass index (BMI) at the beginning and at the end of the study period (day 180±2) were used as the main efficacy parameter of the investigated food. Body fat and lean body mass were assessed by caliperometry as additional efficacy parameters.

RESULTS: All patients showed an increase in Z-Score and BMI percentile from baseline while taking Fresubin Protein® powder both as monotherapy and in combination with medium-chain triglyceride emulsion. There were no statistically significant differences from the control group ($p > 0.05$). However, Group 1 (100% of patients) demonstrated positive changes in muscle mass gain, as evidenced by caliperometry data, which was statistically significant ($p < 0.05$) compared with the control group (20%). In Group 2, muscle gain was observed in 75% of the patients ($p > 0.05$).

CONCLUSION: These findings suggest that protein-enriched ONS not only increase BMI but also contribute to muscle mass gain in patients with cystic fibrosis. New therapeutic approaches are needed, such as the inclusion of high-protein ONS in the diet to prevent muscle mass loss, along with the monitoring of body composition to improve control of disease progression.

Keywords: cystic fibrosis; nutritional support; oral nutritional supplements; malnutrition; whey protein.

To cite this article:

Zarubina VV, Vysokolova OV, Mukhina MA, Yakushina EE, Kekeeva TN, Vitkovskaya IP. Oral nutritional supplements in patients with cystic fibrosis: research results. *Russian Medicine*. 2024;30(6):604–615. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf636590>

ОБОСНОВАНИЕ

Муковисцидоз — наследственное заболевание с нарушением секреции экзокринных желёз, обусловленное патогенными вариантами в гене *CFTR*. Характеризуется хроническим и прогрессирующим течением, мультиорганным поражением, с вовлечением дыхательной, пищеварительной и репродуктивной систем [1–5].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы, приводящая к мальабсорбции белков, жиров, дефициту жирорастворимых витаминов, а также высокие энергетические затраты, связанные с одышкой, кашлем и течением хронического инфекционно-лёгочного процесса, способствуют развитию недостаточности питания у пациентов с муковисцидозом, которая в свою очередь способствует более быстрому прогрессированию заболевания и снижению качества жизни. В то же время оптимальный нутритивный статус у пациентов в данной группе ассоциирован с улучшением функции лёгких и увеличением выживаемости [1, 2, 6–9].

Больным муковисцидозом с момента установки диагноза рекомендуется повышенное потребление белка и энергии по сравнению с их здоровыми сверстниками [1, 2, 6, 8–12]. У детей старше года в Российской Федерации для коррекции недостаточности питания применяются в основном высококалорийные специализированные продукты лечебного питания (СПЛП), предназначенные в большей степени для поддержания достаточной энергетической ценности рациона. Однако стоит учитывать, что высокое потребление энергии и жиров может способствовать развитию избыточной массы тела и ожирения у пациентов с муковисцидозом, в том числе скрытого, когда при дефиците мышечной массы индекс массы тела (ИМТ) будет находиться в пределах референсных значений, что может негативно сказаться на клинических результатах пациентов. Ведь увеличение массы тела больных муковисцидозом не всегда ассоциируется с улучшением функции лёгких. Согласно имеющимся данным, пациенты с высокой тощей массой тела (костно-мышечная и висцеральная) имели более сохранную функцию лёгких, чем пациенты с высокой жировой массой тела [10, 12]. Ряд исследований также указывают на положительную корреляцию между усилением анаболизма и использованием белковых добавок у детей с муковисцидозом и задержкой роста [10, 11]. В связи с этим из-за повышенных потерь белка вследствие мальабсорбции и во время эпизодов катаболизма при лёгочных обострениях потребление белка у пациентов с муковисцидозом может быть увеличено на 50–100% по сравнению с возрастной нормой [1, 2, 6].

На данный момент, исходя из анализа состава продуктов лечебного питания, входящих в «Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов»¹, СПЛП «Фрезубин Протеин»® (ООО «Фрезениус Каби», Германия) является единственным

продуктом, представляющим собой белковый модуль, который предназначен в первую очередь для восполнения дефицита белка. Согласно данным литературы, в Российской Федерации не зафиксировано клинических исследований по оценке эффективности модульных белковых смесей у пациентов с муковисцидозом.

Цель исследования — оценка переносимости, эффективности и безопасности применения СПЛП «Фрезубин Протеин»®, представляющего собой белковый модуль, приготовленный из белка молочной сыворотки (растворимый порошок), у детей с муковисцидозом в сравнении с уже длительное время применяемыми сбалансированными по составу СПЛП, входящими в утверждённый Правительством Российской Федерации «Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование является открытым одноцентровым проспективным выборочным контролируемым рандомизированным.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты обоего пола в возрасте от 3 до 17 лет включительно;
- диагноз муковисцидоза, установленный в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями;
- ИМТ ниже 25-го перцентиля, Z-Scores ИМТ/возраст <–1;
- наличие подписанного информированного согласия родителей пациента или пациента от 14 до 17 лет.

Критерии исключения:

- нежелательные явления во время приёма специализированных смесей или отказ от их приёма;
- индивидуальная непереносимость компонентов исследуемого продукта;
- отказ родителя пациента или пациента от 14 до 17 лет от участия в клиническом исследовании;
- наличие любого клинически значимого отклонения лабораторного показателя или показателей жизненно важной функции, которое, по мнению врача-исследователя, препятствует безопасному участию пациента в исследовании и/или потенциально может влиять на его результаты;
- неспособность пациента/его родителей, по мнению исследователя, обеспечить соблюдение процедур протокола исследования;
- прекращение клинического исследования спонсором или регуляторными органами.

¹ Распоряжение Правительства РФ от 11 декабря 2023 г. № 3551-р «Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов». Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_464007/ Дата обращения: 03.09.2021.

Условия проведения

Клиническую апробацию проводили в амбулаторных условиях на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». В исследовании приняли участие пациенты с муковисцидозом, состоящие на диспансерном учёте в Медико-генетическом отделении ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».

Продолжительность исследования

Исследовательский период составил 180 дней и включал в себя 5 визитов к врачу-исследователю: 1-й (день 0); 2-й (день 45±2); 3-й (день 90±2); 4-й (день 135±2); 5-й (день 180±2). Во время всех визитов осуществляли сбор информации: жалобы, анамнез, оценка дневника

питания, оценка сопутствующей терапии, регистрация нежелательных явлений, физикальный осмотр с оценкой физического развития (измерение роста, веса, ИМТ). На 2-м визите дополнительно оценивали органолептические свойства СПЛП, на 1, 3, 5-м визитах выполняли оценку состава тела с помощью калиперометрии. Дизайн исследования представлен в табл. 1, на рис. 1.

Описание медицинского вмешательства

Перед началом исследования детям, подходящим под критерии включения, предлагали попробовать исследуемые продукты на вкус. Всем, кто посчитал исследуемые СПЛП приемлемыми для употребления, в дальнейшем было предложено пройти рандомизацию. Процедура рандомизации проводилась при помощи таблицы случайных чисел.

Таблица 1. Дизайн исследования

Table 1. Study design

Медицинские манипуляции Medical manipulations	1-й визит (день 0) Visit 1 (day 0)	2-й визит (день 45±2) Visit 2 (day 45±2)	3-й визит (день 90±2) Visit 3 (day 90±2)	4-й визит (день 135±2) Visit 4 (day 135±2)	5-й визит (день 180±2) Visit 5 (day 180±2)
Жалобы, анамнез Complaints, history	+	+	+	+	+
Оценка дневника питания Nutrition diary assessment	+	+	+	+	+
Оценка сопутствующей терапии Assessment of concomitant therapy	+	+	+	+	+
Регистрация нежелательных явлений Recording of adverse events	+	+	+	+	+
Физикальный осмотр с оценкой физического развития (рост, вес, индекс массы тела) Physical examination with assessment of physical development (height, weight, and body mass index)	+	+	+	+	+
Оценка органолептических свойств специализированных продуктов лечебного питания Assessment of organoleptic properties of oral nutritional supplements	–	+	–	–	–
Калиперометрия Caliperometry	+	–	+	–	+

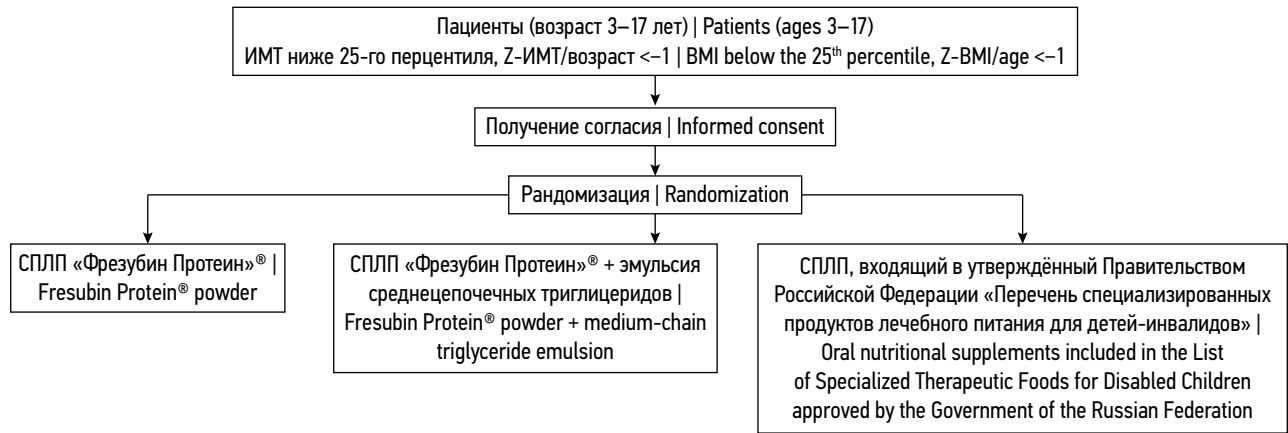


Рис. 1. Дизайн исследования: СПЛП — специализированные продукты лечебного питания, ИМТ — индекс массы тела.

Fig. 1. Study design: ONS — oral nutritional supplements; BMI — body mass index.

Всем участникам исследования было рекомендовано продолжить свой текущий режим питания, с ведением дневника питания, с подсчётом энергетической ценности рациона, белков, жиров, углеводов. Соотношение белков, жиров, углеводов в рационе участников исследования соответствовало возрастным нормам при муковисцидозе: увеличение потребления высококачественного белка до 20% и жиров до 35–40% суточного калоража. Разрешалось использовать СПЛП в любом виде, который предпочитал ребёнок (употреблять как самостоятельный продукт или добавлять в молочные каши, супы, напитки и т. д.). Объём дополнительного питания определяли, учитывая степень нутритивной недостаточности и аппетит. Суточный объём СПЛП разделяли на 2–3 равномерных приёма. Помимо нутритивной поддержки все пациенты получали назначенное ранее базисное лечение (патогенетическую, антибактериальную, ферментозаместительную, необходимую симптоматическую терапию, кинезиотерапию).

Основной исход исследования

В качестве основного параметра эффективности исследуемых продуктов использовали динамику между перцентилем ИМТ и Z-Scores ИМТ во время 1-го (день 0) и 5-го визита (день 180±2) относительно исходного показателя.

Основным критерием безопасности являлась сравнительная частота возникновения и развития нежелательных явлений.

Дополнительные исходы исследования

Вторичной точкой эффективности считали динамику между такими изучаемыми показателями калиперометрии, как кожно-жировая складка над трицепсом (КЖСТ) и окружность мышц плеча (ОМП) во время 1-го (день 0) и 5-го визита (день 180±2) относительно исходного показателя.

Таблица 2. Общая характеристика групп
Table 2. General characteristics of the groups

Исследуемая группа Study group	n	Медиана возраста, лет Median age (years)	Пациенты женского пола, % Female patients (%)	Пациенты мужского пола, % Male patients (%)
Группа 1 — больные муковисцидозом, получающие специализированный продукт лечебного питания «Фрезубин Протеин»® Group 1: patients with cystic fibrosis receiving Fresubin Protein® powder	5	13	60	40
Группа 2 — больные муковисцидозом, получающие специализированный продукт лечебного питания «Фрезубин Протеин»® + эмульсию среднецепочечных триглицеридов Group 2: patients with cystic fibrosis receiving Fresubin Protein® powder + medium-chain triglyceride emulsion	4	12,5	25	75
Группа контроля — больные муковисцидозом, получающие сбалансированный по составу специализированный продукт лечебного питания Control group: patients with cystic fibrosis receiving a balanced oral nutritional supplement	5	10	40	60

Анализ в подгруппах

В клиническую апробацию были включены пациенты обоего пола с диагнозом «муковисцидоз» и недостаточностью питания, соответствующие критериям включения. В общей сложности скрининг был проведён для 14 пациентов в возрасте от 6 до 16 лет включительно, которых разделили на 3 группы (табл. 2):

- исследуемая группа 1 (n=5) — дети с муковисцидозом, получающие СПЛП «Фрезубин Протеин»®;
- исследуемая группа 2 (n=4) — дети с муковисцидозом, получающие СПЛП «Фрезубин Протеин»® совместно с эмульсией среднецепочечных триглицеридов;
- группа контроля (n=5) — дети с муковисцидозом, получающие сбалансированный по составу СПЛП, входящий в утверждённый Правительством Российской Федерации «Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов».

Сравнительная характеристика СПЛП представлена в табл. 3.

Методы регистрации исходов

Показатели массы тела и роста оценивали с помощью компьютерной программы Auxology v. 1.0 b17® (Pfizer, 2003). При выявлении показателей Z-Score по ИМТ от –1,0 до –1,9 диагностировали лёгкую недостаточность питания, при Z-Score от –2,0 до –2,9 диагностировали умеренную недостаточность питания, при Z-Score <–3,0 диагностировали тяжёлую недостаточность питания [13, 14].

Жировую и тощую (безжировую) массу тела оценивали с помощью калиперометрии (измерение КЖСТ, мм); измерения окружности плеча (ОП, см), ОМП (см) по следующей формуле: ОМП=ОП–0,314×КЖСТ. Измерения толщины кожных складок проводили в положении стоя в стандартной точке: над трицепсом плеча, посередине

Таблица 3. Сравнительная характеристика специализированных продуктов лечебного питания
Table 3. Comparative characteristics of oral nutritional supplements

Специализированный продукт лечебного питания Oral nutritional supplement	Фрезубин Протеин® Fresubin Protein®	Сбалансированный специализированный продукт лечебного питания (группа контроля) Balanced oral nutritional supplement (control group)	Эмульсия среднецепочечных триглицеридов Medium-chain triglyceride emulsion
Тип смеси Type of supplement	Модульная смесь, содержит только белок. Используется для дополнения рациона искусственного или обычного лечебного питания Modular formula containing only protein. It is used to supplement artificial or regular therapeutic diets	Стандартная сбалансированная смесь. Может использоваться для дополнения рациона или обычного лечебного питания либо являться единственным источником питания Standardized, balanced formula that can be used to supplement dietary intake or regular therapeutic feeding, or as a sole source of nutrition	Модульная смесь, содержит только жиры (среднецепочечные триглицериды). Используется для дополнения рациона искусственного или обычного лечебного питания Modular formula containing only fats (medium-chain triglycerides). It is used to supplement artificial or regular therapeutic diets
Форма выпуска Presentation	Сухая, масса 300 г Dry, 300 g	Сухая, масса 322 г Dry, 322 g	Жидкая, 250 мл Liquid, 250 ml
Белок Protein			
Профиль белка Protein profile	Молочная сыворотка Milk whey	Казеин Casein	
Жиры, г в 100 г или 100 мл Fats, g in 100 g or 100 ml	1	18,2	47,1
Углеводы, г в 100 г или 100 мл Carbohydrates, g in 100 g or 100 ml	≤1	56,6	—
Энергетическая ценность, г в 100 г или 100 мл Energy, g in 100 g or 100 ml	360	463	450

между акромиальным и локтевым отростками при опущенной и расслабленной руке. Измерения осуществляли на правой и левой руке с помощью электронного цифрового калипера КЭЦ-100-1-И-Д (Тулиновский приборостроительный завод «ТВЕС», Россия).

Вкусовые качества продуктов оценивали по 5-балльной системе (отлично — 5, хорошо — 4, нейтрально — 3, не нравится — 2, категорически не нравится — 1), если ребёнок не может сформулировать ответ — по системе «ест–не ест».

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Microsoft Office Excel. Применяли методы описательной статистики с основными критериями: среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум, определение доверительных интервалов 95, 99, 99,9%. Для сравнения связанных выборок в одной группе использовали критерий Уилкоксона. Сравнение межгрупповых различий выполнено с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Полученные результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные и дополнительные результаты исследования

Результаты исследования представлены в табл. 4–6.
В группе 1 в начале исследуемого периода минимальное значение Z-Score ИМТ составило –1,98; максимальное значение Z-Score ИМТ –1,02; минимальный перцентиль ИМТ 2,37; максимальный перцентиль ИМТ 15,45. Минимальная толщина КЖСТ –6,0 мм, минимальная ОМП 13,6 см, максимальная толщина КЖСТ 12,0 мм, максимальная ОМП 19,20 см. В конце исследуемого периода минимальное значение Z-Score ИМТ составило –1,06; максимальное значение Z-Score ИМТ 0,39; минимальный перцентиль ИМТ 14,45; максимальный перцентиль ИМТ 65,16. Минимальная толщина КЖСТ 6,0 мм, минимальная ОМП 14,40 см, максимальная толщина КЖСТ 10,0 мм, максимальная ОМП 22,10 см. На начало исследуемого периода у всех пациентов значение ИМТ было ниже 25-го перцентиля (100%). Медиана перцентиля ИМТ составляла –9,55;

Таблица 4. Результаты исследования в группе 1

Table 4. Results of scientific research in Group 1

Пациент Patient	Возраст, лет Age (years)	Z-Score индекса массы тела Body mass index Z-Score	Центиль Centile	Кожно-жировая складка над трицепсом, мм Triceps skinfold (mm)	Окружность плеча, см Arm muscle circumference (cm)	Окружность мышц плеча, см Arm muscle circumference (cm)
<i>1-й визит (день 0) 1st visit (day 0)</i>						
1	13	-1,02	15,45	12	23	19,2
3	14	-1,25	10,64	10	21	17,86
4	9	-1,31	9,55	8	19	16,48
5	7	-1,86	3,19	6	15,5	13,6
6	16	-1,98	2,37	7	21	18,8
Медиана Median		-1,31	9,55	8	21	17,86
Среднее значение Mean		-1,48	8,24	8,6	19,9	17,18
Стандартное отклонение Standard deviation		0,41	5,46	2,40	2,83	2,26
Минимум Minimum		-1,98	2,37	6	15,5	13,6
Максимум Maximum		-1,02	15,45	12	23	19,2
<i>5-й визит (день 180±2) 5th visit (day 180±2)</i>						
1	13	0,39	65,16	10	25	21,8
3	14	-1,05	14,75	8	22	19,4
4	9	-0,96	16,8	9	20	17,17
5	7	-1,06	14,45	8	17	14,4
6	16	-1,02	15	6	24	22,1
Медиана Median		-1,02	15	8	22	19,4
Среднее значение Mean		-0,74	25,232	8,2	21,6	18,97
Стандартное отклонение Standard deviation		0,63	22,33	1,48	3,2	3,24
Минимум Minimum		-1,06	14,45	6	17	14,4
Максимум Maximum		0,39	65,16	10	25	22,1

медиана Z-Score ИМТ составляла -1,31. На конец исследуемого периода у 1 пациента с муковисцидозом (20%) значение ИМТ было выше 25-го перцентиля. Медиана перцентиля ИМТ составила -15,0; медиана Z-Score ИМТ составила -1,02. Медиана толщины КЖСТ в начале исследуемого периода составила 8 мм, в конце исследуемого периода — 8 мм. Медиана ОМП в начале исследуемого периода составила 17,86 см, в конце исследуемого периода — 19,40 см.

В группе 2 в начале исследуемого периода минимальное значение Z-Score ИМТ составило -1,90; максимальное значение Z-Score ИМТ -1,0; минимальный перцентиль ИМТ 2,90; максимальный перцентиль ИМТ 15,82. Минимальная толщина КЖСТ 5,0 мм, минимальная ОМП 14,43 см, максимальная толщина КЖСТ 12,0 мм, максимальная ОМП 20,11 см. В конце исследуемого периода минимальное значение Z-Score ИМТ составило -1,79; максимальное значение Z-Score ИМТ -0,75; минимальный перцентиль ИМТ

3,68; максимальный перцентиль ИМТ 22,52. Минимальная толщина КЖСТ 5,0 мм, минимальная ОМП 14,43 см, максимальная толщина КЖСТ 14,0 мм, максимальная ОМП 21,80 см. На начало исследуемого периода у всех пациентов значение ИМТ было ниже 25-го перцентиля (100%). Медиана перцентиля ИМТ составляла -4,26; медиана Z-Score ИМТ составляла -1,74. На конец исследуемого периода у всех пациентов (100%) значение ИМТ осталось ниже 25-го перцентиля. Медиана перцентиля ИМТ составила -7,09; медиана Z-Score ИМТ составила -1,47. Медиана КЖСТ в начале исследуемого периода составила 6,50 мм, в конце исследуемого периода — 6,0 мм. Медиана ОМП в начале исследуемого периода составила 17,91 см, в конце исследуемого периода — 19,25 см.

В группе контроля в начале исследуемого периода минимальное значение Z-Score ИМТ составило -2,28; максимальное значение Z-Score ИМТ -1,12; минимальный перцентиль ИМТ 1,13; максимальный перцентиль

Таблица 5. Результаты исследования в группе 2
Table 5. Results of scientific research in Group 2

Номер пациента Patient number	Возраст, лет Age (years)	Z-Score индекса массы тела Body mass index Z-Score	Центиль Centile	Кожно-жировая складка над трицепсом, мм Triceps skinfold (mm)	Окружность плеча, см Arm muscle circumference (cm)	Окружность мышц плеча, см Arm muscle circumference (cm)
1-й визит (день 0) 1 st visit (day 0)						
2	12	-1,6	5,48	7	19,8	17,6
12	15	-1	15,82	6	22	20,11
13	9	-1,88	3,04	5	16	14,43
14	13	-1,9	2,9	12	22	18,23
Медиана Median		-1,74	4,26	6,5	20,9	17,91
Среднее значение Mean		-1,59	6,81	7,5	19,95	17,59
Стандартное отклонение Standard deviation		0,80	6,11	4,3	9,25	8,12
Минимум Minimum		-1,9	2,9	5	16	14,43
Максимум Maximum		-1	15,82	12	22	20,11
Максимум Maximum		-1,02	15,45	12	23	19,2
5-й визит (день 180±2) 5 th visit (day 180±2)						
2	12	-1,51	6,5	5	21	19,4
12	15	-0,75	22,52	7	24	21,8
13	9	-1,79	3,68	5	16	14,43
14	13	-1,43	7,69	14	23,5	19,1
Медиана Median		-1,47	7,09	6	22,25	19,25
Среднее значение Mean		-1,37	10,09	7,75	21,12	18,68
Стандартное отклонение Standard deviation		0,72	8,59	5,0	9,96	8,77
Минимум Minimum		-1,79	3,68	5	16	14,43
Максимум Maximum		-0,75	22,52	14	24	21,8
Максимум Maximum		0,39	65,16	10	25	22,1

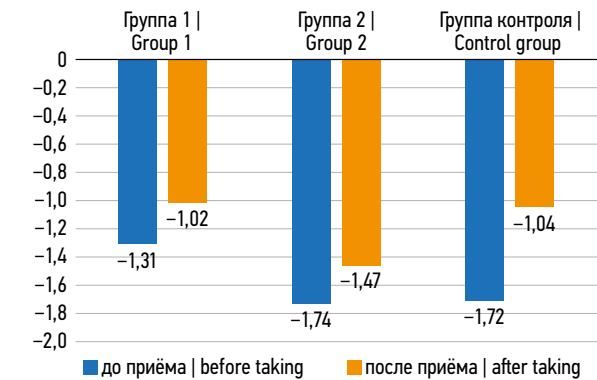


Рис. 2. Динамика индекса массы тела (Z-Score, медиана).
Fig. 2. Dynamics of body mass index (Z-Score, median).

ИМТ 13,23. Минимальная толщина КЖСТ -4,0 мм, минимальная ОМП 14,43 см, максимальная толщина КЖСТ 10,0 мм, максимальная ОМП 16,26 см. В конце исследуемого периода минимальное значение Z-Score ИМТ составило -2,46; максимальное значение Z-Score ИМТ -0,83;

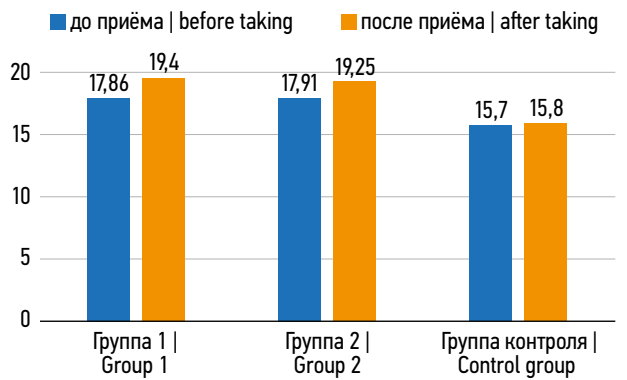


Рис. 3. Динамика окружности мышц плеча, см (медиана).
Fig. 3. Dynamics of shoulder muscle circumference, cm (median).

минимальный перцентиль ИМТ 1,0; максимальный перцентиль ИМТ 20,39. Минимальная толщина КЖСТ 5,0 мм, минимальная ОМП 14,43 см, максимальная толщина КЖСТ 12,0 мм, максимальная ОМП 16,23 см. На начало исследуемого периода у всех пациентов значение ИМТ было

Таблица 6. Результаты исследования в группе контроля
Table 6. Results of scientific research in control group

Номер пациента Patient number	Возраст, лет Age (years)	Z-Score индекса массы тела Body mass index Z-Score	Центиль Centile	Кожно-жировая складка над трицепсом, мм Triceps skinfold (mm)	Окружность плеча, см Arm muscle circumference (cm)	Окружность мышц плеча, см Arm muscle circumference (cm)
1-й визит (день 0) 1 st visit (day 0)						
8	10	−1,52	6,5	10	19,4	16,26
9	10	−1,72	4,32	9	18,5	15,67
10	6	−2,28	1,13	5	16	14,43
11	6	−2,21	1,35	4	17	15,7
7	11	−1,12	13,23	5	17,8	16,23
Медиана Median		−1,72	4,32	5	17,8	15,7
Среднее значение Mean		−1,77	5,3	6,6	17,74	15,65
Стандартное отклонение Standard deviation		0,48	4,95	2,7	1,31	0,74
Минимум Minimum		−2,28	1,13	4	16	14,43
Максимум Maximum		−1,12	13,23	10	19,4	16,26
5-й визит (день 180±2) 5 th visit (day 180±2)						
8	10	−1,04	14,96	12	20	16,23
9	10	−0,99	16,05	12	20	16,23
10	6	−2,46	1	5	16	14,43
11	6	−0,83	20,39	6	17	15,1
7	11	−1,13	12,86	7	18	15,8
Медиана Median		−1,04	14,96	7	18	15,8
Среднее значение Mean		−1,29	13,052	8,4	18,2	15,558
Стандартное отклонение Standard deviation		0,66	7,27	3,36	1,78	0,78
Минимум Minimum		−2,46	1	5	16	14,43
Максимум Maximum		−0,83	20,39	12	20	16,23

Таблица 7. Динамика нутритивного статуса
Table 7. Dynamics of nutritional status

Степень тяжести недостаточности питания Severity of malnutrition	Z-Score	Группа 1, n/% Group 1 (n/%)		Группа 2, n/% Group 2 (n/%)		Группа контроля, n/% Control group (n/%)	
		До приёма СПЛП Before taking ONS	После приёма СПЛП After taking ONS	До приёма СПЛП Before taking ONS	После приёма СПЛП After taking ONS	До приёма СПЛП Before taking ONS	После приёма СПЛП After taking ONS
Лёгкая Mild	От −1 до −1,9	5/100	3/60	5/100	3/75	3/60	2/40
Умеренная Moderate	От −2 до −2,9	—	—	—	—	2/40	1/20
Тяжёлая Severe	<−3	—	—	—	—	—	—
Отсутствует None	±1	—	2/40	—	1/25	—	2/40

Примечание. СПЛП — специализированный продукт лечебного питания.
Note. ONS — oral nutritional supplement.

Таблица 8. Сравнительный анализ (динамика между 1-м и 5-м визитами, t-критерий Вилкоксона)
Table 8. Comparative analysis (dynamics between visits 1 and 5, Wilcoxon t-test)

Группы	Z-Score индекса массы тела Body mass index Z-Score	Окружность мышц плеча Arm muscle circumference	Кожно-жировая складка над трицепсом Triceps skinfold
Внутри группы 1 Within group 1	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Внутри группы 2 Within group 2	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Внутри группы контроля Within control group	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

Таблица 9. Сравнительный анализ (динамика между 1-м и 5-м визитами, U-критерий)
Table 9. Comparative analysis (dynamics between visits 1 and 5, U-criterion)

Визиты	Группа 1 Group 1	Группа контроля Control group	Группа 2 Group 2	Группа контроля Control group	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
Z-Score индекса массы тела Body mass index Z-Score						
1		$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$
5		$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$
Окружность мышц плеча Arm muscle circumference						
5		$p < 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$

ниже 25-го перцентиля (100%). Медиана перцентиля ИМТ составила $-4,32$; медиана Z-Score ИМТ составила $-1,72$. На конец исследуемого периода у всех пациентов (100%) значение ИМТ осталось ниже 25-го перцентиля. Медиана перцентиля ИМТ составила $-14,96$; медиана Z-Score ИМТ составила $-1,04$. Медиана толщины КЖСТ в начале исследуемого периода составила 5 мм, в конце исследуемого периода — 7 мм. Медиана ОМП в начале исследуемого периода составила 15,70 см, в конце исследуемого периода — 15,80 см.

Динамика показателей нутритивного статуса на фоне использования СПЛП представлена в табл. 7 и на рис. 2.

Динамика ОМП отображена на рис. 3. Данные сравнительного анализа представлены в табл. 8, 9.

Нежелательные явления

В данной работе не зафиксировано нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На фоне приёма СПЛП «Фрезубин Протеин»® как в виде монотерапии, так и совместно с эмульсией среднецепочечных триглицеридов у всех пациентов отмечено увеличение Z-Score и перцентиля ИМТ по сравнению с исходными данными, статистически значимых различий с группой контроля не обнаружено ($p > 0,05$). Однако в группе 1, по данным калиперометрии, показана положительная динамика, выражающаяся в увеличении ОМП (100%), которая была статистически значима ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (20%). В группе 2 увеличение ОМП наблюдалось у 75% пациентов ($p > 0,05$).

Кроме того, все пациенты высоко оценили органолептические свойства СПЛП «Фрезубин Протеин»® — средняя оценка составила 5,0 балла по пятибалльной шкале. Средняя оценка органолептических свойств СПЛП, представляющего собой эмульсию среднецепочечных триглицеридов, составила 3,0 балла; сбалансированного по составу СПЛП — 3,8 балла.

Обсуждение основного результата исследования

Принимая во внимание обзор литературных данных, на начало проведения нашего исследования в Российской Федерации не зафиксировано длительных рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности применения СПЛП у пациентов с муковисцидозом. В проведённой нами научно-исследовательской работе показаны первые данные использования СПЛП, представляющего собой белковый модуль, у больных муковисцидозом в Российской Федерации. Аналогичных исследований длительностью 180 дней, согласно данным литературы, не описано.

Результаты нашей работы свидетельствуют, что применение СПЛП, представляющих собой белковый модуль, помимо увеличения ИМТ способствует увеличению мышечной массы у пациентов с муковисцидозом. В связи с этим стоит рассмотреть новые подходы к терапии больных муковисцидозом: включение в диету высокобелковых СПЛП для предотвращения потери мышечной массы, мониторинг состава тела с целью улучшения контроля течения заболевания.

На данный момент, согласно анализу соотношения концентрации белка в продуктах лечебного питания, которые входят в «Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов», СПЛП «Фрезубин Протеин»® является самым концентриро-

ванным по белку, что делает его наиболее клинико-экономически обоснованным продуктом лечебного питания для пациентов, нуждающихся в повышенном потреблении белка [5].

Ограничения исследования

Ограничивающим фактором в данной научно-исследовательской работе, который мог повлиять на статистические данные, является небольшой размер выборки ввиду редкой встречаемости муковисцидоза (относится к орфанным болезням), а также ограниченного количества пациентов, подходящих под критерии включения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение СПЛП, представляющих собой белковый модуль, помимо увеличения ИМТ способствует увеличению мышечной массы у пациентов с муковисцидозом, что может улучшить контроль над течением заболевания и качество жизни пациентов в данной группе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация осуществлены при поддержке ООО «Фрезениус Каби» (Россия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское Респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. В: Рубрикатор клинических рекомендаций [интернет]. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2 Дата обращения 03.09.2021.
2. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». 2-е изд. 2018 / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капанова. Москва: Компания БОРГЕС, 2018. 356 с.
3. Муковисцидоз. 2-е изд., переработанное и дополненное / под ред. Н.И. Капанова, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2021.
4. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере групп пациентов Московского региона // Медицинский совет 2017. № 18. С. 124–128. EDN: ZQTKQN doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128
5. Витковская И.П., Абрамов С.И., Зеленова О.В. Клинико-экономическое обоснование включения энтеральных смесей в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов с диагнозом муковисцидоз // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023. № 1. С. 435–449. EDN: MILLZZ doi: 10.24412/2312-2935-2023-1-435-449
6. Turck D., Braegger C.P., Colombo C., et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: В.В. Зарубина — анализ полученных данных, написание статьи; Т.Н. Кекеева, И.П. Витковская — научное редактирование статьи; М.А. Мухина, Е.Е. Якушина, О.В. Высоколова — консультация пациентов, получение данных для анализа.

Этическое утверждение. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (№ 179-1 от 15.12.2022).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by the Fresenius Kabi LLC (Russia).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors confirm compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. The largest contribution is distributed as follows: V.V. Zarubina — analysis of the obtained data, writing the article; T.N. Kekeeva, I.P. Vitkovskaya — scientific editing of the article; M.A. Mukhina, E.E. Yakushina, O.V. Vysokolova — patient consultation, obtaining data for analysis.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Morozov Children's Municipal Clinical Hospital (No. 179-1 by 15.12.2022).

adults with cystic fibrosis // Clin Nutr. 2016. Vol. 35. P. 557–77. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004

7. Li L., Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy // Dig Liver Dis. 2014. Vol. 46. P. 865–874. doi: 10.1016/j.dld.2014.06.011

8. Calella P., Valerio G., Brodie M., et al. Cystic fibrosis, body composition and health outcomes: a systematic review // Nutrition. 2018. Vol. 55–56. P. 131–139. doi: 10.1016/j.nut.2018.03.052

9. Culhane S., George C., Pearo B., Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review // Nutr Clin Pract. 2013. Vol. 28, N. 6. P. 676–683. doi: 10.1177/0884533613507086

10. Engelen M.P., Com G., Deutz N.E. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014. Vol. 17, N. 6. P. 515–520. doi: 10.1097/MCO.0000000000000100

11. Geukens V.G., Oudshoorn J.H., Taminiau J.A., et al. Short-term protein intake and stimulation of protein synthesis in stunted children with cystic fibrosis // Am J Clin Nutr. 2005. Vol. 81, N. 3. P. 605–610. doi: 10.1093/ajcn/81.3.605

12. Stephenson A.L., Mannik L.A., Walsh S., et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study // Am J Clin Nutr. 2013. Vol. 97, N. 4. P. 872–877. doi: 10.3945/ajcn.112.051409

13. Waterlow J.C. Protein-energy malnutrition, 2nd edition. London: Edward Arnold, 1992. ISBN-10: 0340600608, ISBN-13: 978-0340600603

14. WHO Guideline: Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization, 2013.

REFERENCES

1. Union of Paediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists, Russian Respiratory Society, Russian Transplant Society, Association of Children's Doctors of the Moscow Region. Cystic fibrosis (cystic fibrosis): clinical recommendations. In: *Rubric clinical guidelines* [Internet]. Ministry of Health of the Russian Federation; 2021 [cited 03 Sep 2021]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2 (In Russ.)
2. Kondratieva EI, Kashirskaya NYu, Kapranov NI, editors. *National consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy"*. 2nd ed. Moscow: Boroges Company; 2018, 356 p. (In Russ.)
3. Kapranov NI, Kashirskaya NY, Kondratieva EI, editors. *Cystic fibrosis. Edition 2nd, revised and supplemented*. Moscow: MEDPRACTICA-M; 2021. (In Russ.)
4. Sherman VD, Kondratieva EI, Voronkova AY, et al. Influence of neonatal screening for cystic fibrosis by the example of patients of the Moscow region. *Medical Council*. 2017;(18):124–128. EDN: ZQTKQN doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128
5. Vitkovskaya IP, Abramov SI, Zelenova OV. Clinical and economic justification for the inclusion of new enteral mixtures in the list of specialized products therapeutic nutrition for disabled children diagnosed with cystic fibrosis. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki*. 2023;(1):435–449. EDN: MILLZZ doi: 10.24412/2312-2935-2023-1-435-449
6. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35:557–77. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004
7. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis*. 2014;46:865–874. doi: 10.1016/j.dld.2014.06.011
8. Calella P, Valerio G, Brodrie M, et al. Cystic fibrosis, body composition and health outcomes: a systematic review. *Nutrition*. 2018;55–56:131–139. doi: 10.1016/j.nut.2018.03.052
9. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(6):676–683. doi: 10.1177/0884533613507086
10. Engelen MP, Com G, Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(6):515–520. doi: 10.1097/MCO.000000000000100
11. Geukers VG, Oudshoorn JH, Taminiau JA, et al. Short-term protein intake and stimulation of protein synthesis in stunted children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(3):605–610. doi: 10.1093/ajcn/81.3.605
12. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):872–877. doi: 10.3945/ajcn.112.051409
13. Waterlow JC. *Protein-energy malnutrition, 2nd edition*. London: Edward Arnold, 1992. 407 p. ISBN-10: 0340600608, ISBN-13: 978-0340600603
14. WHO. *Guideline: Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children*. Geneva: World Health Organization; 2013.

ОБ АВТОРАХ

* Зарубина Вера Владимировна;

адрес: Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9;
ORCID: 0000-0002-9724-7653;
eLibrary SPIN: 5364-9263;
e-mail: vv.zarubina@gmail.com

Высоколова Ольга Владимировна;

ORCID: 0000-0003-4155-2226;
eLibrary SPIN: 1632-7821;
e-mail: opopova@morozdgb.ru

Мухина Мария Алексеевна;

ORCID: 0000-0002-8329-386X;
eLibrary SPIN: 8391-1228;
e-mail: mariemuch@yandex.ru

Якушина Елена Евгеньевна;

ORCID: 0000-0001-7090-0395;
eLibrary SPIN: 2942-1154;
e-mail: e.e.yakushina@gmail.com

Кекеева Татьяна Николаевна;

ORCID: 0000-0002-4986-5748;
eLibrary SPIN: 5818-1395;
e-mail: kekeeva.genetic@gmail.com

Витковская Ирина Петровна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-0740-1558;
eLibrary SPIN: 2970-0361;
e-mail: vip-dzm@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Vera V. Zarubina, MD;

address: 1/9, 4th Dobryninskij lane, 119049 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-9724-7653;
eLibrary SPIN: 5364-9263;
e-mail: vv.zarubina@gmail.com

Olga V. Vysokolova, MD;

ORCID: 0000-0003-4155-2226;
eLibrary SPIN: 1632-7821;
e-mail: opopova@morozdgb.ru

Mariya A. Mukhina, MD;

ORCID: 0000-0002-8329-386X;
eLibrary SPIN: 8391-1228;
e-mail: mariemuch@yandex.ru

Elena E. Yakushina, MD;

ORCID: 0000-0001-7090-0395;
eLibrary SPIN: 2942-1154;
e-mail: e.e.yakushina@gmail.com

Tatiana N. Kekeeva, MD;

ORCID: 0000-0002-4986-5748;
eLibrary SPIN: 5818-1395;
e-mail: kekeeva.genetic@gmail.com

Irina P. Vitkovskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-0740-1558;
eLibrary SPIN: 2970-0361;
e-mail: vip-dzm@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author