

Нутритивный статус у больных муковисцидозом: возможности коррекции

Н.А. КРЫЛОВА, Е.Л. АМЕЛИНА, С.А. КРАСОВСКИЙ

ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Главным фактором риска смерти при муковисцидозе (МВ) является прогрессирующее поражение легких, однако низкий нутритивный статус (НС) остается важной и недооцененной проблемой при ведении таких больных. Состояние питания больного МВ нарушается из-за многих факторов: хроническая мальабсорбция, недостаточность поджелудочной железы, хроническое воспаление, рецидивирующая легочная инфекция — все они приводят к увеличению энергетических затрат на фоне сниженного потребления питательных веществ. Состояние питания при МВ играет важную роль в поддержании легочной функции. Пациенты с более высокими показателями НС имеют большую продолжительность жизни. По данным Российского Национального регистра, пациенты с МВ — и дети, и взрослые имеют низкие показатели НС. В статье обсуждаются различные варианты нутритивной поддержки, а также их влияние на показатели функции легких.

Ключевые слова: муковисцидоз, нутритивный статус, функция легких.

Nutritional status in patients with cystic fibrosis: Possibilities of correction

N.A. KRYLOVA, E.L. AMELINA, S.A. KRASOVSKY

Pulmonology Research Institute, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

The major risk factor for death in cystic fibrosis (CF) is a progressive lung injury; however, low nutritional status (NS) remains an important and underestimated problem in the management of these patients. The NS of a patient with CF is impaired by many factors, such as chronic malabsorption, pancreatic failure, chronic inflammation, and recurrent pulmonary infection — they all lead to higher energy demand in the presence of lower intake of nutrients. The NS of those with CF plays an important role in maintaining lung function. The patients with higher NS have longer life expectancies. According to the Russian National Registry, both pediatric and adult patients with CF have shorter life expectancies. The article discusses various nutritional support regimens and their impact on lung function parameters.

Keywords: cystic fibrosis, nutritional status, lung function.

ЕОО — энергия основного обмена
ИМТ — индекс массы тела
МВ — муковисцидоз
НП — нутритивная поддержка
НС — нутритивный статус

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПЖ — поджелудочная железа
СТТГ — стандартный тест на толерантность к глюкозе
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

Муковисцидоз (МВ) — наиболее распространенное летальное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Примерно 1 из 25 европейцев является гетерозиготным носителем гена заболевания [1], частота клинически выраженного заболевания в России в среднем составляет 1 случай на 9 тыс. живых новорожденных [2].

Причиной МВ служат мутации в одном гене 7-й хромосомы, который кодирует МВ-регулятор трансмембранной проводимости, что приводит к нарушению эпителиального транспорта воды и ионов в респираторной, гепатобилиарной и репродуктивной системах, а также в желудочно-кишечном тракте и потовых железах. У большинства пациентов с МВ имеется недостаточность функции поджелудочной железы, что приводит к мальабсорбции пищевого жира.

Дефицит массы тела является частым симптомом МВ. Состояние питания играет важную роль в поддержании

функции легких [3–14]. Прогноз заболевания также в значительной мере зависит от показателей респираторной функции и массоростовых характеристик больных [3–5, 8, 10, 11, 13, 15]. Поэтому контроль и коррекция нутритивного статуса — НС (применение лечебного питания) является стандартом лечения больных МВ.

До середины 80-х годов прошлого века больным МВ рекомендовали диету с ограничением жиров в связи с риском мальдигестии. Канадские исследователи одни из первых применили при МВ диету, богатую жирами на фоне приема синтетических ферментов поджелудочной железы (ПЖ), что привело к улучшению состояния питания и увеличило продолжительность жизни пациентов [5]. В 1992 г. в консенсусах по питанию при МВ (США, Канада) коррекция НС признана неотъемлемой частью междисциплинарного подхода к заболеванию [5]. В настоящее время нет оснований считать дефицит массы тела и/или задержку роста неизбежными симптомами МВ. Согласно

Сведения об авторах:

Крылова Наталья Анатольевна — н.с. лаб. муковисцидоза

Красовский Станислав Александрович — к.м.н., с.н.с. лаб. муковисцидоза

Контактная информация:

Амелина Елена Львовна — к.м.н., зав. лаб. муковисцидоза; e-mail: eamelina@mail.ru

данным регистров США, Канады, Великобритании, Австралии в течение последних десятилетий неуклонно ухудшаются НС, функция легких и увеличивается продолжительность жизни при МВ. Но, несмотря на улучшение этих показателей, адекватность и сбалансированность питания при МВ остается серьезной проблемой. Согласно данным 2010 г. в Европейских странах целевых значений НС достигают только 50% детей и взрослых с МВ [12]. Аналогичные тенденции прослеживаются и в США, где средний перцентиль индекса массы тела (ИМТ) для детей с МВ увеличился с 41 кг/м² в 2001 г. до 51,3 кг/м² в 2011 г., а средние показатели ИМТ взрослых пациентов с МВ выросли с 21,2 до 22,1 кг/м². Тем не менее у 25% детского населения с МВ масса тела была ниже 10-го перцентиля и у 22% взрослых имелся дефицит массы тела (данные консенсуса США от 2005 г. [12]).

Средний ИМТ у пациентов с МВ в России (по данным регистра Российской Федерации 2012–2014 гг.) у женщин 18,6 кг/м², у мужчин 19,1 кг/м²; у 48,9% пациентов ИМТ > 18,5 кг/м²; только 16% взрослых пациентов в Российской Федерации имеют ИМТ более 22 кг/м².

Параметры адекватности питания при МВ. Для детей с МВ питание считается достаточным, если рост соответствует возрастным нормативам для детского населения без МВ (необходимо учитывать рост родителей). Для взрослых критерием является ИМТ. Однако только ИМТ не может в полной мере определить состояние питания. Engelen с соавт. выразили обеспокоенность по поводу роста распространенности избыточной массы тела, т.е. увеличение процентного содержания жировой массы тела не обязательно коррелирует с улучшением функции легких; пациент с повышенным содержанием жировой массы, но сниженным количеством мышечной массы тела имеет неблагоприятный прогноз. Таким образом, критериями достаточного питания у взрослых пациентов с МВ следует считать целевой ИМТ и процентное содержание мышечной массы тела.

Причины недостаточности питания при МВ. Сочетание высокой потребности в энергии, повышенных энергозатрат и недостаточного потребления питательных веществ приводит к ухудшению показателей НС у пациентов с МВ. Потери энергии происходят из-за мальабсорбции жира при экзокринной недостаточности ПЖ. Отмечается дополнительное увеличение энергетических потерь при анорексии, гастроэзофагеальном рефлюксе, рвоте, воспалении кишечника, избыточном росте патогенной микрофлоры в тонкой кишке, снижении секреции бикарбоната, инсулина, нарушении функции печени. Обострение хронического воспаления в легких повышает энергозатраты покоя (ЕОО — энергия основного обмена), которые возвращаются к исходным показателям только через несколько недель после лечения. При объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 85% показатели ЕОО не отличаются от контрольных [6]. При использовании бронходилататоров отмечается повышение ЕОО на 10% в течение 1-го часа после ингаляции [15]. Изначально пациенты могут адаптироваться к увеличению энергозатрат покоя за счет снижения физической активности. Однако аэробные физические нагрузки — неотъемлемая часть терапии МВ и как следствие суточный расход энергии будет увеличиваться. В. Zemel и соавт. [3] показали, что у детей с МВ увеличиваются показатели ЕОО при снижении

функции легких. С возрастом отмечается увеличение показателей ЕОО у детей с МВ по сравнению с группой контроля. Повышение ЕОО можно считать предиктором ухудшения показателей НС. Повышение показателей ЕОО коррелирует со степенью экзокринной недостаточности ПЖ [12]. Поддержание стойкого энергетического баланса необходимо для нормального развития детей и сохранения достаточного количества жировой и мышечной массы у взрослых.

Недоедание снижает функцию дыхательных мышц, толерантность к физическим нагрузкам и приводит к иммунологическим нарушениям, усугубляется инсулинорезистентность, нарушается фосфорно-кальциевый обмен; ухудшаются показатели функции легких, снижаются качество и продолжительность жизни [6]. Таким образом, учитывая неблагоприятные последствия недоедания у детей и взрослых с МВ, необходимо раннее и агрессивное вмешательство в питание, начиная с первых лет на протяжении всей жизни больного.

Программы, в которых основное внимание уделено более высокой энергетической ценности пищевого рациона и более агрессивному управлению питанием при МВ, оказываются более эффективными [7].

В Стенфордском центре МВ (Калифорния) состояние питания оценивается при каждом визите пациента к врачу. На каждом приеме измеряют массу тела и рост, ежегодно определяют состав тела, проводят денситометрию, стандартный тест на толерантность к глюкозе (СТТГ), биохимический анализ крови. На основании полученных данных формируют группу риска нарушения НС. Пациентам из группы риска проводят дополнительную нутритивную поддержку (НП). В течение 3 дней оценивают количество жира в кале, что дает информацию в отношении употребления и всасывания жира; проводятся диагностика гастроэзофагеального рефлюкса (при необходимости назначаются антисекреторные препараты), коррекция дозы панкреатических ферментов; диагностика ассоциированного МВ сахарного диабета, оценка ЕОО путем непрямой калориметрии, расчет суточного расхода энергии. Диету назначают исходя из индивидуальных потребностей пациентов в основных питательных веществах, при этом особое внимание уделяют повышенной квоте жира. В качестве дополнительного лечебного питания назначают пероральные пищевые добавки и ночное кормление через зонд. Отмечено, что пациенты зачастую пероральными пищевыми добавками заменяют продукты обычного питания, что не увеличивает суточное потребление энергии. При этом ночное питание через зонд (гастростомы) снижает потребление энергии за счет обычной пищи только на 20% и приводит к значительному увеличению общего суточного потребления энергии. Пациенты, которые не улучшают свои показатели НС только на диетологических рекомендациях и пероральных пищевых добавках, являются кандидатами для постановки гастростомы — 3–5% от всех пациентов с МВ в Калифорнии (около 590 человек) [4].

Исследователи из Великобритании [7] проводили ретроспективный анализ 94 пищевых дневников пациентов с МВ. Оценивали влияние диетологических рекомендаций, применения пероральных пищевых добавок и энтерального питания через зонд на потребление белка и энергии. В результате в 72% случаев только диетологическая консультация не позволила достичь рекомендован-

ных норм. Среди пациентов, применяющих пероральные пищевые добавки или получающих дополнительно зондовое питание в течение ночи, потребление белка и энергии было достоверно выше, в некоторых случаях даже превышало рекомендованные нормы.

Исследование CFF (The American CF-fundation) показало статистически значимую связь между состоянием питания и функцией легких у пациентов с МВ. В исследовании приняли участие 3298 больных МВ старше 2 лет. Показатели НС (процентное содержание жира в организме, ИМТ, масса тела/рост) увеличились на фоне использования лечебного питания в виде пероральных высокоэнергетических коктейлей.

Chaves с соавт. [8] в своем исследовании обнаружили у 48 пациентов с МВ статистически значимую связь между ИМТ, толщиной кожно-жировой складки над трицепсом и функцией легких.

М. Peterson и соавт. [9] в своем исследовании установили, что при увеличении массы тела на 1 кг прирост ОФВ₁ составляет 32 мл.

G. Steinkamp и В. Wiedemann [5] провели исследование по оценке связи между показателями НС и функцией легких у пациентов с МВ, а также оценили распространенность дефицита питания. Авторы проанализировали данные регистра Германии. Сведения о 3298 пациентах старше 2 лет были сгруппированы в соответствии с наличием или отсутствием недостаточности питания и статистически обработаны. В результате пациенты с дефицитом массы тела имели более низкие показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁, р02 (*p* менее 0,05). У 20% подростков с дефицитом массы тела имелись низкие показатели ОФВ₁, а у 80% подростков с нормальным ИМТ ОФВ₁ соответствовал норме. Исследование выявило, что 19% детей в возрасте 2—6 лет имеют дефицит массы тела, и эти показатели увеличиваются с возрастом — недостаточность питания выявлена у 38% взрослых пациентов с МВ. Результаты исследования свидетельствуют, что нормальные показатели массы тела связаны с более высокими ОФВ₁ и ФЖЕЛ во всех возрастных группах.

D. Turck и соавт. [12] проанализировали медицинскую литературу до 2014 г. (PubMed, Cochrane), суммировали данные в области дефицита питания при МВ и разработали клинические рекомендации для больных МВ. В настоящее время существуют стандартные принципы питания при МВ — высококалорийное, с высоким содержанием жира на фоне приема синтетических ферментов ПЖ и жирорастворимых витаминов. Новые рекомендации диктуют необходимость повышения потребления белка для поддержания нормальной мышечной массы, обогащение рациона полиненасыщенными жирными кислотами (α -линоленовая, линолевая, докозогексагеновая) (табл. 1).

Принцип питания детей и взрослых с МВ — поддержание положительного энергетического баланса, достаточное содержание в рационе жиров (преобладание моно- и полиненасыщенных жирных кислот) и белков. Согласно Европейским рекомендациям потребность в энергии при МВ составляет 120—150% от энергетической потребности для здорового населения; по рекомендациям США — 110—200% [12] (табл. 2).

EFSP (Европейское общество по безопасности питания) рекомендует потребление белка для здоровых людей на уровне 0,83 г/кг/сут для взрослых. У пациентов с МВ

потребность в белке на 20% выше. Существуют стандартные рекомендации по количеству основных нутриентов ежедневного рациона питания при МВ: белок 20% от общей энергетической ценности рациона, жир 35—40%, углеводы 40—45%. Достаточные запасы энергии в организме снижают процесс распада белка. Жир — самый энергоемкий компонент рациона. С целью профилактики избыточной массы тела и ожирения важен баланс между потреблением белка и жира. Пища, перегруженная насыщенными жирами, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; кроме того, растет процент жировой массы организма, что при сниженной тощей (мышечной массе) не коррелирует с улучшением функции легких [12, 15].

В настоящее время нет четких рекомендаций в отношении норм ежедневного потребления белка при МВ; необходимы исследования с целью определения белковых порогов для детей и взрослых. Ряд авторов [12] рекомендуют рассчитывать потребность в белке индивидуально для каждого пациента (табл. 3).

Согласно М. Sinaasappel и соавт. [15] цель НП — увеличение ИМТ и процентного содержания мышечной (тощей) массы организма. Первоначально можно использовать высокоэнергетическую, сбалансированную по белкам и жирам диету. Но чаще всего возникает необходимость в использовании пероральных пищевых добавок в виде высокоэнергетических коктейлей. Их энергетическая ценность должна составлять 1,5—2 ккал/мл. Выбор смеси определяется ее формулой, вкусовыми предпочтениями пациента. Основной недостаток — негативное влияние на аппетит и как следствие снижение общего количества потребляемой энергии. Тем не менее использование пероральных высокоэнергетических добавок улучшает показатели НС и респираторной функции [3, 5, 10, 11, 13].

У пациентов с выраженным дефицитом питания, тяжелой дыхательной недостаточностью НП должна обязательно сопровождаться стимуляцией скелетной мускулатуры (физические упражнения) для увеличения массы тела не только за счет жирового, но и мышечного компонента [15].

Зондовое питание. В случае, если диетологические рекомендации и пероральные пищевые добавки не позволяют достичь адекватных показателей питания, многие СФ-центры используют энтеральное питание через зонд. По имеющимся данным, применение зондового питания увеличивает показатели массы тела и респираторной функции пациентов. Несмотря на широкое использование зондового питания при МВ, эффективность этого метода не оценена в рандомизированных контролируемых исследованиях [13].

При долгосрочной НП необходимо установить гастростому.

Формулу питательной смеси выбирают в соответствии с выбором пациента и клиническим состоянием. Смесь вводят в течение ночи, скорость подачи регулируется состоянием пациента. При ночной алиментации поощряются высококалорийная диета в течение дня, физическая активность (интенсивность зависит от клинического состояния пациента). Большинство пациентов хорошо переносят полимерные смеси. При плохой переносимости можно использовать полуэлементные смеси, особенно у пациентов с недостаточностью ПЖ. При бо-

Таблица 1. Систематический подход к оценке питания при МВ [12]

Возраст	Методы оценки и кратность
	Рост/масса тела/МПКТ
Для всех*	Оценка массы тела и роста при каждом визите
Новорожденные и дети младше 2 лет	Для новорожденных оценка массы тела и роста каждые 1–2 нед; при достижении стойких целевых параметров физического развития — ежемесячно до 2 лет
Старшие дети и взрослые	Мониторинг массы тела, роста, ИМТ каждые 3 мес
Все пациенты в возрасте 8 лет и старше	Оценка МПКТ методом DXA для всех пациентов в возрасте 8 лет и старше, при дефиците массы тела более 10%, при ОФВ ₁ меньше 50%, терапии глюкокортикостероидами в дозе ≥ 5 мг/сут на протяжении ≥ 90 дней/год, задержке полового созревания, наличие переломов в анамнезе. При T/Z score $\geq 1,0$ повторить через 5 лет; при T/Z score $\leq 1,0$, но $\geq 2,0$ — контроль через 2–4 года; при T/Z score $\leq 2,0$ — ежегодный контроль. Для пациентов моложе 20 лет при росте более чем на 1 SD меньше среднего норматива результаты Z score должны регулироваться по росту, чтобы избежать гипердиагностику и остеопении у низкорослых пациентов. Оценка состава тела — биоимпедансометрия, плетизмография, определение мышечной силы
	Мониторинг питания
Дети и взрослые	Маркеры состояния питания — клинический анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, альбумин, К, Na, Fe), жирорастворимые витамины сыворотки Мониторинг заместительной терапии ферментами ПЖ и витаминами — через 3–6 мес после начала терапии или изменении дозы ОФВ ₁ — 1 раз в 3 мес При нормальной функции ПЖ ежегодная оценка эластазы-1 в кале (при задержке физического развития — чаще) При недостаточности ПЖ — оценка адекватности заместительной терапии — 3-суточное измерение жира в кале с расчетом относительно к потреблению жира за тот же период времени — дети и подростки каждые 3 мес, взрослые — каждые 6 мес. В норме из 100% поглощенного жира усваивается 93%, выводится 7%, нормальное количество жира в кале для взрослых 7 г/сут, для детей 2 г/сут [13]. СТТГ ежегодно с 10 лет
	Диетологическое консультирование
Дети и взрослые	Дети — каждые 3 мес, взрослые — каждые 6 мес

Примечание. * — для новорожденных и детей критериями адекватности питания является целевой показатель роста — 50-й перцентиль для общей популяции детей того же возраста и пола; дети старше 2 лет и подростки — целевой показатель ИМТ ≥ 50 перцентили для здоровых детей того же возраста и пола; для взрослых (18 лет) целевые показатели ИМТ для мужчин ≥ 23 кг/м², для женщин ≥ 22 кг/м². МПКТ — минеральная плотность костной ткани.

Таблица 2. Потребность в энергии (% от средних общепопуляционных нормативов) по данным Европейских согласительных документов и США

Возраст	Потребность в энергии	Комментарии
Новорожденные и дети 2 лет	110–200% от рекомендуемой потребности для здоровых детей	Потребление энергии регламентируется достижением целевых значений массы тела и роста
2–18 лет	То же	Потребление энергии регламентируется достижением целевых значений перцентилей ИМТ
Старше 18 лет	« «	Потребление энергии регламентируется достижением целевых значений ИМТ

Таблица 3. Рекомендации по НП [12, 15] (при ухудшении показателей НС необходимо провести полную переоценку всех возможных причин, которые влияют на состояние питания, оценить энергетическую ценность и состав рациона)

Рекомендация	2 года	2–18 лет	18 лет
Целевые нутритивные показатели — профилактическое консультирование	Рост и масса тела ≥ 50 -го перцентилей	ИМТ тела ≥ 50 -го перцентилей	ИМТ 18,5–22 кг/м ² для женщин, 18,5–23 кг/м ² для мужчин
Пероральные пищевые добавки	Рост и масса тела от 10-го до 50-го перцентилей	ИМТ от 10-го до 50-го перцентилей или снижение массы тела за 2–4 мес или отсутствие прибавки массы тела за прошедшие 6 мес	ИМТ 18,5 кг/м ² , или снижение массы тела на 5% менее чем за 2 мес
Зондовое питание	Рост 10-го перцентилей и прогрессирующее снижение массы тела	ИМТ 10-го перцентилей или снижение массы тела на 2 перцентильных коридора с момента последнего визита; остановка роста	ИМТ стойко 18,5 кг/м ² , или снижение массы тела более чем на 5% менее чем за прошедших 2 мес

люсном введении смеси могут потребоваться более высокие дозы панкреатических ферментов, так как увеличивается скорость введения жира. На фоне зондового питания необходимо контролировать уровень глюкозы в крови; при нарушении толерантности к углеводам рекомендовано применение инсулина [13].

Заключение

НС оказывает значительное воздействие на респираторную функцию и продолжительность жизни боль-

ных МВ. Об этом свидетельствует опыт ведущих центров МВ в странах Западной Европы и Северной Америки. Российских исследований на эту тему нет, лечебное питание для этой группы больных не имеет поддержки на государственном уровне. При этом данные Российского регистра свидетельствуют о низком НС российских пациентов. Необходимы исследования по выявлению взаимосвязей НС и респираторной функции у больных МВ России и анализ возможностей активной НП этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361:681. doi:10.1016/s0140-6736(03)12567-6
2. Шерман В.Д., Капранов Н.И., Кусова З.А. Неонатальный скрининг на муковисцидоз в Российской Федерации Опыт Московского Центра Муковисцидоза. XI национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых» 24—25 мая 2013 года. Москва; 2013.
3. Zemel BS. Prospective Evaluation Resting Energy Expenditure, Nutritional status, Pulmonary function and Genotype in children with Cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1996;40:578-586. doi:10.1203/00006450-199610000-00011
4. Matel JL, Milla CE. Nutrition in *Cystic Fibrosis*. *Med*. 2009;30(5):579-586. doi:10.35/s-0029-1238916
5. Steinkamp G, Wiedemann B, on behalf of the German Group 2002. Relationship between nutritional status and lung function in Cystic Fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. 2002;57(7):596-601. doi:10.1136/thorax.57.7.596
6. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in Cystic Fibrosis and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19(6):387-394. doi:10.1054/cinu.0079
7. White H, Morton AM, Peckham DG, Conway SP. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis — do they achieve guidelines? *J Cyst Fibros*. 2004;3(1):1-7. doi:10.1016/j.jcf.2003.12.002
8. Haack A, Carvaiho Garbi Novaes MR. Multidisciplinary care in Cystic Fibrosis, a clinical nutrition review. *Nutr Hosp*. 2012. doi:10.1590/s0212-16112012000200005
9. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003. doi:10.1016/mpd.2000.107891
10. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(6):505-509. doi:10.1097/01.mcp.0000138995.08494.69
11. Gozdzik J. Relationship between nutritional status and pulmonary function in adult cystic fibrosis patients. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(6):253-260. PMID: 19218649
12. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberech E, Sterm M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN — ESPGHAN — ESFS guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35:557-577. doi:10.1016/j.clnu.2016.03.004
13. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new end emerging therapies. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:151-161. doi:10.2147/DDDT.S9258
14. Bell SC, Shepherd RW. Optimising nutrition in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;2:47-50. doi:10.1016/s1569-1993(02)00031-0
15. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Stainkamp G, Heijreman HG, Robberech E, Döring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cystic Fibr*. 2002;51-75. doi:10.1016/s-1569-1993-(02)00032-2

Поступила 12.08.2016