

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОТРОФИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Арутюнов Г. П., Костюкевич О. И., Былова Н. А.

Российский государственный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

РЕЗЮМЕ

В настоящем многоцентровом исследовании оценена эффективность нутритивной поддержки в период прогрессии хронической сердечной недостаточности (ХСН). В работе приведены предварительные результаты исследования SATURN II. Показано, что нутритивная поддержка эффективна при любой степени гипотрофии у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, хроническая сердечная недостаточность, кардиохирургия, трофологическая недостаточность.

SUMMARY

This multicenter study evaluated the effectiveness of threpsology support during the progression of chronic heart failure (HSN). The paper shows the preliminary results of a study SATURN II. We show that nutritivnaya support is effective in any degree of malnutrition in patients with HSN.

Key words: threpsology support, chronic heart failure, cardiosurgery, trofologic failure.

Хорошо известно, что многие хронические заболевания приводят к прогрессирующей потере массы тела. В настоящее время мировые данные демонстрируют высокую прогностическую роль недостаточной массы тела (гипотрофии) относительно жизни пациентов. Так, в многочисленных работах доказано, что со снижением индекса массы тела (ИМТ) снижается продолжительность жизни [1].

Гипотрофия — хроническое расстройство питания, обусловленное недостаточным поступлением в организм питательных веществ, нарушением их усвоения или повышенными потерями и характеризующееся снижением массы тела, индекса массы тела (ИМТ), тощей массы тела (ТМТ).

Кахексия — крайняя степень гипотрофии, характеризующаяся потерей веса и мышечной массы в результате тяжелых заболеваний.

Проблема прогрессирующей потери массы тела у пациентов с ХСН давно привлекает внимание специалистов.

Известно, что больные хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной массой тела характеризуются крайне плохим прогнозом: смертность за 18 месяцев — 50 %, частые госпи-

тализации, быстрая прогрессия ХСН. В качестве одного из ведущих факторов патогенеза сердечной кахексии наряду с такими, как избыточная активация нейрогуморальных систем, приводящая к гиперметаболизму, рассматривается поражение тонкой кишки при ХСН и, как следствие, развитие синдрома мальабсорбции со снижением всасывания нутриентов среднем на 30 % [2]. Причем прослежена прямая зависимость выраженности нарушений в тонкой кишке и состоянием питательного статуса пациентов. Таким образом, при ХСН явления гиперметаболизма усугубляются нарушением всасывания питательных веществ, что ведет к быстрому развитию и прогрессированию белково-энергетической недостаточности, восполняемой организмом за счет собственных белков, в первую очередь мышечных, что приводит к развитию кахексии.

По данным пилотных исследований, распространенность недостаточности питания у больных в стационарах чрезвычайно высока и составляет в общей хирургии 40–50 %, в онкологии — 50 %, в общей терапии — 48 %, в гастроэнтерологии — 65–75 % [2].

Таблица 1.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Признак	Всего	болезни ССС	Болезни дыхательной с-мы	Болезни ЖКТ	Заболев. МПС	Злокачественные образования	Эндокрин. заболевания	СЗСТ	Другое
Количество пациентов	4989	3264	486	508	144	381	58	56	92
Мужчины	2601	1654	271	268	93	207	27	33	51
Женщины	2388	1610	215	240	51	177	31	23	41
Средний возраст, годы	56±4	67,1±3,2	59,3±4,3	53,2±4,6	46,7±4,1	61,2±5,3	49,6±2,2	56,3±4,5	47,5±4,5
Длительность заболевания, годы		9,8±3,1	4,3±2,3	1,2±0,6	2,4±0,9	2,3±1,1	2,5±0,9	3,9±0,9	0,4±0,07

В России до сих пор не проводилось крупных исследований, посвященных изучению распространенности недостаточности питания в терапии. Это во многом объясняет отсутствие универсальных методов коррекции гипотрофии и алгоритмов ведения таких пациентов в клинике внутренних болезней. Таким образом, знание масштаба проблемы и особенностей статуса пациентов с кахексией позволит сфокусировать усилия на формирование стандарта по ведению таких пациентов.

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ГИПОТРОФИИ У ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (САТУРН)

Дизайн исследования

Исследование эпидемиологическое открытое.

Цели и задачи исследования:

1. Оценить распространенность недостаточности питания (гипотрофии) 1–3-й степени среди пациентов, находившихся на госпитализации в терапевтических отделениях или явившихся на прием к участковому терапевту.

2. Определить зависимость степени нарушения питательного статуса от продолжительности и тяжести основного заболевания, соответствия стандартам медикаментозной терапии, возраста и пола пациентов.

Критерии включения

1. Госпитализация в стационар в отделение терапевтического профиля.
2. Визит на прием к участковому терапевту.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Наличие хронического заболевания терапевтического профиля.

Критерии исключения

1. Наличие специфического инфекционного заболевания (туберкулез, СПИД).
2. ОРВИ и другие острые инфекции при отсутствии в анамнезе хронического заболевания.

Механизмы включения пациентов

Набор пациентов осуществлялся в течение 6 месяцев, с октября 2004 г. по март 2005 г. Пациенты включались в исследование случайным образом вне зависимости от наличия внешних признаков кахексии. Если это амбулаторные пациенты, анкета заполнялась на каждого 5-го больного, пришедшего на прием в поликлинику. Если набор пациентов осуществлялся в стационаре, включались 100 подряд поступивших больных.

География исследования

Всего было включено 4989 человек в 33 центрах из 24 городов России: Архангельск, Белгород, Голицыно, Екатеринбург, Ижевск, Иркутск, Краснодар, Курган, Москва, Нижний Новгород, Омск, Орел, Орск, Оренбург, Петрозаводск, Псков, Ростов-на-Дону, Рязань, Саратов, Ставрополь, Ульяновск, Челябинск, Каргалы, Якутск.

Регистрация данных

Всем пациентам производилась комплексная оценка нутритивного статуса. На каждого включенного пациента заполнялась индивидуальная анкета.

Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика всех включенных пациентов представлена в табл. 1.

Всего было включено 4989 человек: 2601 мужчина и 2388 женщин, в возрасте $56,7 \pm 4,3$ года (от 18 до 29 лет — 742 пациента, от 30 до 44 лет — 898 пациентов, от 45 до 59 лет — 1136 пациентов, от 60 до 75 лет — 1232 пациента, более 75 лет — 981 пациент). Причинами обращения к врачу 3264 пациентов были заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ИБС, пороки сердца, кардиомиопатии), 486 — болезни дыхательной системы (ХОБЛ, хронический бронхит, бронхиальная астма, эмфизема), 508 — заболевания ЖКТ (цирроз печени, хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический панкреатит, воспалительные заболе-

Таблица 2.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПИТАТЕЛЬНОГО СТАТУСА ПО ЗНАЧЕНИЮ ИМТ	
Характеристика питательного статуса	Значение ИМТ(кг/м ²)
Нормальный	20,0 – 25,9
Повышенное питание	26,0 – 27,9
Ожирение I степени	28,0 – 30,0
Ожирение II степени	31,0 – 35,9
Ожирение III степени	36,0 – 40,9
Ожирение IV степени	41,0 и выше
Пониженное питание	19,0 – 19,9
Недостаточность питания I степени	17,5 – 18,9
Недостаточность питания II степени	15,5 – 17,4
Недостаточность питания III степени	Ниже 15,5

вания кишечника), 144 — заболевания мочеполовой системы (хронический цистит, пиелонефрит, МКБ), 381 — злокачественные новообразования, 58 — эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипо- и гипертиреоз), 56 — заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, остеоартроз, СКВ), 92 пациента — другие заболевания (дисциркуляторная энцефалопатия, остеохондроз, вегето-сосудистая дистония и др.). У 76 % всех пациентов было более 1 сопутствующего заболевания. При детальном анализе обращаемости в крупных и малых городах (менее 100 тыс. населения) обнаружено, что в малых городах к терапевтам значительно чаще обращались пациенты с заболеваниями мочеполовой системы, эндокринной патологией, заболеваниями соединительной ткани и неврологической патологией, что можно объяснить отсутствием узких специалистов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

А) Оценка питательного статуса

1. измерение массы тела (МТ) и индекса массы тела (ИМТ). МТ сравнивалась с рекомендуемой МТ (РМТ) в соответствии с формулой Европейской ассоциации нутрициологов:

$$\text{РМТ (мужчины)} = P - 100 - (P - 152) \times 0,2;$$

$$\text{РМТ (женщины)} = P - 100 - (P - 152) \times 0,4$$

(P — рост в см).

2. Оценка потери МТ проводилась согласно анамнестическим данным. Потеря МТ считается выраженной, если величина отклонения фактической

массы тела от предыдущей составляет: за неделю > 2 %, за месяц > 5 %, за 6 месяцев > 6,5 %.

3. ИМТ рекомендован как достоверный показатель состояния питания. ИМТ вычислялся по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$.

Интерпретация результатов проводилась по табл. 2, согласно данным которой в зависимости от значения ИМТ выделяют несколько степеней недостаточности питания и ожирения.

4. Оценка компонентного состава тела.

Проводилось определение жировой и тощей массы тела каллиперметрическим методом по Durnin — Womersley. С помощью каллипера (адипометра) измерялась толщина кожно-жировых складок (КЖС) в 4 стандартных точках: на уровне средней трети плеча над бицепсом, над трицепсом, на уровне нижнего угла лопатки, в правой паховой области на 2 см выше середины пупартовой связки. Затем высчитывается сумма толщины всех 4 КЖС и по таблице определяется жировая масса тела (ЖМТ) [3]. ТМТ подсчитывается путем вычитания из общей массы тела массы жировой ткани: $\text{ТМТ} = \text{МТ} - \text{ЖМТ}$.

Оценка ТМТ проводилась в сравнении с должной ТМТ, которая условно принималась равной 70 % и более от РМТ.

5. Лабораторные методы оценки питательного статуса.

Определяли содержание в сыворотке крови общего белка, альбумина, абсолютное число лимфоцитов. Степень недостаточности питания оценивалась в соответствии с табл. 3.

Таблица 3.

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ				
Показатели	норма	Степень недостаточности питания		
		I	II	III
Альбумин, г/л	>35	35-30	30-25	<25
Лимфоциты, 106/л	>1800	1800-1500	1500-900	<900

У всех пациентов также оценивали следующие лабораторные показатели: общий холестерин, сывороточное железо, креатинин сыворотки крови, лейкоциты, гемоглобин, эритроциты, СОЭ.

6. Оценка рациона питания. Все пациенты вели пищевые дневники, где отражали примерное количество съеденных за сутки нутриентов. В соответствии с представленными данными врач рассчитывал суточное потребление ккал.

Для всех пациентов проводился расчет фактической потребности больного в энергии:

$$\text{ДРЭ} = \text{ЕОО} \times \text{ФА} \times \text{ТФ} \times \text{ДМТ},$$

где: ДРЭ — действительные расходы энергии (ккал/сут);

ЕОО — основной обмен, насчитанный по уравнению Харрис — Бенедикта:

$$\text{ЕОО (мужчины)} = 66 + (13,7 \times \text{масса тела}) + (5 \times \text{рост}) - (6,8 \times \text{возраст});$$

$$\text{ЕОО (женщины)} = 655 + (9,6 \times \text{масса тела}) + (1,8 \times \text{рост}) - (4,7 \times \text{возраст});$$

ФА — фактор активности (постельный режим — 1,1, палатный режим — 1,2, общий режим — 1,3);

ТФ — температурный фактор (370С — 1,0; 380С — 1,1; 390С — 1,2);

ДМТ — дефицит массы тела (10–20 % — 1,1; 20–30 % — 1,2; > 30 % — 1,3).

Б) Другие исследования

У всех пациентов учитывалось наличие вредных привычек: курение, употребление алкоголя. Пациентам с ХСН проводилось исследование крови с определением уровня СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа.

Подсчитывалась средняя продолжительность заболевания в месяцах.

Оценивалось соответствие лечения современным стандартам ведения пациентов.

К дополнительным методам обследования пациентов с ХСН относились 6-минутный тест ходьбы, эхо-КГ, оценка качества жизни (QoL) (осуществлялась с помощью Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН (MLHFO).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Распространенность гипотрофии среди всех пациентов терапевтического профиля в поликлинике и стационаре

Из всех пациентов 53,2 % (2657 человек) имели какой-либо признак гипотрофии. Из них 751 соответствовал только лабораторным критерия гипотрофии, 911 — только антропометрическим, а 995 имели и лабораторные, и антропометрические признаки гипотрофии. Из всех пациентов, находившихся в стационаре ($n = 3280$), 33 % имели признаки гипотрофии 1-й степени, 13 % — гипотрофии 2-й степени, 10 % — гипотрофии 3-й степени (или кахексии). Из пациентов, пришедших на прием в поликлинику ($n = 1709$), признаки гипотрофии были выявлены у 48 %. Данные показатели достоверно

не различались для пациентов стационаров и поликлиник (рис. 1, 2).

2. Структура гипотрофии по нозологиям

Среди всех пациентов с признаками гипотрофии 61 % составили пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), 9,4 % — с онкологическими заболеваниями, 9,1 % — с ХОБЛ, 7,4 % — с циррозами печени, 8,5 % — с другими заболеваниями ЖКТ (рис. 3).

3. Количество пациентов с низкой ТМТ и ИМТ

Вне зависимости от нозологической формы количество пациентов с низким ИМТ было значительно меньше, чем количество пациентов со снижением ТМТ. Так, в группе больных с ХСН 57 % имели сниженную ТМТ и всего лишь 19 % — сниженный ИМТ. В группе пациентов с ХОБЛ 35,4 % имели сниженную ТМТ и 10,4 % — низкий ИМТ.

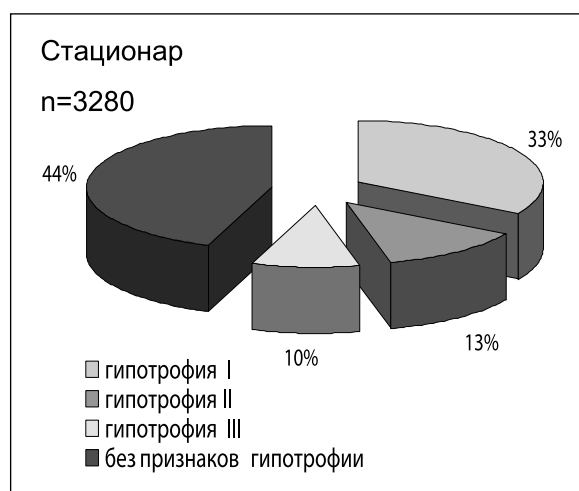


Рис. 1. Питательный статус у пациентов терапевтического профиля в стационаре

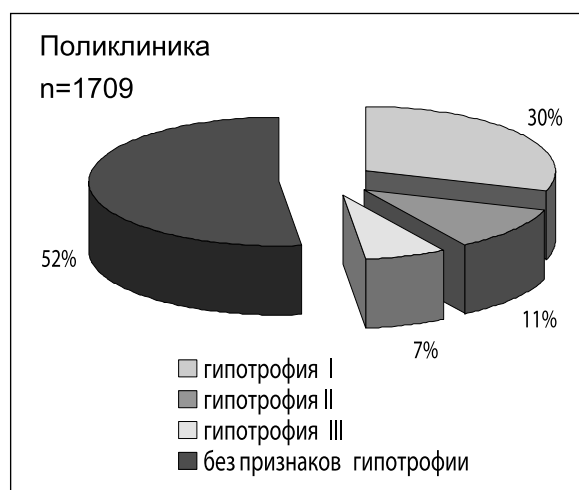


Рис. 2. Питательный статус у пациентов терапевтического профиля в поликлинике

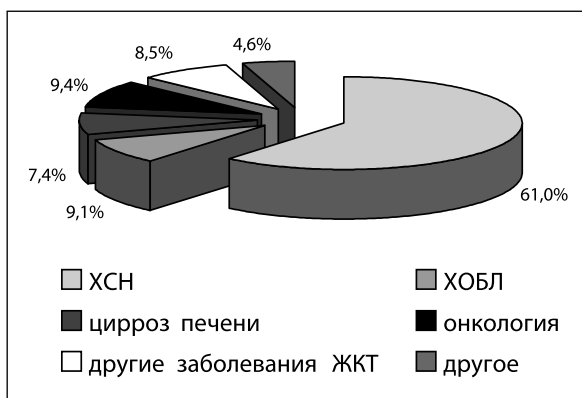


Рис. 3. Структура недостаточности питания у пациентов терапевтического профиля

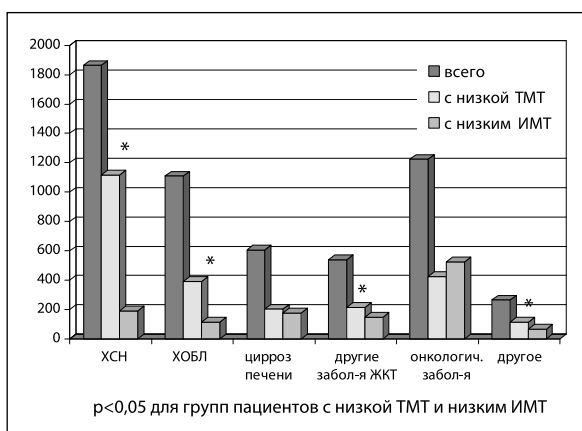


Рис. 4. Количество пациентов с низкой ТМТ и ИМТ при различных заболеваниях

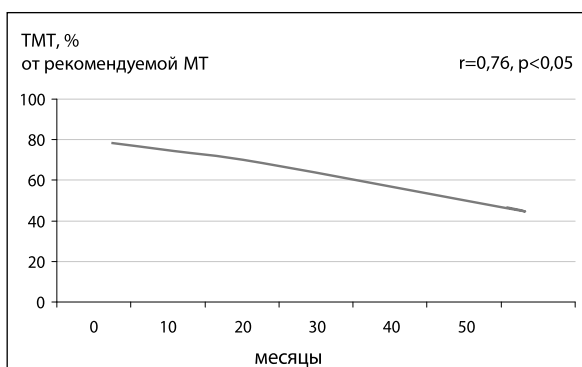


Рис. 5. Зависимость ТМТ от продолжительности ХСН

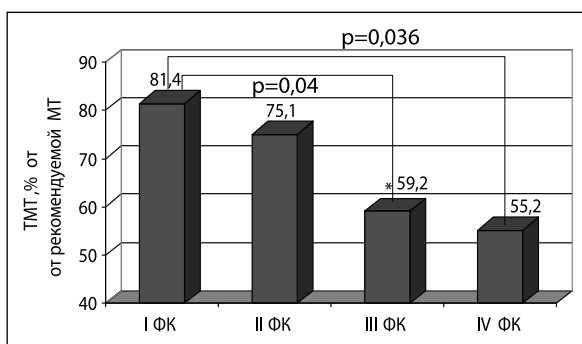


Рис. 6. Зависимость ТМТ от функционального класса ХСН (NYHA)

Такая же закономерность прослеживается и у пациентов с заболеваниями ЖКТ и с другими заболеваниями (рис. 4). Данные результаты свидетельствуют о низкой чувствительности показателя ИМТ в отношении выявления гипотрофии, что обуславливает гиподиагностику кахексии, а также говорит о скрытом характере недостаточности питания у данной категории больных. Это подтверждает тезисы о необходимости измерения у пациентов не только массы тела, но и определение компонентного состава тела, включая ТМТ.

Наибольшее количество пациентов с кахексией было выявлено среди больных с ХСН. Учитывая высокую распространенность в популяции данной патологии, в исследовании САТУРН ей уделялось максимальное внимание.

При анализе взаимосвязи ТМТ, пола и возраста пациентов не было получено достоверной корреляции.

САТУРН-ХСН

1. Зависимость ТМТ от продолжительности ХСН

Для определения зависимости питательного статуса от длительности основного заболевания определяли корреляционная связь ТМТ и продолжительности ХСН. Была выявлена сильная обратная корреляционная связь ($r = 0,76, p < 0,05$), то есть чем больше продолжительность заболевания, тем меньше ТМТ. Так, если у пациентов с признаками ХСН, появившимися менее 24 месяцев назад, в среднем ТМТ составила 72,3 % рекомендуемой ТМТ, то у больных с наличием ХСН в течение более 40 месяцев ТМТ составила 54,7 % рекомендуемых значений (рис. 5).

2. Зависимость ТМТ от функционального класса ХСН (NYHA)

Сопоставление величины ТМТ и тяжести ХСН (ФК) представлено на рис. 6. Полученные результаты показывают, что с нарастанием функционального класса ХСН закономерно снижается ТМТ. Так, у пациентов с ХСН I и II ФК ТМТ составила в среднем 81,4 и 75,1 % рекомендуемой ТМТ соответственно, а у пациентов с III и IV ФК эти значения составили соответственно 59,2 и 55,2 %. Разница между группами I и III ФК, а также между I и IV ФК достоверна ($p = 0,04$ и $p = 0,036$ соответственно)

3. Зависимость степени недостаточности питания от эффективности медикаментозной терапии

У пациентов, получающих адекватную медикаментозную терапию ХСН, включающую ингибиторы АПФ, β -блокаторы, признаки сердечной кахексии встречались в достоверно меньшем проценте случаев, чем у пациентов, не получающих препараты нейрогормональной блокады. Так, пациенты, получающие ингибиторы АПФ, имели признаки недостаточности питания в 49,2 % случаев, а паци-

енты, не получающие ингибиторы АПФ, — в 58,4 %. Разница между группами достоверна ($p = 0,03$). Пациенты, получающие β -блокаторы имели признаки гипотрофии в 48,1 %, не получающие — в 56,6 % ($p = 0,04$) (рис. 7).

4. Анемия у пациентов с ХСН

При анализе лабораторных данных установлено, что среди всех пациентов с ХСН у 14,8 % уровень гемоглобина был ниже 110 г/л. Причем процент больных с анемией закономерно и достоверно увеличивался с ростом ФК ХСН (рис. 8). У 62 % анемия была нормохромной, у 32–22 % гипохромной (железодефицитной), а у 16 % — гиперхромной (рис. 9). У большинства пациентов с нормохромной анемией были выявлены признаки недостаточности питания. У данных пациентов между ТМТ и уровнем гемоглобина сыворотки крови выявлена прямая корреляционная связь, то есть чем ниже ТМТ, тем ниже гемоглобин ($r = 0,64$, $p = 0,04$).

5. Уровень сывороточного железа и ТМТ

Уровень сывороточного железа был определен всего у 93 пациентов с ХСН. Корреляционной связи уровня сывороточного железа и ТМТ получено не было, что, возможно, объясняется малым количеством пациентов. У пациентов с ЖДА средний уровень сывороточного железа составил $8,7 \pm 0,91$ мкмоль/л.

6. Уровень общего холестерина у пациентов с ХСН с и без признаков гипотрофии

При анализе полученных данных обнаружено, что уровень холестерина у пациентов с гипотрофией 2–3-й степени был достоверно ниже, чем у больных ХСН без признаков гипотрофии, и составил соответственно $3,7 \pm 0,9$ и $6,1 \pm 0,6$ ммоль/л ($p = 0,008$). Этот факт можно объяснить снижением синтеза холестерина в печени при ХСН III — IV ФК.

7. Уровень СРБ и ТМТ у пациентов с ХСН

Уровень СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа определялся у 16 % пациентов с ХСН (288 больных). У пациентов, страдающих ХСН III — IV ФК по NYHA, уровень ИЛ-6 составил $11,5 \pm 0,3$ ед/л, ФНО-альфа — $6,6 \pm 0,4$ ед/л, СРП — $8 \pm 0,65$ мг/л. У пациентов, страдающих ХСН I — II ФК по NYHA, уровень ИЛ-6 составил $4,6 \pm 0,3$ ед/л, ФНО-альфа — $3,7 \pm 0,4$ ед/л, СРП — $5,5 \pm 0,29$ мг/л. В группе здоровых добровольцев уровни провоспалительных цитокинов были в пределах нормальных значений и составили: ИЛ-6 — 2 ЕД/л, ФНО-альфа — 1,5 ед/л и СРП — 2,9 мг/л соответственно. Причем была обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем провоспалительных цитокинов и величиной ТМТ, то есть с увеличением уровня СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа ТМТ снижалась: $r = -0,73$ ($p = 0,004$), что подтверждает теорию о роли системного воспаления в патогенезе сердечной кахексии.

8. Суточная калорийность питания и показатели питательного статуса (ТМТ)

При анализе пищевых дневников выявлено, что пациенты с ХСН III — IV ФК получали зна-

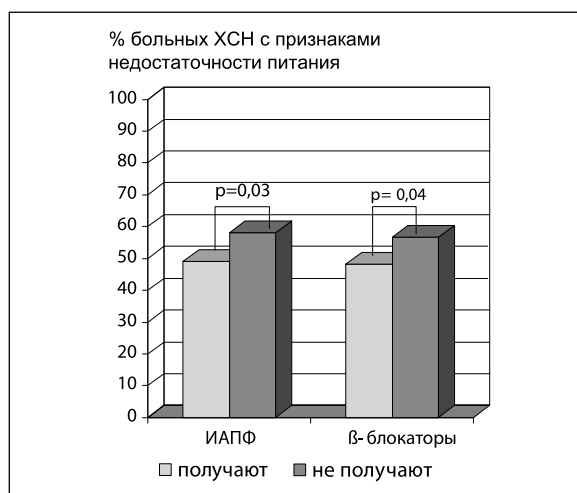


Рис. 7. Зависимость недостаточности питания от эффективности медикаментозной терапии

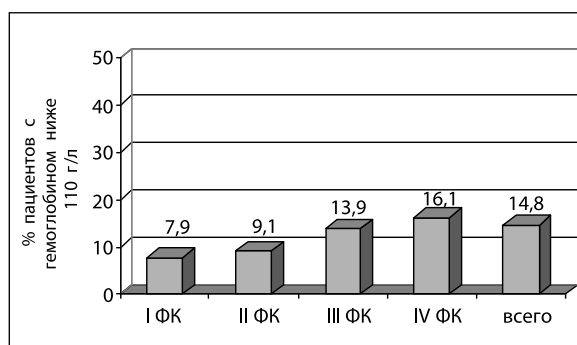


Рис. 8. Распространенность анемии среди пациентов с ХСН

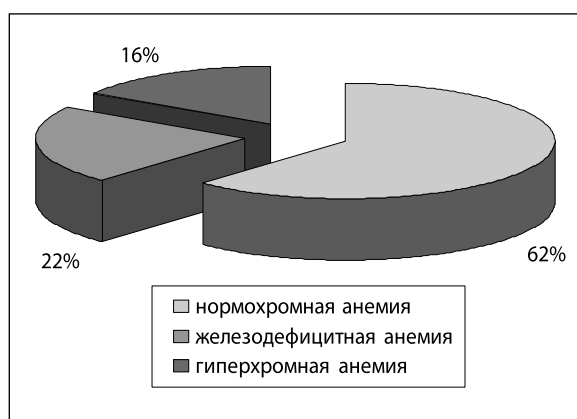


Рис. 9. Характер анемии у пациентов с ХСН

чительно меньше ккал/сут, чем было рассчитано по уравнению Харриса — Бенедикта. В среднем процент получаемой энергии составил $67,6 \pm 12,3$ и $61,5 \pm 8,6\%$ суточной потребности в энергии для пациентов с ХСН III и IV ФК ХСН соответственно. Эти показатели достоверно отличались от показателей в группе пациентов с ХСН I ФК, где доля получаемой энергии в среднем составила $93,5 \pm 8,9\%$ должной энергопотребности ($p = 0,009$ и $p = 0,008$ соответственно).

9. Влияние курения на ТМТ у пациентов с ХСН

При оценке влияния курения на показатели питания было обнаружено, что среди курящих пациентов недостаточность питания распространена в большей степени, чем среди некурящих, и составила 55,7 и 49,8% соответственно ($p = 0,036$). Причем для женщин данная тенденция прослеживалась в большей степени: распространенность недостаточности питания среди курящих женщин составила 62,5% среди некурящих — 48,7% ($p = 0,021$).

10. Влияние сахарного диабета (СД) на ТМТ у пациентов с ХСН

Количество пациентов с ХСН и СД в большем проценте случаев имели признаки гипотрофии (72,6%) по сравнению с пациентами с ХСН без СД (64,2%). Разница между группами достоверна ($p = 0,033$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, данное исследование позволило установить, что недостаточность питания чрезвычайно распространена среди пациентов в терапевтическом стационаре (53,2%). Недостаточность питания наиболее часто выявляется у пациентов с ХСН, также нарушения питательного статуса часто наблюдаются у пациентов с ХОБЛ, циррозами печени, онкологическими и другими заболеваниями. Было выявлено, что питательный статус, в частности величина ТМТ, зависит от продолжительности заболевания, адекватности медикаментозной терапии, а также от возраста пациентов и количества потребляемой энергии. Было показано, что наиболее достоверно отражает состояние питания не ИМТ, а ТМТ, что определяет важную роль данного показателя в оценке питательного статуса у всех пациентов.

Причиной гипотрофии у терапевтических больных в 61% является ХСН, что можно объяснить как высокой распространенностью данной нозологии в популяции, так и особенностями течения ХСН, которые приводят к значимым нарушениям питательного статуса. Общеизвестными причинами снижения массы тела при ХСН являются анорексия, тошнота и рвота центрального происхождения, а также дигиталисная интоксикация, неполноценная доставка нутриентов к клеткам, гиперметабо-

лизм, в том числе за счет дополнительной активации дыхательной мускулатуры и повышения потребности в кислороде гипертрофированного миокарда. Большое внимание в последнее время привлекли механизмы развития стойкой мальабсорбции у пациентов с ХСН. Происходит снижение секреторной активности всех пищеварительных желез, атрофия ворсинок в тонкой кишке, ишемия кишечной стенки, вследствие чего энергоемкий процесс мембранного транспорта затруднен. Увеличивается толщина крипального слоя за счет клеточной инфильтрации и роста количества бокаловидных клеток. Также определяется отек слизистой оболочки тонкой кишки, гемо- и лимфостаз, приводящий к потере большого количества альбумина из расширенных лимфатических сосудов кишечной стенки. Также обращает на себя внимание выраженная депозиция коллагена в слизистой оболочке тонкой кишки вследствие активации фибробластов альдостероном, уровень которого у данных пациентов повышен [4, 5].

Несмотря на высокую распространенность, до сих пор отсутствует единый подход к определению кахексии. Представление о кахексии только как о крайней степени истощения неполноценно. Необходимо учитывать скорость снижения массы тела, поскольку она значительно влияет на прогноз пациентов. Так, по данным исследования SOLVD, снижение массы тела на 6% и более у пациентов с ХСН является мощным предиктором, отрицательно влияющим на выживаемость наряду с такими факторами, как возраст, пол, фракция выброса ЛЖ, функциональный класс по NYHA [6]. Такой подход официально был принят только в отношении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), где кахексией считается состояние, при котором скорость потери МТ превышает 6,5% за 6 месяцев.

Среди всех причин, приводящих к развитию гипотрофии, можно выделить две основные группы: экзогенные и эндогенные. К экзогенным причинам относят вынужденное или осознанное голодание, что приводит к формированию алиментарной кахексии. Эндогенные формы кахексии (*вторичное истощение*) — полиэтиологическая группа, включающая в себя все формы гипотрофии, развивающиеся как осложнение соматической патологии. В последнее время было показано, что эндогенная кахексия, несмотря на внешнее сходство с алиментарной, имеет в своей основе несколько отличные механизмы, что отражается и на течении данного синдрома, и на прогнозе относительно жизни.

Хорошо известно, что большинство хронических заболеваний приводит к развитию кахексии. Существует немало работ, посвященных сердечной кахексии, кахексии при ХОБЛ, при онкологических заболеваниях. Информация о патогенезе и причинах прогрессирующей потери массы тела крайне разрозненна и противоречива, что во мно-

гом объясняет отсутствие универсальных методов коррекции кахексии и алгоритмов ведения таких пациентов в клинике внутренних болезней.

Обобщение конкретных механизмов развития кахексии при разнообразных нозологиях позволяет говорить о едином патогенезе данного синдрома. Основопологающими моментами являются активация выработки провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), приводящих к анорексии, гиперлептинемии, как следствие — инсулинорезистентность, резистентность к СТГ. Помимо лептина [7], цитокины усиливают экспрессию в скелетных мышцах разобщающего белка (uncoupling protein) UCP-2, который усиливает теплопродукцию, участвует в мобилизации ЖК из жировой ткани и приводит к потере массы тела [8]. Гуморальная регуляция метаболизма характеризуется преобладанием эффектов катаболических гормонов (глюкокортикоиды, катехоламины) над анаболическими (СТГ, инсулин, половые стероиды). При этом происходит мобилизация липидов из депо, аминокислот (преимущественно из мышечной ткани) и активация глюконеогенеза. Дополнительные нарушения белкового обмена являются следствием либо недостаточного всасывания нутриентов (мальабсорбция), либо их патологической потери — протеинурия, экссудативная энтеропатия.

Вне зависимости от причины клинические последствия кахексии едины и включают в себя астеновегетативный синдром, мышечную слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, иммунодефицит, частые инфекции, дисбактериоз (синдром повышенной контаминации тонкой кишки), синдром полигланулярной эндокринной недостаточности. Известно, что развитие кахексии значительно утяжеляет прогноз пациентов с соматической патологией. Так, было показано, что смертность пациентов с сердечной кахексией составляет 50% за 18 мес. По данным В. R. Bistrian, при снижении массы тела у стационарного больного на 5% продолжительность госпитализации увеличивается в два раза, а частота осложнений — в 3,3 раза [9].

Таким образом, данное исследование продемонстрировало высокую распространенность недостаточности питания среди терапевтических больных и необходимость коррекции питательного статуса уже на ранних этапах заболевания.

У больных с ХСН это представляет особую проблему, поскольку ведет к дальнейшей прогрессии сердечной недостаточности. Формируется порочный круг. Такие больные нуждаются в комплексном подходе, включающем как лечение ХСН, так и коррекцию нутритивных нарушений. Устранить недостаточность питания только диетой невозможно, поскольку значительный процент поступающих с пищей питательных веществ не всасывается.

Исследования последних лет позволили приблизиться к решению данной проблемы путем вклю-

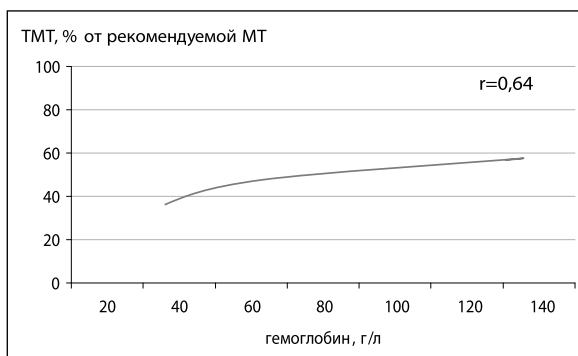


Рис. 10. Нормохромная анемия у пациентов с ХСН. Корреляция уровня гемоглобина с ТМТ

чения в стандарты терапии ХСН методов нутритивной поддержки. Так, результаты пилотного исследования доказали эффективность применения у больных с ХСН III — IV ФК сбалансированной олигомерной смеси «Пептамен» [1]. В ходе исследования был выявлен прирост ТМТ в группе, получающей «Пептамен», который составил после 4-недельной терапии $4,6 \pm 0,4\%$. В то же время в контрольной группе ТМТ снизилась на $3,7 \pm 0,21\%$ ($p = 0,03$). Также было выявлено увеличение толерантности к физическим нагрузкам по результатам 6-минутного теста: в группе, получавшей «Пептамен», показатели 6-минутного теста увеличились на $29,6 \pm 3,2\%$, а в контрольной группе — на $4,2 \pm 2,4\%$ ($p = 0,05$).

При применении сбалансированных смесей для энтерального питания, усвояемость которых очень высока, процент всасывания значительно повышается, кроме того, питательные смеси способствуют нормализации обмена в стенке тонкой кишки, что также повышает ее функциональную активность. В свете описанного выше необходимость нутритивной поддержки не вызывает сомнения. Применение сбалансированных по уровню белков, жиров и углеводов смесей для энтерального питания должно приводить к повышению усвоения нутриентов и улучшению функциональной активности тонкой кишки, в итоге улучшив клиническое течение болезни.

Результаты вышеперечисленных работ явились теоретической предпосылкой к проведению исследования САТУР-II.

Цель исследования — определить влияние питательной смеси «Пептамен» на толерантность к физическим нагрузкам, трофологический статус и тяжесть течения ХСН у пациентов с ХСН III — IV ФК с разной степенью гипотрофии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Исследование открытое, проспективное, многоцентровое, когортное, рандомизированное. Сформировано три когорты исходя из выраженности

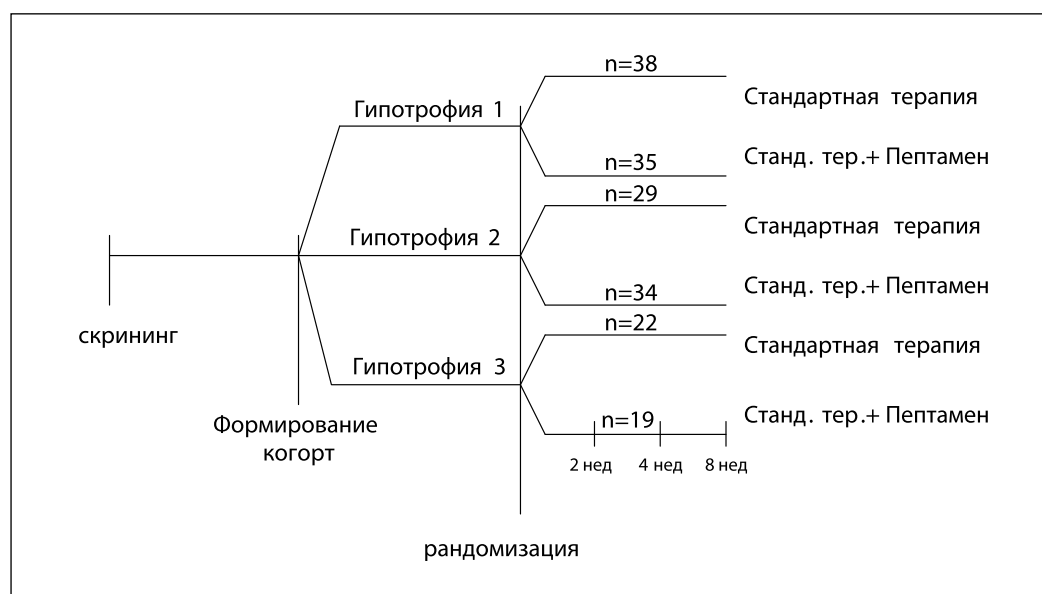


Рис. 11. Дизайн исследования

гипотрофии (1, 2 и 3-й степени). Режим дальнейшей терапии (нутритивная поддержка «да»/нутритивная поддержка «нет») в каждой когорте определен методом стратификации (рис. 11).

Проводится под эгидой ОССН и РГМУ.

Исследование проводится с письменного добровольного согласия больного. Этический контроль осуществляется этическим комитетом РГМУ, другими локальными этическими комитетами.

Первичная конечная точка

1. Количество пациентов, увеличивших на 25 % дистанцию 6-минутной ходьбы.
2. Количество пациентов с нарастанием или стабилизацией тощей массы тела.

Вторичная конечная точка:

1. количество летальных исходов + госпитализации;
2. количество пациентов с увеличением ФВ;
3. увеличение среднего функционального класса по группе;
4. повышение качества жизни пациентов (по результатам Миннесотского опросника).

В исследование включаются больные, поступающие в клинику с признаками декомпенсации ХСН после стабилизации состояния.

В каждом центре планируется включить по 48 пациентов: 24 — в основную группу, 24 — в контрольную, по 7 человек в каждую когорту соответственно.

На данном этапе включено 176 пациентов в 9 центрах, принявших участие в исследовании САТУРН-I [1].

Все включенные пациенты разделены на три когорты. Пациенты каждой когорты рандомизируются на две группы — основная группа получает стандартную терапию в соответствии с рекомендациями ОССН и нутритивную поддержку питательной

смесью «Пептамен» в количестве 25 % суточной потребности в энергии, контрольная группа получает стандартную терапию и питание в рамках диеты № 10. Рандомизация осуществляется методом случайных чисел.

1-я: больные со скрытым дефицитом ТМТ (снижение ТМТ более 10 % нормы при нормальном ИМТ) (с признаками гипотрофии 1-й степени) — 78 пациентов (35 — основная группа, 38 — контрольная).

2-я: больные с признаками гипотрофии 2-й степени — 63 пациента (34 — основная группа, 29 — контрольная).

3-я: больные с сердечной кахексией (ИМТ менее 15,5 кг/м² или потеря массы тела более 7,5 % за 6 месяцев) — 41 пациент (19 — основная группа, 22 — контрольная).

Продолжительность исследования — 8 недель.

Включение пациентов

На вновь включенного пациента заполняется рандомизационная форма, которая отправляется по электронной почте в центр. На каждого пациента заводится индивидуальная карта.

Включение больных в ту или иную когорту осуществляется по мере поступления пациентов. Лечение пациентов начинается со дня рандомизации.

Объем и методы исследования

1. 6-минутный тест — оценивалось расстояние, пройденное пациентами за 6 минут, в метрах.
2. Измерение массы тела и ИМТ:
ИМТ = масса тела (кг)/рост² (м²).
3. Определение жировой и тощей массы тела по методу Durnin — Womersley.

С помощью калипера (адипометра) измеряются кожно-жировые складки в 4 стандартных точках:

- на уровне средней трети плеча над бицепсом;
- трицепсом;

- на уровне нижнего угла лопатки;
- в правой паховой области на 2 см выше средней пауперальной связки.

Производится определение роста и возраста больного, измерение вышеперечисленных кожно-жировых складок, по таблице в зависимости от суммы толщины кожно-жировых складок определяется жировая масса тела.

Подсчет тощей массы тела: $TMT = MT - ЖМТ$.

4. Лабораторные методы: общий белок, альбумин, абсолютное число лимфоцитов.

5. Оценка качества жизни (QoL) осуществляется с помощью Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ).

6. Оценка клинических признаков белково-энергетической недостаточности (мышечная слабость, снижение кожной эластичности, тонкие редкие волосы, снижение умственной и физической работоспособности).

7. Ведение пищевых дневников и подсчет суточной калорийности питания.

Клиническая характеристика пациентов

В табл. 4 представлена клиническая характеристика пациентов. В каждой когорте основная и контрольная группы не отличались по основным показателям. Все пациенты имели ишемический генез ХСН. Средний возраст составил 65,7 года.

Лечение пациентов

Все больные, поступающие в стационар с декомпенсацией ХСН и основной, и контрольной группы, получали базовую терапию, включающую ингибиторы АПФ, мочегонные, при наличии мерцательной аритмии начинали титрацию β -блокаторов (с минимальной стартовой дозы 12,5 мг), в отдельных случаях назначали сердечные гликозиды. При наличии у пациентов стенокардии к терапии добавлялись нитраты.

Для всех пациентов проводился расчет истинных энергетических потребностей и оценивался суточ-

ный рацион по данным пищевых дневников. К базовой терапии пациентам основной группы с 1-го дня лечения добавляли питательную смесь «Пептамен», а пациентов 1-й группы обеспечивали необходимым объемом нутриентов в рамках диеты № 10. Пищевые дневники вели все пациенты.

Пациенты основной группы удовлетворяли за счет энтерального питания 25 % суточной потребности. В среднем это составляло 450–650 ккал, что соответствует 100–130 г сухого порошка «Пептамен».

Расчет фактической потребности больного в энергии осуществлялся по стандартным формулам Харрис — Бенедикта с учетом фактора активности, температуры и степени питательной недостаточности [12]. Расчет фактической потребности больного в энергии:

$$ДРЭ = ЕОО \times ФА \times ТФ \times ДМТ,$$

где: ДРЭ — действительные расходы энергии (ккал/сут);

ЕОО — основной обмен, рассчитанный по уравнению Харрис — Бенедикта:

$$ЕОО (\text{мужчины}) = 66 + (13,7 \times \text{масса тела, кг}) + (5 \times \text{рост, см}) - (6,8 \times \text{возраст, г}),$$

$$ЕОО (\text{женщины}) = 655 + (9,6 \times \text{масса тела, кг}) + (1,8 \times \text{рост, см}) - (4,7 \times \text{возраст, г});$$

ФА — фактор активности (постельный режим — 1,1, палатный режим — 1,2, общий режим — 1,3);

ТФ — температурный фактор (37°C — коэффициент 1,0; 38°C — 1,1; 39°C — 1,2);

ДМТ — дефицит массы тела (10–20 % нормы — коэффициент 1,1; 20–30 % — 1,2; > 30 % — 1,3).

Эффективность нутритивной поддержки оценивается через 8 недель в сравнении с группой контроля. Критериями эффективности являются улучшение показателей 6-минутного теста, увеличение или стабилизация тощей массы тела.

Таблица 4.

	Гипотрофия 1		Гипотрофия 2		Гипотрофия 3	
	Пептамен	контроль	Пептамен	контроль	Пептамен	контроль
число пациентов	35	38	34	29	19	22
Мужчин	19	29	16	15	8	10
Женщин	16	18	18	14	11	12
Средний возраст	61,3 ± 5,2	62,6 ± 4,1	62,4 ± 3,5	65,6 ± 4,6	68,2 ± 4,4	66,6 ± 3,1
6-минутный тест, м	256,2 ± 9,3	249,4 ± 10,2	221,1 ± 13,3	223,4 ± 8,9	208,1 ± 8,8	203,3 ± 9,9
ФВ, %	36,2 ± 2,8	35,1 ± 1,2	26,1 ± 2,1	25,1 ± 1,3%	26,1 ± 2,1	25,1 ± 1,3
ИМТ, кг/м ²	24,6 ± 2,3	23,2 ± 2,2	19,6 ± 0,8	19,2 ± 1,1	17,9 ± 0,8	17,4 ± 1,0
ТМТ, % от общей МТ	70,1 ± 1,1	69,7 ± 0,8	59,8 ± 1,2	58,2 ± 1,9	51,1 ± 1,2	50,3 ± 0,9

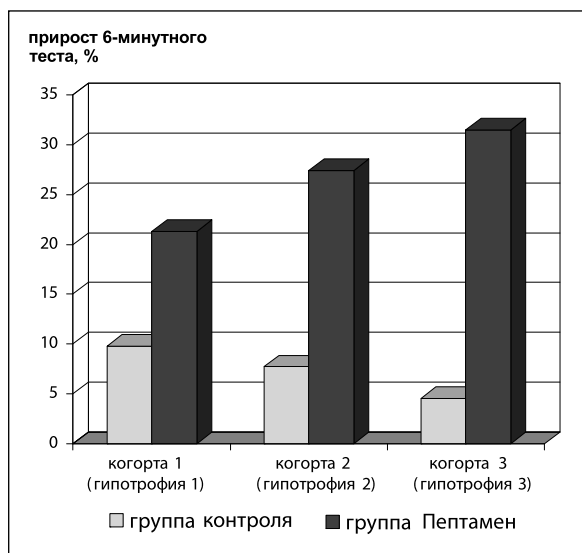


Рис. 12. Прирост показателей 6-минутного теста на фоне терапии Пептаменом

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе 8-недельного наблюдения суммарно умерло 8 пациентов (3 — в основной, 5 — в контрольной группе), повторно госпитализированы 29 пациентов, прервали лечение добровольно 0 пациентов. Комплаенс базовой и исследуемой терапии был ниже 80% у 4 пациентов в группе энтерального питания и у 5 — в группе контроля (исключены из окончательного обсчета). Завершили исследование 159 пациентов.

1. Динамика 6-минутного теста

Через 8 недель терапии получена достоверная разница между группами по показателям 6-минутного теста во всех трех когортах (рис. 12). В группе пациентов с гипотрофией 3 прирост показателей 6-минутного теста оказался максимальным и составил $31,5 \pm 3,3\%$ в основной группе против $4,5 \pm 1,1\%$ в группе контроля. В когорте с гипотрофией 2-й степени — $27,4 \pm 2,4\%$ против $5,7 \pm 1,2\%$, в когорте с гипотрофией 1-й степени — $21,3 \pm 2,4\%$ и $9,8 \pm 2,1\%$. Разница между основной и контрольной группами в каждой когорте достоверна. В первой когорте $p = 0,044$, во второй $p = 0,038$, в 3-й — $p = 0,027$. Данные результаты свидетельствуют о том, что все пациенты с признаками гипотрофии нуждаются в нутритивной поддержке, в особенности пациенты с признаками сердечной кахексии (гипотрофия 3-й степени).

2. Прирост тощей массы тела.

У всех пациентов, получавших «Пептамен», был отмечен прирост ТМТ, в то время как у большинства пациентов контрольной группы наблюдалось прогрессивное снижение ТМТ, несмотря на проводимую терапию. В первой когорте в основной группе ТМТ возросла в среднем на $1,9 \pm 0,11$ кг, а в контрольной — уменьшилась на $0,9 \pm 0,12$ кг ($p = 0,012$). Во второй когорте ТМТ в основной груп-

пе увеличилась на $1,9 \pm 0,21$ кг, в контрольной — снизилась на $0,8 \pm 0,09$ кг ($p = 0,014$). В третьей когорте прирост составил $1,7 \pm 0,17$ кг, в контрольной группе отмечено максимальное снижение ТМТ на $1,1$ кг ($p = 0,011$) (рис. 13).

3. Количество госпитализаций и смертность

Суммарно за 8 недель было 29 госпитализаций по поводу ХСН. В основной группе, получавшей терапию «Пептаменом», было 11 госпитализаций, в контрольной — 18. Однако с учетом сравнительно небольшого количества госпитализаций разница между группами недостоверна.

Всего умерло 8 пациентов (3 — в основной группе, 5 — в контрольной). Причинами смерти в 4 случаях явилась пневмония, в 3 — инфаркт миокарда, в 1 — ОНМК. Окончательный анализ после завершения исследования позволит с большей достоверностью оценить прогноз пациентов на фоне нутритивной поддержки.

Безопасность лечения

В группе энтерального питания у 16 пациентов отмечены побочные явления: у 9 пациентов — диарея, потребовавшая снижения дозы смеси, у 5 пациентов — тошнота, в 2 случаях отмечалась рвота при первом приеме смеси. Все побочные явления купированы, отмены препарата не потребовалось.

Комплаенс. Анализ пищевых дневников показал, что пациенты контрольной группы были не в состоянии потребить необходимый объем пищи при стандартном питании. (Причинами тому, вероятно, являются выраженная анорексия, снижение моторики, отек слизистой оболочки ЖКТ.) COMPLAINTS в контрольной группе составил $76,5 \pm 2,1\%$, а в группе исследования — $91,3 \pm 1,9\%$, так как энтеральные смеси обладают высокой калорийной плотностью и больной получает необходимую энергию в меньшем объеме пищи.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема прогрессирующей потери массы тела у больных ХСН на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных в кардиологии. В многоцентровых рандомизированных исследованиях было доказано, что снижение массы тела при ХСН приводит к достоверному увеличению количества госпитализаций и смертности больных.

В мировой практике применялись многочисленные попытки лечения сердечной кахексии — растворимыми рецепторами к TNF-а, гормоном роста, анаболическими стероидами и др. [13–14], однако предотвратить прогрессию потери тощей массы практически не удавалось. Во многом это связано с отсутствием специфической терапии.

Учитывая выраженность морфологических изменений ЖКТ при ХСН, приводящих к развитию синдрома мальабсорбции, необходимо рассматривать тонкую кишку как принципиально новый

орган-мишень, являющийся важным патогенетическим звеном в развитии сердечной кахексии и прогрессии ХСН [10]. Однако состояние тонкой кишки обходится вниманием специалистов и не учитывается в схемах лечения сердечной недостаточности. Сейчас становится ясным, что больные ХСН нуждаются не только в повышенном энергообеспечении, но и в исходно измененных нутриентах, которые могут усваиваться в условиях пораженной кишки.

Одним из перспективных методов лечения сердечной кахексии, по нашему мнению, является энтеральное питание как патогенетически оправданная система назначения сбалансированных питательных смесей. Накоплен определенный опыт применения нутритивной поддержки в кардиохирургии [15–17]). Однако аспекты применения энтерального питания при ХСН до настоящего момента были освещены крайне скудно и только в пилотных исследованиях, в то время как распространенность недостаточности питания среди больных ХСН в терапевтических стационарах чрезвычайно высока [1, 18].

В настоящем многоцентровом исследовании мы поставили цель: оценить эффективность нутритивной поддержки в период прогрессии ХСН. Выше приведены лишь предварительные результаты САТУРН II, однако уже очевидно, что нутритивная поддержка эффективна при любой степени гипотрофии у пациентов с ХСН.

Высокая усвояемость энтеральных смесей обусловлена специальной обработкой нутриентов и сбалансированным соотношением белков, жиров и уг-

леводов. Хорошая всасываемость, а также высокая энергетическая плотность искусственных питательных смесей позволила пациентам получить необходимый объем энергии и нутриентов, несмотря на снижение аппетита. Пациенты контрольной группы вследствие выраженной анорексии и низкой усвояемости необработанных продуктов не могли полностью удовлетворить свои пищевые потребности. Это объясняет тот факт, что в группе, получавшей дополнительное энтеральное питание, удалось предотвратить потерю и даже добиться некоторого прироста тощей массы тела, в то время как в контрольной группе она продолжала снижаться, несмотря на адекватную терапию. Прирост ТМТ закономерно проявился в увеличении толерантности к физическим нагрузкам, что подтвердилось результатами 6-минутного теста.

В группе, получавшей «Пептамен», состояние, проходимое за 6 мин, увеличилось. По сути, у пациентов основной группы произошло снижение ФК ХСН. Практикующему врачу хорошо известно, что добиться снижения ФК при ХСН крайне сложно даже при адекватной медикаментозной терапии. На сегодняшний день необходимость применения препаратов энтерального питания у пациентов с ХСН очевидна.

Таким образом, полученные на сегодняшний день данные позволяют поднимать вопрос о необходимости внесения изменений в рекомендации по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью и гипотрофией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anker, S. D. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study/S. D. Anker, A. Negassa, A. J. Coats et al.//Lancet. — 2003. — Vol. 29, № 361 (9363). — P. 1077–1083.
2. Waitzberg, D. L. Hospital malnutrition: The Brazilian National Survey/D. L. Waitzberg [et al.]. //Nutr. — 2001. — Vol. 17. — P. 573–580.
3. Арутюнов, Г. П. Стандарты обследования больного с ХСН со сниженной массой тела/Г. П. Арутюнов//Сердечная недостаточность. — 2001. — Т. 2, № 3. — С. 127–131.
4. Арутюнов, Г. П. Кахексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать?/Г. П. Арутюнов//Сердечная недостаточность. — 2001. — Т. 2, № 3.
5. Арутюнов, Г. П. Морфофункциональные изменения тонкой кишки и поперечнополосатой мускулатуры у больных с хронической сердечной недостаточностью (пилотное исследование)/Г. П. Арутюнов, Р. А. Серов, Н. В. Рылова//Сердечная недостаточность. — 2001. — Т. 2, № 3.
6. Tessitore, L. Adipocyte expression and circulating levels of leptin increase in both gynaecological and breast cancer patients/L. Tessitore, B. Vizio, D. Pesola//Int. J. Oncol. — 2004. — Vol. 24, № 6. — P. 1529–1535.
7. Зайчик, А. Ш. Основы патохимии/А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб.: Элби-СПб, 2000.
8. Bistrian, B. R. Metabolic aspects of protein sparing modified fast in dietary management of Prader-Willi obesity/B. R. Bistrian, G. L. Blackburn, J. B. Stanbury//N. Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 296. — P. 774.
9. Арутюнов, Г. П. Исследование распространенности и клинической значимости гипотрофии у терапевтических больных (САТУРН)/Г. П. Арутюнов//Сердечная недостаточность. — 2006.
10. Арутюнов, Г. П. Морфофункциональные изменения тонкой кишки и поперечно-полосатой мускулатуры у больных с хронической сердечной недостаточностью/Г. П. Арутюнов, Р. А. Серов//Сердечная недостаточность. — 2001. — Т. 2. — С. 127–131.
11. Арутюнов, Г. П. Применение сбалансированной смеси «Пептамен» для энтерального питания в лечении больных с ХСН/Г. П. Арутюнов, О. И. Костюкевич, Н. В. Рылова//Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 5. — С. 221–225.
12. Арутюнов, Г. П. Питание больных с хронической сердечной недостаточностью, проблемы нутритивной поддержки, решенные и нерешенные аспекты/Г. П. Арутюнов, О. И. Костюкевич//Сердечная недостаточность. — 2002. — Т. 3, № 5. — С. 245–248.
13. Osterriell, K. J. Randomised double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with CHF/K. J. Osterriell, O. Storhm, J. Schuler//Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1233–1237.
14. O'Driscoll, J. C. Treatment of end stage CHF with growth hormone/J. C. O'Driscoll, D. J. Green, H. Ireland//Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 1068–1079.
15. Deswal, A. A phase I trial of tumor necrosis factor- α (p75) fusion protein (TNPR: Fe) in patients with HF/A. Deswal, Y. Seta, C. H. Bloesch//Circulation. — 1997. — Vol. 96, suppl. I. — P. 323.
16. Broqvist, M. Nutritional assessment and muscle energy metabolism in severe congestive heart failure: effects of long-term dietary supplementation/M. Broqvist, H. Arnqvist et al.//Eur. Heart J. — 1994. — Vol. 15. — P. 1641–1650.
17. Blackburn, G. L. Nutritional support in cardiac cachexia/G. L. Blackburn, G. W. Gibbons et al.//J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1977. — Vol. 73. — P. 480–496.
18. Gibbons, G. W. Pre- and postoperative hyperalimentation in the treatment of cardiac cachexia/G. W. Gibbons, G. L. Blackburn et al.//J. Surg. Res. — 1976. — Vol. 19. — P. 439–444.

