

На правах рукописи

ПОНОМАРЕВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

**РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА
И ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ
СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ**

14.01.08 - педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2018

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент
Водовозова Элла Владимировна

Официальные оппоненты:

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», руководитель научно-клинического отдела мукосцидоза

Ульянова Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской педиатрии, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» марта 2019 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.098.01 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ставропольского государственного медицинского университета и на сайте www.stgmu.ru
Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Калмыкова Ангелина Станиславовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Состояние здоровья детей и подростков – один из важнейших показателей благополучного развития общества и государства. (Вельтищев Ю.Е. 1999). Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы, наиболее распространенное тяжелое моногенное заболевание человека, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора белка муковисцидоза (CFTR), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, имеющее обычно тяжелое течение и прогноз (Каширская Н.Ю. [и др.], 2005; Ашерова И.К., 2012).

После выделения МВ в отдельную нозологическую категорию его относили к разряду «фатальных» заболеваний, так как средняя продолжительность жизни больных не превышала 5 лет. Благодаря расширению в последние годы знаний о МВ, разработке новых эффективных методов диагностики и лечения заболевания средняя продолжительность жизни больных приблизилась к 50-летнему рубежу, в то же время в Ставропольском крае (СК) медиана выживаемости равна 28 годам. При МВ отмечается нарушение питания больных детей, в возникновении которого играют большую роль изменения функции поджелудочной железы, недостаточное поступление ферментов в кишечник, хроническое воспаление в бронхолегочной системе (Рославцева Е.А. [и др.], 2010).

Низкое физическое развитие детей, страдающих МВ, определяет тяжесть течения заболевания, его прогноз и исход (Shoff S.M. [et.al.], 2013), так как физическое развитие – один из самых важных критериев здоровья детского населения.

В последнее десятилетие в стандарты обследования больных различными заболеваниями прочно вошло понятие «качество жизни» (КЖ) как один из критериев оценки состояния здоровья, служащее мониторингом индивидуального состояния пациента, оценкой эффективности проводимой терапии (Альбицкий В.Ю. [и др.], 2007). По данным иностранных авторов, исследования КЖ и оценка эффективности применяемой терапии у больных, страдающих МВ, в настоящее время являются общепринятыми (Shoff S.M. [et.al.], 2013).

Не вызывает сомнений, что изменение элементного гомеостаза - одного из фундаментальных показателей здоровья - отражается на функциональном состоянии практически всех систем организма (Скальный А.В., 2010).

Стабильность химического состава организма ребенка является одним из важнейших и обязательных условий его нормального функционирования. В современной России около ¼ детей могут быть отнесены к группе риска по развитию дисэлементозов (Карандина Н.И., 2004).

В Ставропольском крае комплексное исследование нарушений состояния здоровья детей при МВ до настоящего времени не проводилось.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время разработаны и существуют критерии постановки диагноза и стандарты лечения МВ. В 2014 году СК вошел в Регистр больных муковисцидозом РФ, что позволило улучшить динамическое наблюдение и лечение пациентов (Кондратьева Е. И. [и др.], 2015).

В государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ставрополь-

ского края «Краевая детская клиническая больница» применяется новый, дополнительный способ диагностики МВ – определение ЛФТХм, ХМ, пре-β-ЛП сыворотки крови, Na, В и Рb в волосах больных (Чучалин А.Г., 2011; Водовозова Э.В. и др., 2017).

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении данного орфанного заболевания, медиана выживаемости, физическое развитие и качество жизни больных в СК остаются на более низком уровне, чем в РФ и мире, что предопределило необходимость выполнения исследования.

Цель исследования – установить клиничко-биохимические и элементные особенности муковисцидоза и пищевого рациона у детей Ставропольского края для оптимизации диагностического и лечебного алгоритма.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность и особенности клинического течения муковисцидоза у детей Ставропольского края в современных условиях.
2. Оценить физическое развитие больных муковисцидозом детей, проживающих в Ставропольском крае.
3. Изучить качество жизни детей с муковисцидозом в Ставропольском крае.
4. Исследовать элементный статус у детей, страдающих муковисцидозом.
5. Оценить пищевой рацион и провести коррекцию питания у детей Ставропольского края с муковисцидозом.

Научная новизна работы. Впервые проведена комплексная оценка состояния здоровья детей Ставропольского края больных муковисцидозом, выявившая: преобладание смешанной формы, тяжелого течения болезни, хронического носительства золотистого стафилококка (52 %) и синегнойной инфекции (15 %), отставание в физическом развитии по массе тела, массо-ростовому индексу, индексу массы тела.

Впервые в Ставропольском крае изучена генетическая характеристика муковисцидоза и распространенность патогенически значимых мутаций.

На популяции больных муковисцидозом Ставропольского края показано негативное влияние заболевания на качество жизни детей по сравнению с другими хроническими легочными заболеваниями.

Впервые в Ставропольском крае с помощью программы «АСПОН-Питание» выявлен дефицит потребления энергии и макронутриентов, а также следующих элементов: В, Са, Cl, I, Se, Zn, избыток Cr, Fe, К.

Впервые в Ставропольском крае проведена коррекция питания у детей, больных муковисцидозом с помощью использования физиологических высококалорийных пероральных питательных смесей, показана ее эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования позволили получить новые сведения об особенностях состояния здоровья детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом.

Обоснована необходимость комплексной оценки состояния здоровья (физическое развитие, качество жизни, элементный гомеостаз) детей с муковисцидозом, что будет использоваться при организации диспансерного наблюдения. Доказана необходимость анализа сбалансированности рациона питания данного контингента больных с помощью пакета программных средств «Калькулятор

рациона питания» (АСПОН-Питание).

Обоснована необходимость разработки индивидуальных программ полноценного и сбалансированного питания для детей СК, страдающих муковисцидозом, с использованием энтерального питания лечебными смесями. Данные смеси восполняют повышенную потребность ребенка в питательных веществах, способствуют снижению риска повторных простудных заболеваний, содержат белки, аминокислоты, жиры, углеводы, клетчатку и все необходимые витамины, минералы, микроэлементы и антиоксиданты, пребиотики, способствующие формированию нормальной микрофлоры кишечника и улучшению его моторики.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее проблему комплексной оценки особенностей состояния здоровья детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом.

Объект исследования: дети (61 ребенок) в возрасте от 1 месяца до 18 лет, находящиеся на стационарном и амбулаторном лечении в ГБУЗ СК КДКБ г. Ставрополя, страдающие муковисцидозом, родители обследованных детей, врачи-педиатры амбулаторно-поликлинического звена и врачи пульмонологического отделения ГБУЗ СК КДКБ. Контрольную группу составил 41 ребенок того же возраста, не страдающий хроническими заболеваниями и не относящийся к группе часто болеющих детей.

Исследования выполнялись в пульмонологическом отделении, краевой консультативной поликлинике ГБУЗ СК КДКБ, лаборатории АНО «Центр биотической медицины», аккредитованной в Федеральном центре госсанэпиднадзора при МЗ РФ, г. Москва, лаборатории ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», г. Ставрополь, лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН, г. Санкт-Петербург, лаборатории ГУ «Медико-генетический научный центр РАМН», г. Москва, лаборатории проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения НЦЗД РАМН, г. Москва, в период 2012-2015гг.

Нутритивная поддержка осуществлялась 27 детям с муковисцидозом в возрасте от 1 года до 10 лет, проживающим в Ставропольском крае, путем перорального введения дополнительного питания ПедиаШур с пищевыми волокнами согласно инструкции по применению продукта. Включение в исследование осуществлялось при обследовании пациентов, впервые обратившихся за медицинской помощью, и ежеквартально – при установленном диагнозе. Применялись следующие методы исследования пациентов: анамнестические, опросные (опросник PedsQLTM4.0) физикальные, лабораторно-инструментальные, генетические.

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических исследований. При оценке вариационной статистики использовался метод расчета среднего арифметического (M) и средней ошибки (m), при помощи которых и критерия Стьюдента рассчитывалась достоверность различий полученных данных. Непараметрические методы статистики

использовались для определения достоверности различий с помощью точного метода Фишера (двусторонний критерий χ^2). Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Особенности клинической картины муковисцидоза у детей Ставропольского края: преобладание смешанной формы, тяжелого течения (менее 40 баллов по шкале Швахмана - Брасфильда), F508 del генотипа, хроническое носительство золотистого стафилококка и синегнойной инфекции, что отражает крайне тяжелое поражение легких.

2. Отставание детей в физическом развитии по массе тела при сохранении показателей роста на нижней границе возрастной нормы, снижение массоростового индекса и индекса массы тела.

3. Качество жизни детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом, ниже, чем у их больных сверстников, проживающих в других регионах РФ или страдающих другими хроническими бронхолегочными заболеваниями.

4. В рационе питания детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом, имеется дефицит макронутриентов и дисбаланс элементов, вызывающие нарушение элементного гомеостаза детей, отставание их в физическом развитии, эмоциональную лабильность.

5. Применение энтерального питания в виде смеси с повышенным содержанием белка, витаминов, минералов, полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон смеси корректирует данные нарушения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Результаты работы докладывались и обсуждались на заседании Национального конгресса с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза» (Москва, 2015), образовательном семинаре для врачей СКФО «Новые технологии в диагностике и лечении муковисцидоза» (Пятигорск, 2015), краевой научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Ставрополь, 2015), ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии, детской хирургии и анестезиологии-реаниматологии» (Ставрополь, 2015), Всероссийском молодежном форуме с международным участием «Неделя науки – 2016» (Ставрополь, 2016), Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей и подростков» (Астрахань, 2016), XIII Национальном конгрессе «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» с международным участием (Сергиев Посад, Московская область, 2017).

По материалам диссертационной работы опубликовано 23 научные работы, из которых 5 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Апробация диссертации состоялась на межкафедральной конференции сотрудников кафедр госпитальной педиатрии, факультетской педиатрии, поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней, детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, 2018).

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 182 отечественных и 80 иностранных источников. Работа изложена на 170 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 25 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения ГБУЗ СК КДКБ города Ставрополя, консультативной краевой детской клинической больницы г. Ставрополя в период с 2012 по 2015 год. Для решения поставленных задач под постоянным динамическим наблюдением находился и обследовался 61 пациент (основная клиническая группа) с установленным диагнозом МВ, согласно классификации, используемой ВОЗ, международной ассоциацией муковисцидоза, Европейской ассоциацией муковисцидоза и консенсуса (Фейжельсон Ж. [и др.], 2002; Кондратьева Е. И. [и др.], 2016).

Общие критерии включения в исследование: возраст от 1 месяца до 18 лет; возможность забора крови, жители Ставропольского края, подписанное информированное согласие от пациентов и /или родителей. Общие критерии исключения: возраст старше 18 лет, проживание в других регионах РФ, хронические заболевания бронхолегочной и пищеварительной систем, не связанные с муковисцидозом.

Распределение больных по полу выявило, что мальчиков было 29 (47,5%), девочек – 32 (52,4%). В городе проживали 14 (23,0%) пациентов, в селе – 47 (77,0%). Динамика числа больных МВ в Ставропольском крае, наблюдавшихся в 2012 – 2015 гг., представлена на рис. 1. Контрольную группу составил 41 ребенок того же возраста, не страдающий хроническими заболеваниями и не относящийся к группе часто болеющих детей с отсутствием респираторного заболевания в течение 3 месяцев. Мальчиков из них было 22 (53,2%), девочек - 19 (46,8%), 15 детей (37,2%) проживали в городе, 26 – в селе (62,8%).

Комплексная оценка тяжести течения заболевания в баллах проводилась с использованием двух шкал. Первая — Швахмана - Брасфильда в модификации С. В. Рачинского и Н. И. Капранова (Рачинский С.В. и др., 2012), которая учитывает: общую активность больного, клинические проявления, состояние питания и физического развития, данные рентгенологического обследования.

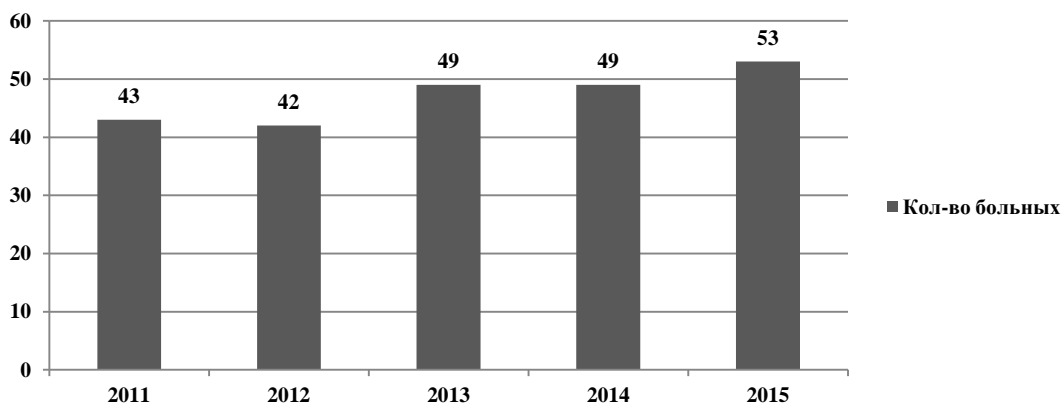


Рис.1 - Количество больных МВ в Ставропольском крае, наблюдавшихся в пульмонологическом отделении КДКБ г. Ставрополя (2012-2015гг.)

Рентгенологическая картина в легких оценивалась в баллах по универсальной шкале Криспина - Нормана, где степень выраженности изменений со стороны органов дыхания (конфигурация грудной клетки, линейные бронхиальные тени, точечные, кольцевые тени) выражается в баллах от 0 до 2, а затем суммируется. Максимальный РИ, равный 38 баллам, отражает крайне тяжелое поражение легких (Капранов Н. И. и др., 2011).

Больные наблюдались постоянно амбулаторно по месту жительства и проходили стационарное лечение от 3 до 4 раз в год, при необходимости - чаще. В это время им проводилось углубленное обследование, включающее ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, определение протеинограммы, липидограммы, сывороточного железа, ЩФ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкозы, амилазы, эластазы кала и другие исследования. Всем пациентам проводился анализ посева мокроты основных возбудителей и их ассоциаций. Все больные проконсультированы генетиком. Проведены генетические исследования с целью выявления различных мутаций гена CFTR у 49 (80,3%) больных.

В работе использованы лабораторные и инструментальные методы исследования: Определение хлоридов пота, неонатальный скрининг, генетические исследования, оценка физического развития, клинические исследования, бактериологические исследования, исследование функции поджелудочной железы, ультразвуковое исследование, спирометрия, исследование качества жизни, исследование химических элементов в волосах, выполнение элементного анализа биологических образцов. При наличии осложнений муковисцидоза и сопутствующих заболеваний дети по показаниям консультировались кардиологом, оториноларингологом, гастроэнтерологом, аллергологом и другими «узкими» специалистами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами наблюдался 61 ребенок СК, страдающий муковисцидозом, в период с 2012 по 2015 год. Возраст больных МВ детей колебался от 1 месяца до 18 лет. При достижении 18-летнего возраста пациенты - 3 (4,9%) - были переданы под наблюдение врача-терапевта, 2 (3, 3%) человека умерло, 3 (4,9%) человека к

2015 году уехали за пределы СК. На первом году жизни впервые диагноз МВ был установлен у 29 детей (47,5%). Преимущественно легочная форма заболевания диагностирована у 4 (6,5%), преимущественно кишечная – у 6 (9,8%) и смешанная - у 51 (83,6%) . Легкое течение заболевания при нашем обследовании диагностировано не было, среднетяжелое – в 19 (31,1%) и тяжелое – в 42 (68,8%) случаях заболевания. Частота МВ в СК по количеству диагностированных больных 1:4204, по уточненным данным неонатального скрининга - 1:3745, что выше показателя по РФ (Ашерова И.К., 2012). В 2012 году неонатальный скрининг МВ проведен 37980 новорожденным, повышение ИРТ выявлено у 601, диагноз подтвержден молекулярно у 10, в 2013 году скрининг проведен 37640, повышение ИРТ – 420, диагноз подтвержден у 1, в 2014 году скрининг проведен у 37600, повышение ИРТ - у 230, диагноз подтвержден у 2, в 2015 году скрининг - у 38241, повышение ИРТ - у 170, диагноз подтвержден у 1. Доля больных МВ в СК в общем Регистре МВ в 2015 году – 2,4%.

Для верификации диагноза МВ всем больным проводилось исследование хлоридов в потовой жидкости. При наших наблюдениях значения хлоридов пота колебались от 43 до 137 ммоль/л ($90,0 \pm 3,1$ ммоль/л). Положительный потовой тест был у 53 (88,8%) больных, пограничные цифры имели место у 8 (13,1%), отрицательные результаты зарегистрированы не были.

При пограничных результатах диагноз МВ верифицировался методом определения Na и В в волосах обследуемых детей (Na – $2667,66 \pm 27,53$ мкг/г при норме $325,00 \pm 2,47$ мкг/г и В- $8,20 \pm 1,20$ мкг/г при норме $2,5 \pm 0,03$ мкг/г) (Водозова Э. В. и др., 2015).

Генетиком проконсультированы 59 (96,7%) детей, генетическая диагностика муковисцидоза проведена у 49 (80,0%) пациентов. Генотип заболевания обследованных больных представлен наиболее распространенной мутацией F508del, которая выявлена у 38 (77,5%) пациентов. У 25 детей мутация встречалась в гомозиготном состоянии (F508del/F508del), что составило 51,0% от общего числа генетически обследованных больных. В 4 случаях (8,1%) F508del была выявлена в сочетании с такими мутациями как: CFTR del 2,3(21kb) (2,0%), 2143 del T (2,0%), G 542 X (4,0%); редкие мутации - у 9 (18,3%): W1282X - (4,0%), 1677 del TA (4,0%), 2184 insA (4,0%), 3849 + 10kbC >T (2,0%), W 1310 X (2,0%), N 1303 K (2,0%), 3821 del T (2,0%), и у 2 человек (4,0%) мутации оказались неидентифицированными.

Для носителей мутации F508del в гомо- или гетерозиготном состоянии в сочетании с другими мутациями характерны смешанная форма заболевания, а также быстрое прогрессирование бронхолегочного процесса, частое, раннее инфицирование грамотрицательной флорой и формирование тяжелых поражений печени.

В периоде новорожденности клиническими проявлениями МВ были: мекониальный илеус - у 3 (4,9%) детей, затянувшаяся желтуха – у 11 (18,0%), низкая масса тела при рождении – у 3 (4,9%) детей. В более поздние периоды жизни больного проявлялись приступообразный кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой - у 46 (75,4%), хронические синуситы - у 19 (31,1%), обструктивный бронхит - у 61 (100,0%), пневмония - у 35 (57,3%), пневмофиброз - у 29

(47,5%), билиарная дисфункция - у 44 (72,1%), цирроз печени - у 3 (4,9%), сахарный диабет - у 2 (3,2%) и другие. В течение 2012-2015 годов дети, страдающие МВ, были госпитализированы в пульмонологическое отделение ГБУЗ СК КДКБ г. Ставрополя 113 раз, из них 43 раза (38,1%) - в обострении процесса. Все дети СК, страдающие МВ, внесены в Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации в 2014 и 2015 годах, предусматривающий контроль состояния больных МВ 1 раз в 3 месяца.

Все больные МВ получали муколитическую, ферментативную и антибактериальную терапию, отхаркивающие средства, кинезиотерапию (Капранов Н.И. [и др.], 2008; Lannefors L. [et.al.], 2004). Следует отметить, что антибиотики данному контингенту больных назначались с учетом изучения микробного спектра секрета бронхов и определения его чувствительности. Для этого исследовался посев мокроты у всех пациентов.

Наиболее часто встречающимися возбудителями обострения заболевания были золотистый стафилококк – 32 (52,4%), синегнойная палочка - 9 (14,7%), *Str. pyogenus* – 8 (13,1%), гемофильная палочка – 2 (3,2%), пневмококк – 2 (3,2%) и *Burkholderia ceracia* высеяна у 1 (1,6%). По данным российских авторов, уровень антибактериальной резистентности высеянной флоры зависит: от источника инфекции (вне- или внутрибольничной) и интермиттирующего или хронического высева инфекции. Так, к началу 2010 года из 77 штаммов *Ps. aeruginosa* лишь 36,4% были чувствительны ко всем препаратам, 15,6% оказались панрезистентными. 100% чувствительность сохранялась к колистину (Ашерова И.К., 2012; Красовский С.А. и др., 2016; Авдеев С.Н. и др., 2014).

У 25 (40,9%) пациентов было выявлено хроническое носительство стафилококка, синегнойной палочки – у 5 (8,1%); первичный высев синегнойной палочки – 4 (6,5%). Неблагоприятное течение болезни наблюдалось у пациентов с выделением синегнойной инфекции и *Burkholderia ceracia*.

Численность детей, у которых высеивалась данная микрофлора, в СК значительно ниже, чем в РФ и европейских странах (2,1% против 40,1%, 32,5% и 3,2%, 6,0% соответственно) ([Ашерова И. К., 2012). Респираторная функция была снижена, что доказывает значение ФЖЕЛ $72,20 \pm 2,4\%$ от должного и ОФВ 1 - $66,10 \pm 3,40\%$ от должного. Заболевание протекало с осложнениями в виде сахарного диабета – 2 (3,2%) случая, поражения печени без цирроза – 17 (27,8%) и электролитных расстройств – 1 (1,6%).

Все больные МВ дети получали заместительную терапию панкреатической недостаточности минимикросферическими ферментами (креон), что обеспечивало улучшение состояния больных, уменьшение стеатореи и проявлений синдрома мальабсорбции. Показанием для назначения препаратов УДХК (урсосан, урсофальк) являлись повышение эхогенности паренхимы печени и первые признаки холестаза при ультразвуковых исследованиях (Капустина Т.Ю. и др., 2007; Каширская Н.Ю. и др., 2012).

Применение дорназы-альфа (пульмозим) способствовало улучшению функции легких, снижению воспалительной активности в них и уменьшению эпизодов обструкции у детей СК, страдающих МВ. Трансплантация легких и печени больным Ставропольского края не проводилась.

В период с 2012 по 2015 год умерли 2 ребенка (2014 и 2015 гг.) (3, 3%) Причиной смерти явилось бронхолегочное поражение. Возраст смерти составил 3 и 2 года соответственно.

Физическое развитие детей СК, страдающих МВ, оценено лонгитудинально в течение 2012 - 2016 годов. Всем больным МВ проводилось динамическое (1 раз в 3 месяца) клиническое обследование с оценкой нутритивного статуса. Контролем служили данные и перцентильные таблицы СК и NCHS, предложенные ВОЗ для международного использования (Калмыкова А.С. [и др.], 2011; Зарытовская Н.В., 2013). Физическое развитие детей с МВ проанализировано в 4 возрастных группах: 1 месяц – 3 года, 4 – 6 лет, 7 – 14 лет и 15 – 18 лет. Деление детей с МВ на возрастные группы и по годам наблюдения проведено согласно методическим рекомендациям Российского центра муковисцидоза и Научно-клинического отдела муковисцидоза ГУ МГНЦ РАМН, 2008, 2011 годы (Авдеев С.Н. [и др.], 2014).

Сравнительная оценка статистической значимости различных показателей физического развития у больных МВ различных возрастных групп в период с 2012 по 2015 год по сравнению с контролем приведена на рис. 2,3.

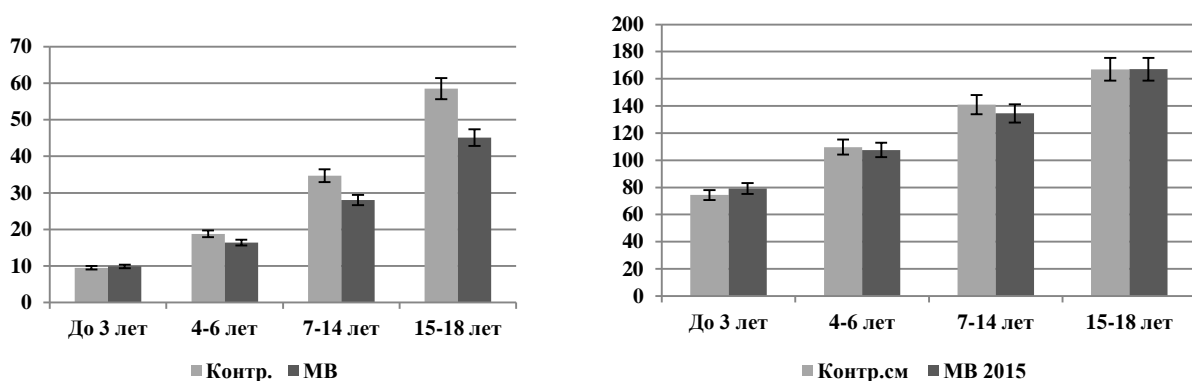


Рис. 2 - Сравнительная оценка показателей массы тела и роста у больных МВ в период с 2012 по 2015 год (кг)

Примечание: *- достоверно в сравнении с контрольной группой *p≤0,05

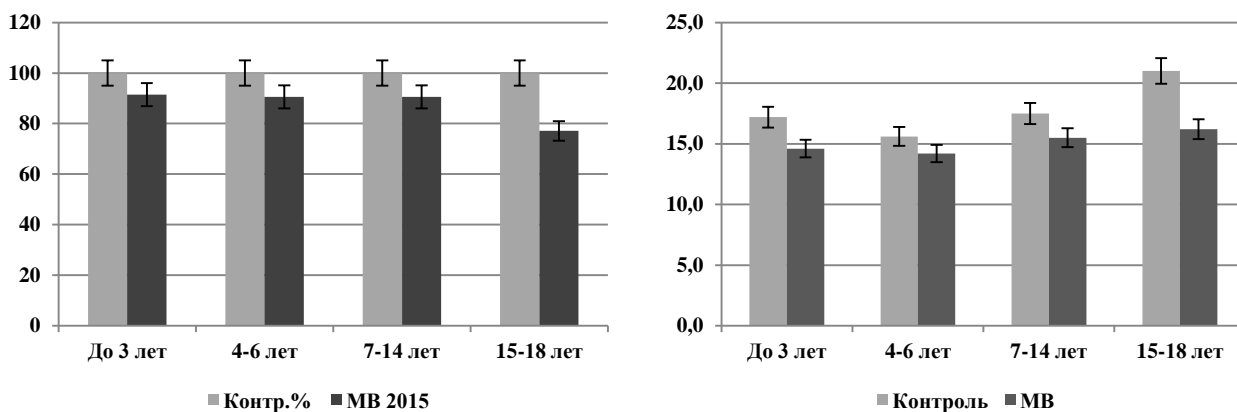


Рис. 3 - Сравнительная оценка показателей МРИ у больных МВ в период с 2012 по 2015год (%)

Таким образом, большинство детей СК, страдающих МВ, отставали в физическом развитии от здоровых сверстников, особенно по массе тела, причем это отставание наиболее выражено в группе детей от 15 до 18 лет.

По росту как раньше, так и в настоящее время больные дети находились на нижней границе возрастной нормы. Медианы массы, роста и ИМТ ($16,2 \pm 2,5 \text{ кг/м}^2$) в перцентилях детей с МВ в различные возрастные периоды подтверждают снижение их физического развития. Показатели массы, роста и МРИ у детей СК, страдающих МВ, в период с 2012 по 2015 год практически не отличаются от таковых у детей с МВ в РФ и ниже, чем у жителей г. Москвы ($p \geq 0,05$). Исследование функции внешнего дыхания проводилось у 28 детей старше 6 лет. Распределение больных муковисцидозом по степени нарушения функции легких в отдельные периоды наблюдения приведено на рис. 4.

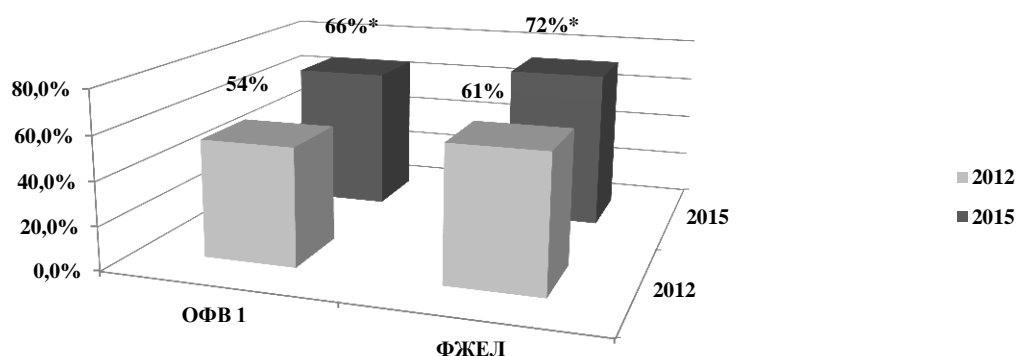


Рис.4 - Распределение больных муковисцидозом по степени нарушения функции легких в отдельные периоды наблюдения (% от должного)

Примечание: *- достоверно в сравнении с контрольной группой $*p \leq 0,05$

Анализ корреляционных связей выявил прямую корреляционную зависимость между МРИ обследуемых детей ОФВ1 и ФЖЕЛ за период 2012-2015 гг. Индекс корреляции (r) между МРИ и ОФВ1 $r = + 0,74$; между МРИ и ОФВ1 $r = + 0,71$ и между МРИ и ФЖЕЛ $r = + 0,86$.

По мере прогрессирования хронического бронхолегочного процесса отмечается снижение объема форсированного выдоха (ОФВ 1) и ФЖЕЛ. У детей СК ОФВ1 – $66,1 \pm 3,4\%$, ФЖЕЛ – $72,2 \pm 2,4\%$, что меньше по сравнению с соответствующими показателями больных МВ детей в г. Москве (ОФВ 1 – $69,1 \pm 3,1\%$ и ФЖЕЛ – $76,1 \pm 2,9\%$) и РФ (ОФВ 1 – $67,2 \pm 3,9\%$ и ФЖЕЛ – $73,6 \pm 3,2\%$).

Нами было изучено качество жизни у 53 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет, страдающих МВ различной степени тяжести и зарегистрированных в Национальном Регистре муковисцидоза РФ. В возрасте 2-4 лет (18 детей) использовалась только родительская форма опросника, у детей более старшего возраста (35 пациентов) заполнялись родительские и детские формы. После проведения шкалирования результаты оценки выражаются в баллах от 0 до 100 по отдельным шкалам и общему баллу. Параметры качества жизни детей Ставропольского края, страдающими муковисцидозом (по ответам детей и родителей в баллах) отражены на рис.5.

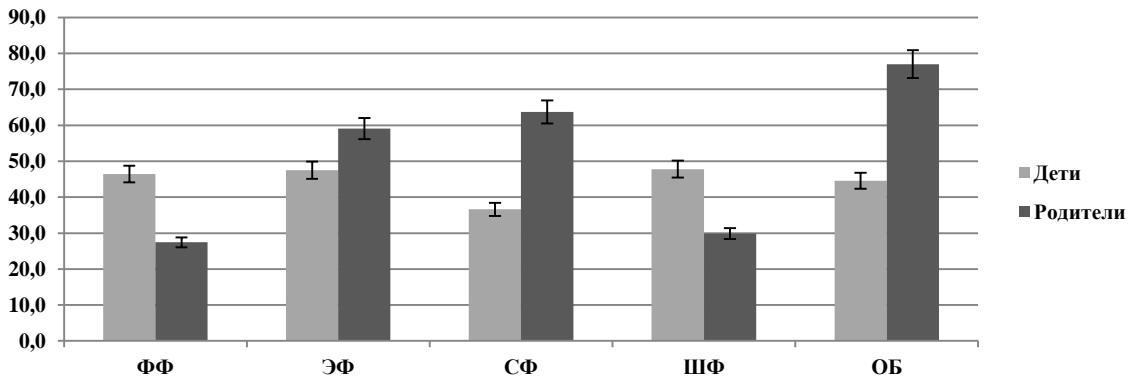


Рис. 5 - Параметры качества жизни детей Ставропольского края с муковисцидозом (по ответам детей и родителей в баллах)

Детям, больным МВ, трудно быть внимательными на уроках, они забывчивы, трудно справляются со школьными заданиями, часто пропускают школу из-за плохого самочувствия или из-за необходимости посетить врача. Оценка аспектов КЖ родителями и детьми Ставропольского края, страдающими МВ в зависимости от возраста приведена на рис. 6,7.

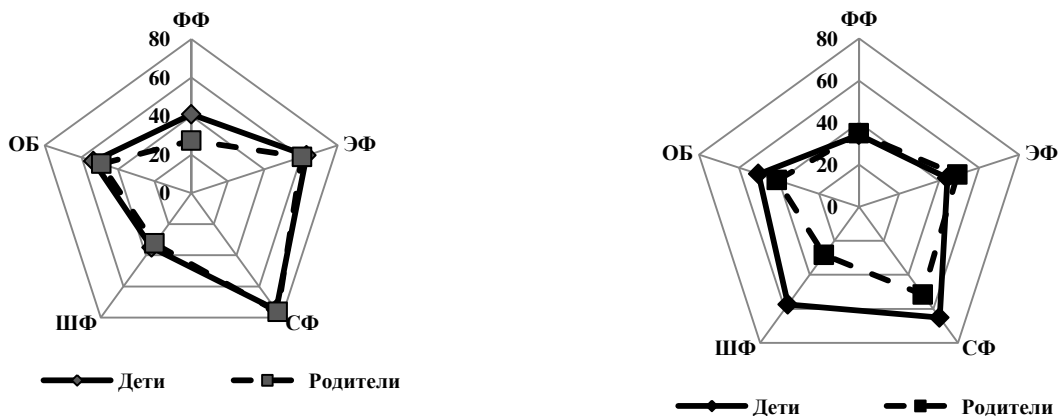


Рис.6 - Оценка аспектов КЖ родителями и детьми СК, страдающими МВ, в возрасте 5-7 лет и 8-12 лет

Проведенная сравнительная оценка аспектов КЖ детей СК, страдающих МВ, с КЖ детей с другими хроническими заболеваниями (по данным 10 выпуска Социальной педиатрии, Москва, 2010 год) позволяет сделать заключение, что КЖ обследуемого контингента значительно ниже, чем у их сверстников с другими хроническими заболеваниями и достоверно ниже, чем у больных МВ в других регионах РФ.

Проведенное обследование позволяет сделать вывод, что МВ оказывает негативное влияние на КЖ детей СК, которое родители и дети оценивают разнопланово.

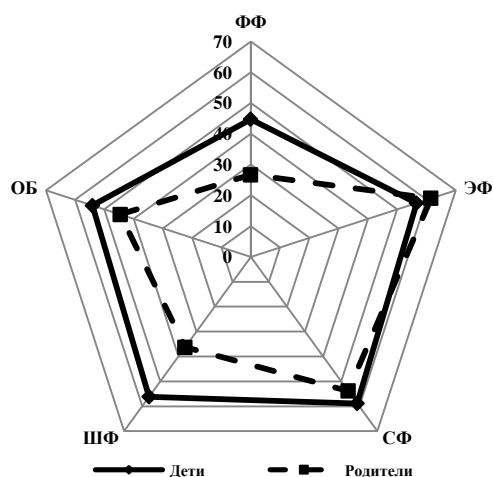


Рис. 7 - Оценка аспектов КЖ родителями и детьми СК, страдающими МВ, в возрасте 13-18 лет

Мы изучили сбалансированность элементов в питании больных МВ детей, проживающих в СК при помощи пакета программных средств калькулятора рациона питания (АСПОН – Питание (Воронцов И.М. и др., 2007)). Расчет сбалансированности питания проводился по действительному десятидневному рациону питания больных, представленному родителями пациента.

Контролем служили данные пищевого рациона здоровых детей СК такого же возраста и нормативы, опубликованные в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ (Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, 2009). Данные контрольной группы и нормативы РФ практически равны между собой.

Анализ элементного статуса показал, что в пищевом рационе больных недостаточно В, Са, Сl, I, Se, Zn, и много Сг, Fe, К. Данные показатели зависели от возраста ребенка. Дети СК, страдающие МВ, в возрасте от 1 месяца до 3 лет с пищей получают достоверно меньше жиров и углеводов, чем их здоровые сверстники. Энергетическая ценность (ккал) также была ниже, чем в контрольной группе. В их рационе питания недостаточно Са, Сl, F, I и Se и В, а К и Fe достоверно выше. Уровень Na в пище больных детей соответствует санитарно-гигиеническим нормам для здоровых детей.

Количество белков, жиров и углеводов и энергетическая ценность в пище детей СК, больных МВ, в возрасте от 4 до 6 лет ниже, чем рекомендуется в норме. В их рационе питания недостаточно В, Са, Сl, I, P, Se и Zn, и избыточно Сг, Fe и К. Уровень Na, F и Mg соответствует санитарно-гигиеническим нормам для здоровых детей. Количество белков, жиров и углеводов в пище детей СК, больных МВ в возрасте от 7 до 12 лет ниже, чем рекомендуется в норме (Скурихин И.М. и др., 2007; Щеплягина Л.А., 2008). В рационе питания недостаточно Са, Сl, I, P, Se и Zn, и достоверно выше Сг и Fe. Количество белков в пище детей СК, больных МВ, в возрасте от 13 до 18 лет выше, а углеводов и энергетическая ценность пищи - ниже, чем рекомендуется в норме (Одинец А.Г. и др., 2009).

В их рационе недостаточно I, Se и Zn со статистически значимой разницей, при этом количество в пище Fe и K достоверно выше. Уровень Cu в пище больных детей соответствует санитарно-гигиеническим нормам для здоровых детей (Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы в дошкольных организациях, 2010).

Таким образом, при анализе сбалансированности питания детей с МВ, выявлено, что только в возрастной группе от 13 до 18 лет количество белков в пище превышает норму, в пищевом рационе других возрастных групп данные пищевые ингредиенты представлены в недостаточном объеме, как и суточная энергетическая потребность.

Было обследовано 44 ребенка с МВ, в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Все пациенты были разделены по возрасту на 4 группы: I группа - больные МВ – 1 месяц - 3 года – 13 человек, II группа - больные МВ – 4 года – 6 лет – 4 детей, III группа - больные МВ – 7 - 12 лет – 17 человек, IV группа - больные МВ - 13 –18 лет – 10 человек. Элементный состав определялся у всех в волосах.

У детей с МВ, в возрасте от 1 месяца до 3 лет уровни таких элементов как Al, As, Be, Ca, Cd, Co, Fe, Hg, Li, Mg, Mn, Ni, Pb, Se, Sn и Zn ниже, чем в контрольной группе, а уровни B, Cr, I, K, Na и Si выше, чем у здоровых детей. В возрасте от 4 до 6 лет уровень Al, As, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Hg, K, Li, Mn, Ni, Pb, Se, Sn и Zn выше в контрольной группе, а уровень B, Ca, Cr, I, Mg, Na, и Si - в группе обследуемых детей. У детей III группы (7-12 лет) с МВ, уровень Al, As, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Hg, I, Li, Ni, P, Pb, Se, Sn и V ниже, чем в контрольной группе, а уровень B, Ca, Cr, K, Mg, Mn, Na, Si и Zn выше, чем у здоровых сверстников. У детей СК IV группы (13-18 лет), больных МВ, уровень As, Be, Cd, Co, Hg, L⁺, Ni, P, Pb, Se, Sn и Zn ниже, чем в контрольной группе, а уровень Al, B, Ca, Cr, Cu, Fe, I, K, Mg, Mn и Na выше, чем у здоровых детей.

Таким образом, содержание в волосах As, Be, Cd, Co, Hg, Li, Ni, Pb в волосах детей СК с МВ, было снижено во всех возрастных группах, а B, Cr, Na и Si повышено. Уровень Al, Cu, Fe, Mn был низкий во всех возрастных группах, за исключением IV группы больных МВ, в которой концентрация данных элементов в волосах была повышена. Остальные биоэлементы претерпевали разнонаправленные изменения в зависимости от возраста обследуемых пациентов.

Выявленный нами дисбаланс элементного статуса у детей с МВ, объясняет у них отставание в физическом развитии, панкреатическую недостаточность, склонность к циррозу печени, эмоциональную лабильность, вторичную иммунную недостаточность, нарушения жирового обмена вне зависимости от возраста больного.

Коррекция питания осуществлялась у 27 детей путем введения лечебного, перорального дополнительного питания (ПедиаШур) с высоким содержанием белка, энергии, микроэлементов, насыщенных и ненасыщенных жиров в оптимальном соотношении. Возраст пациентов варьировался от 1 года до 10 лет согласно инструкции по применению продукта ПедиаШур. Больные в возрасте от 1 года до 3 лет получали 200,0 мл лечебного питания в сутки, 3-6 лет – 300,0 мл в сутки и 6-10 лет – 400,0 мл в сутки в течение 3 месяцев. Диета больных МВ по составу была максимально приближена к физиологической с увеличением

энергетической ценности (калорийности) на 150 – 200 % (по сравнению с рекомендованной для детей того же возраста), богатой белками (15%), углеводами (45 – 50%) и без ограничений в количестве жиров (35 – 45% всей энергетической потребности).

Пациентам в возрасте от 10 до 18 лет (34 ребенка) мы рекомендовали диету, обогащенную элементами Al, As, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Hg, I, Li, Mn, Ni, P, Pb Se, Sn и V. Потребление продуктов, содержащих B, Ca, Cr, K, Mg, Na, Si и Zn, следует уменьшить.

Нами были обследованы больные в возрасте от 1 года до 10 лет, получавшие ПедиаШур в течение 3 месяцев. Сопоставлялись данные 2 медицинских осмотров – до приема и после приема смеси ПедиаШур. Проводился анализ антропометрических показателей: масса и длина тела, ИМТ, МРИ, показатели ФФ, СФ, ЭФ и ШФ.

При повторном осмотре выявлено клиническое улучшение состояния пациентов, выражающееся в улучшении аппетита – 20 человек (74,0%), уменьшении мышечной гипотонии – 15 (55,5%) детей и улучшении тургора тканей - 18 (66,6%) больных, но у 1 (3,7%) была отмечена диарея. У 5 детей отмечалось повышение аппетита и у 4 – улучшение тургора тканей.

Данные антропометрии (рис.8) показывают нормализацию массы тела у 3 детей 4 - летнего возраста, у остальных пациентов отмечена прибавка массы от 200 до 300 граммов в месяц. Показатели роста имели менее выраженную положительную динамику, что связано с коротким периодом наблюдения. Соответственно отмечается повышение индекса упитанности, или ИМТ увеличилось с $16,2 \pm 2,5$ кг/м² до $20,5 \pm 1,9$ кг/м²) и рост МРИ ($93,4 \pm 1,7\%$ ($P \leq 0,01$)).

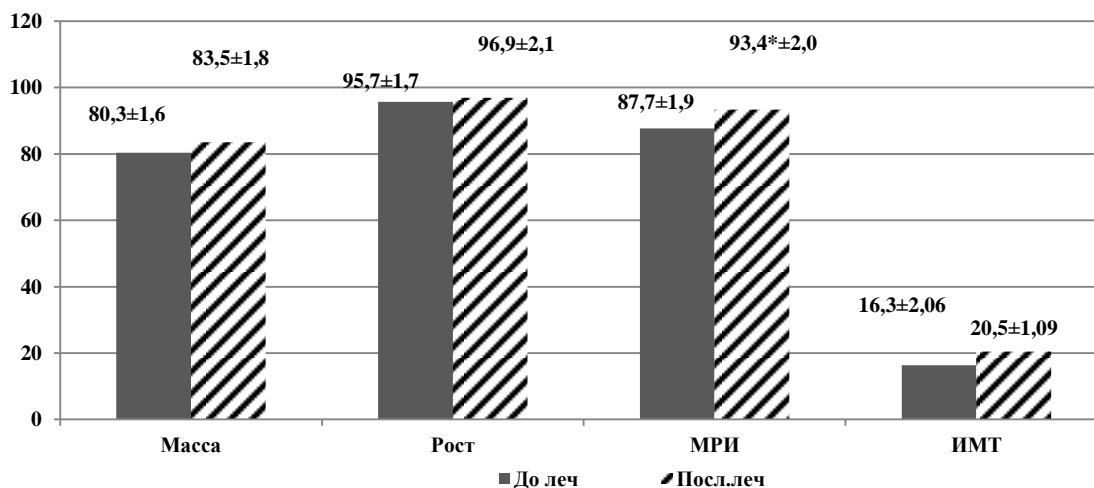


Рис.8. - Динамика показателей физического развития детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом, получавших смесь ПедиаШур

Примечание: *- достоверно до лечения и после лечения * $p \leq 0,05$

Родители и дети отмечали стабильное улучшение всех параметров КЖ, причем улучшение ФФ и СФ было достоверным у всех опрошенных (рис. 9).

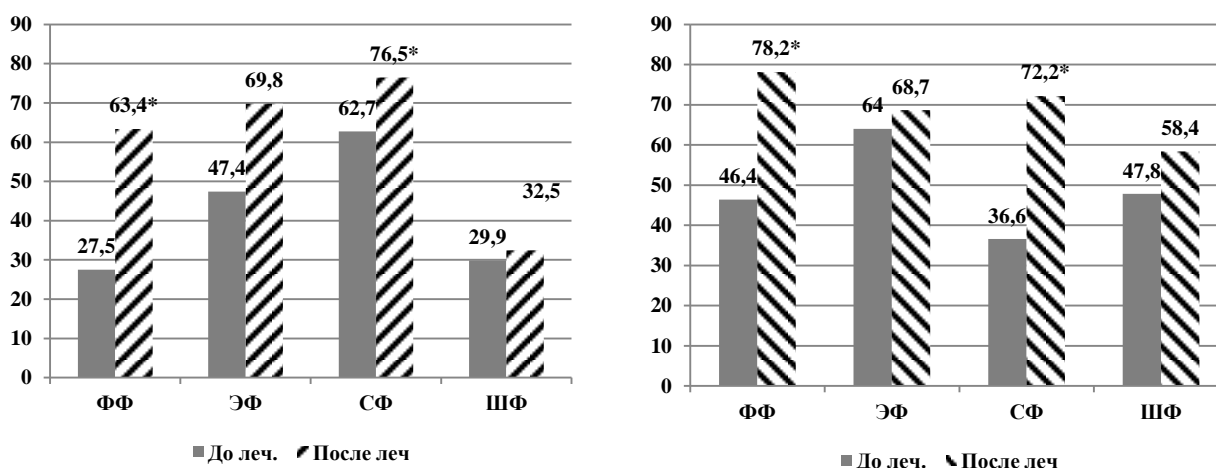


Рис. 9 - Динамика показателей качества жизни детей Ставропольского края с МВ, получавших смесь ПедиаШур (по ответам родителей и детей)
Примечание: *- достоверно до лечения и после лечения $*p \leq 0,05$

Таким образом, можно говорить, что проведенная коррекция питания детей сбалансированной, содержащей повышенное количество белка, витаминов, минералов, полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон смесью (ПедиаШур), привела к улучшению состояния здоровья детей СК, страдающих МВ: у пациентов улучшилось физическое развитие, все параметры качества жизни (как по мнению детей, так и по оценке их родителей).

ВЫВОДЫ

1. Распространенность муковисцидоза в Ставропольском крае по количеству диагностированных случаев составила 1:4204, по неонатальному скринингу – 1:3745 (доля больных в Регистре больных муковисцидозом в Российской Федерации в 2015 году – 2,4%), чаще болеют мальчики, проживающие в сельской местности. Диагноз муковисцидоза у половины детей верифицирован на первом году жизни,

2. У детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом, выявлены особенности в виде преобладания смешанной формы заболевания (83,6%) и тяжелого течения (68,8%). Генотип больных в основном представлен наиболее распространенной мутацией F508del, микробный спектр – золотистым стафилококком (хроническое носительство), самым частым осложнением было поражение печени в виде повышения уровня билирубина и активности трансаминаз.

3. Лонгитудинальное исследование физического развития детей с муковисцидозом выявило отставание по массе тела и массо-ростовому индексу с сохранением роста на нижней границе возрастной нормы. Ухудшение показателей функции внешнего дыхания находилось в прямой зависимости от выраженности отставания их в физическом развитии.

4. Установлено несоответствие оценки качества жизни детьми и их родителями. При муковисцидозе средней степени тяжести оценки качества жизни родителями была более объективной (за исключением школьного функциониро-

вания). При тяжелой степени заболевания оценка качества жизни детьми была выше, чем оценка родителями. Качество жизни пациентов Ставропольского края с муковисцидозом было ниже, чем у детей с этой патологией из других регионов Российской Федерации.

5. В пищевом рационе больных муковисцидозом детей Ставропольского края имеет место низкий уровень В, Са, Сl, I, Se, Zn, белков, жиров, углеводов и энергетической ценности, а также высокое содержание Cr, Fe, К. В возрастной группе 13-18 лет количество белков и жиров в пище несколько превышало физиологическую норму, в пищевом рационе других возрастных групп данные пищевые ингредиенты представлены в недостаточном объеме.

6. Коррекция питания детей путем введения сбалансированной лечебной диеты, включающей повышенное содержание белка, витаминов, минералов, полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон в смеси, приводит к увеличению массы тела, индекса массы тела, улучшению качества жизни (по мнению детей и их родителей), особенно физического и социального функционирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью своевременной коррекции терапии, детям, страдающим муковисцидозом, необходимо длительное (ежеквартальное) наблюдение в динамике с обязательным учетом физического развития и функции внешнего дыхания.

2. Для улучшения качества жизни наблюдаемых детей, их последующей психологической коррекции необходимо проведение ежегодного анкетирования больных и их родителей.

3. Детям с муковисцидозом для повышения массы тела, увеличения моссоростового индекса необходимо проводить коррекцию питания путем введения в диету сбалансированной питательной смеси, включающей повышенное содержание белка, витаминов, минералов, полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон (ПедиаШур).

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Социально-психологические особенности качества жизни детей и подростков Ставропольского края, страдающих муковисцидозом / **Т.А. Пономарева**, Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, Р.М. Дубовой // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2014. - Т.9, № 4. - С.376 -377.

2. Необходимость коррекции диетотерапии у детей школьного возраста, страдающих муковисцидозом / **Т.А. Пономарева**, Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. - 2015. - №2 (55). - С. 52-58.

3. Изменение элементного статуса у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, Р.М. Дубовой, А.С. Калмыкова, **Т.А. Пономарева**, Е.А. Енина// Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т.10, №3. – С. 225-227.

4. Организация помощи больным муковисцидозом в Северо-Кавказском федеральном округе / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, Н.И. Капранов, **Т.А. По-**

номарева [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2017. -Т.20,№2. - С.84-89.

5. Роль неонатального скрининга в диагностике муковисцидоза у детей Ставропольского края // Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, И.С. Оганесян, **Т.А. Пономарева**// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. - № 63 (4). – С. 204.

6. Динамика качества жизни детей больных муковисцидозом, проживающих в Ставропольском крае, по данным пульмонологического отделения ГБУЗ СК «КДКБ» г. Ставрополя / Э.В. Водовозова, **Т.А. Пономарева**, Л.Н. Леденева [и др.]// Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы: материалы II Международной научной Интернет-конференции. - Казань, 2013. - Т.2. - С. 87-90.

7. Качество жизни детей Ставропольского края, больных муковисцидозом / Э.В. Водовозова, **Т.А. Пономарева**, Л.Н. Леденева [и др.]// Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития: материалы II Международной научно-практической конференции. - Краснодар, 2013. - С. 97-99.

8. Водовозова, Э.В. Выживаемость и качество жизни детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, **Т.А. Пономарева** // Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии: материалы краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских хирургов с международным участием, посвященной 40-летию педиатрического факультета и 75-летию СтГМУ. - Ставрополь, 2013. - С. 194-197.

9. Коррекция питания детей Ставропольского края школьного возраста, страдающих муковисцидозом / Э.В. Водовозова, **Т.А. Пономарева**, Л.Н. Леденева, Р.М. Дубовой // Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии: материалы краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских хирургов с международным участием. - Ставрополь, 2014. - С. 226-229.

10. Необходимость коррекции диетотерапии у детей школьного возраста, страдающих муковисцидозом / Э.В. Водовозова, **Т.А. Пономарева**, Л.Н. Леденева, Р.М. Дубовой // Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии: материалы краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских хирургов с международным участием. - Ставрополь, 2014. - С. 229-231.

11. Генетические и микробиологические аспекты течения муковисцидоза у детей Ставропольского края / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, М.С. Пустабаева, **Т.А. Пономарева**, И.В. Полякова // Актуальные проблемы муковисцидоза: материалы XII Национального конгресса с международным участием. - М., 2015. - С. 31-32.

12. Эпидемиологические аспекты муковисцидоза у детей Ставропольского / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, М.С. Пустабаева, **Т.А. Пономарева**, И.В. Полякова // Актуальные проблемы муковисцидоза: материалы XII Национального конгресса с международным участием. - М., 2015. - С. 33-34.

13. Социальная адаптация и качество жизни школьников и подростков ставропольского края, страдающих муковисцидозом / Э.В. Водовозова, **Т.А.**

Пономарева, Л.Н. Леденева [и др.] // Актуальные вопросы современной педиатрической науки и практики: материалы краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов, детских хирургов и анестезиологов-реаниматологов. - Ставрополь, 2015. - С. 45-53.

14. Течение муковисцидоза у больных в Ставропольском крае в 2014 году / Э.В. Водовозова, Н.И. Капранов, **Т.А. Пономарева** [и др.] // Актуальные вопросы современной педиатрической науки и практики: материалы краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов, детских хирургов и анестезиологов-реаниматологов. - Ставрополь, 2015. - С. 53-58.

15. Эпидемиология больных муковисцидозом Ставропольского края в 2014 году / Э.В. Водовозова, Н.И. Капранов, **Т.А. Пономарева** [и др.] // Актуальные вопросы современной педиатрической науки и практики: материалы краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов, детских хирургов и анестезиологов-реаниматологов. - Ставрополь, 2015. - С. 58-61.

16. Лечебное питание детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом / **Т.А. Пономарева**, Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева [и др.] // Актуальные вопросы современной педиатрической науки и практики: материалы краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов, детских хирургов и анестезиологов-реаниматологов. - Ставрополь, 2015. - С. 152-157.

17. Социальная и физиологическая адаптация детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом / **Т.А. Пономарева**, Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева [и др.] // Scientific Light. – 2017. - Vol.1, N 3. - P. 46-53.

18. Место муковисцидоза в структуре хронической бронхолегочно патологии Ставропольского края / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, **Т.А. Пономарева** [и др.] // Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза: материалы XIII Национального конгресса с международным участием. - Сергиев Посад, 2017. - С. 24.

19. Состояние функции внешнего дыхания детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом по данным спирографии / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, **Т.А. Пономарева** [и др.] // Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза: материалы XIII Национального конгресса с международным участием. - Сергиев Посад, 2017. - С. 25.

20. Состояние здоровья детей Ставропольского края, страдающих муковисцидозом / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, **Т.А. Пономарева** [и др.] // Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза: материалы XIII Национального конгресса с международным участием. - Сергиев Посад, 2017. - С. 26.

21. Взаимосвязь физического развития и функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом в Ставропольском крае / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, И.С. Оганесян, **Т.А. Пономарева**, З.Х. Аббасова // Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа: материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием. - Ставрополь, 2018. – С. 121-123.

22. Качество жизни как показатель состояния здоровья ребенка с муковисцидозом / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, И.С. Оганесян, **Т.А. Пономарева** //

Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа: материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием. - Ставрополь, 2018. – С. 126-131.

23. Коррекция нарушений питания, выявленных при муковисцидозе у детей Ставропольского края / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, И.С. Оганесян, **Т.А. Пономарева**// Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа: материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием. - Ставрополь, 2018. – С. 131-134.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БОС – бронхообструктивный синдром

ГБУЗ СК - государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края

ИМТ – индекс массы тела

КДКБ – детская краевая клиническая больница

МВ – муковисцидоз

МРИ – массо-ростовой индекс

МЭ - микроэлементы

ОБ– обструктивный бронхит

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОФВ 1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

СК – Ставропольский край

СФ – социальное функционирование

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФФ – физическое функционирование

ШФ – школьное функционирование

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЭКГ – электрокардиография

ЭФ – эмоциональное функционирование

Al⁺³ – алюминий

As⁺⁵ – мышьяк

B⁺³ – бор

Be⁺² – бериллий

Ca⁺² - кальций

Cd⁺² - кадмий

Co⁺⁸ - кобальт

Cr⁺⁶ - хром

Cu⁺ - медь

Fe⁺² - железо

Hg⁺² - ртуть

I⁺⁷ – йод

Ig - иммуноглобулины

K⁺ - калий

Li^+ - литий

Mg^{+2} - магний

Mn^{+7} - марганец

Na^+ - натрий

Ni^{+8} - никель

P^{+5} - фосфор

Pb^{+4} - свинец

r – коэффициент корреляции

Se^{+6} -селен

Si^{+4} - кремний

Sn^{+4} - олово

V^{+5} - ванадий

Zn^{+2} – цинк