

**Применение сбалансированной смеси “Пептамен” для энтерального питания в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (пилотное исследование).**

***Введение:***

Хроническая сердечная недостаточность воспринимается нами как системная болезнь, вовлекающая в патологический процесс многие органы и системы: эндотелий сосудов, миокард, печень, клубочек и интерстиций почки, кишечник, поперечно-полосатые мышцы и т.д. (1-3). Как и всем системным болезням ХСН присущи общие патофизиологические синдромы, среди которых воспаление и снижение массы тела занимают одно из ведущих мест.

К числу основных жалоб у больных, страдающих ХСН, относятся ощущение слабости, быстрой утомляемости и прогрессирующее снижение толерантности к физическим нагрузкам. Естественно, что частота подобных жалоб нарастает с ростом ФК ХСН, и достигает своего пика у больных с ГУФК ХСН (4). Традиционное объяснение этих жалоб интоксикацией и измененным периферическим кровотоком, обусловленным нейрогормональным дисбалансом, по-видимому, не может считаться всеобъемлющим, хотя бы потому, что общепризнан факт прогрессивного снижения тощей массы тела (ТМТ) у этих больных.

Под ТМТ понимают всю не жировую ткань, состоящую из скелетной мускулатуры (30%), массы висцеральных органов (20%) и костной ткани (7%). Содержание жира в организме в норме составляет 9-24% (5). Снижение ТМТ приводит к функциональной дисфункции практически всех групп мышц, в том числе, поперечно-полосатой и, что особенно важно, дыхательной мускулатуры, что предопределяет клинический манифест слабости, утомляемости, снижение толерантности к физическим нагрузкам и во многом одышки.

Важно обратить внимание на трудность идентификации снижения тмт. Долгий период времени оно остается незамеченным из-за выраженных жировых отложений и из-за отсутствия в повседневной практике стандартов оценки трофологического статуса пациентов. К сожалению, на снижение тмт обращают внимание лишь при значительном снижении имт. Выраженная потеря массы тела, - кахексия, диагностируется при имт менее 15,5 или при снижении мт на 7,5% за 6 мес. И характеризуется крайне тяжелым прогнозом (50% смертность за 18 мес.) (6,7)

О каком количестве пациентов мы ведем речь? Если принять за 100% всех больных с клинически выраженной хсн, то пациентов с признаками сердечной кахексии будет по разным данным от 6% до 16%. (8-10) Однако внедрение в повседневную практику более тонких, хотя и легко выполнимых методов, позволило выяснить, что снижение мышечной массы присуще в той или иной степени примерно 90% больных с признаками ХСН и может иметь место при нормальном или даже повышенном ИМТ (11). Таким образом, снижение ТМТ следует приравнивать по своему значению к таким важным для врача симптомам, как одышка и отеки.

Особо следует отметить, что даже в популяции пациентов с ХСН, находящихся под строгим контролем и получающих адекватную современную терапию (мы говорим о популяции пациентов, включенных в исследование ELITE-11) регистрируется прогрессирующее снижение массы тела (у 12,6%). Какое объяснение современная медицина может предложить этому феномену? Ведь, по сути, мы признаем, что даже на максимально полной нейрогормональной блокаде (терапия лозартаном, блокатором рецепторов АТ II) процессы катаболизма значительно преобладают над анаболизмом.

В качестве возможной гипотезы нам представляется правомочным рассмотреть путь энерго-нутритивного дисбаланса или иными словами, дисбаланс между истинными потребностями и уровнем поступления и усвоения нутриентов.

Известно, что пациент с ИМТ < 19 требует в среднем 45 ккал/кг. Простой подсчет показывает, что при массе тела 60 кг суточная потребность составляет 2700 ккал. Практикующему врачу хорошо известно, что в реальной жизни это практически не достижимо из-за выраженной анорексии и свойственной таким пациентам мальабсорбции. Если принять за основу соотношение белки: жиры: углеводы за 4:1:1, то такой уровень ккал может быть достигнут при употреблении примерно 480г углеводов, 50г жира и 118г белка, что мало выполнимо.

Итак, может ли обычный рацион, общепринятое домашнее питание, решить проблему адекватного энергоснабжения у больных ХСН? По сути, этот вопрос состоит из двух частей:

Какая форма нутриентов наиболее приемлема и сколько энергии необходимо на самом деле (учитывая выраженное нарушение всасывания в тонкой кишке, что приводит к снижению истинного уровня поступающей энергии)? При изучении биоптатов тонкой кишки обнаружены следующие изменения: 1) значительное

увеличение количества коллагена в слизистом слое по сравнению с контролем, 2) увеличение расстояния от энтероцитов до капилляров. 3) выраженная атрофия ворсинок. (12) Известно, что при СИ значительно повышается уровень ЛТ II. Следствием этого является спазм сосудов в стенке кишки, местная гипоксия ткани. Избыточная секреция альдостерона приводит к активации фибробластов, увеличению синтеза коллагена I типа и отложению его в стенке кишки, Периваскулярные отложения коллагена приводят к увеличению расстояния между базальной мембраной энтероцитов и стенкой капилляра, что значительно ухудшает всасывание, особенно на фоне отека слизистой оболочки. Это ведет к быстрому развитию и прогрессированию белково-энергетической недостаточности (БЭН) и кахексии, что в свою очередь, обуславливает дальнейшую прогрессию ХСН. Формируется порочный круг. Такие больные нуждаются в комплексном подходе, включающем обязательную коррекцию нутритивных нарушений. При применении сбалансированных смесей для энтерального питания, усвояемость которых очень высока, процент всасывания значительно повышается, кроме того, энтеральные смеси способствуют нормализации обмена в стенке тонкой кишки, что повышает ее функциональную активность. Для подтверждения данной гипотезы было проведено следующее исследование,

### **Цель исследования:**

Оценить эффективность применения у больных с ХСН III-IV ФК дополнительного энтерального питания в виде сбалансированной олигомерной смеси Peptamen-

### **Обоснование выбора смеси Peptamen:**

В основе выбора смеси для энтерального питания лежит состояние нутриционного статуса больного и способность ЖКТ к перевариванию и всасыванию. Для больных с синдромом мальабсорбции более оправданы химически точные питательные смеси из легко усвояемых форм белка (пептиды, состоящие из небольшого числа аминокислотных остатков) (13).

Peptamen - полноценная сбалансированная смесь, изготовлена на основе пептидов, которые обеспечивают легкое усвоение всех питательных веществ и предназначена для питания больных с нарушенной функцией ЖКТ как дополнительное или переходное питание.

*Белковый компонент* представлен пептидами, причем, 90%- мелкие пептиды с длиной цепи до 40 аминокислот. Они имеют целый ряд преимуществ по сравнению с цельным белком или аминокислотами (13):

- Более высокий процент всасывания
- Более высокая биодоступность по сравнению со свободными аминокислотами
- В отличие от свободных аминокислот позволяют сохранить целостность кишечного барьера и предотвратить бактериальную транслокацию.

*Жировой компонент* на 70% представлен среднецепочечными триглицеридами (СЦТ) - это быстрый и легкодоступный источник энергии для больных с синдромом мальабсорбции. СЦТ улучшают усвоение эссенциальных ЖК и жирорастворимых витаминов. *Углеводы* представлены мальтодекстрином для поддержания невысокой осмолярности продукта.

Кроме того, возможно приготовление высококалорийных растворов (1.0-2,0ккал/ мл), что особенно важно для больных застойной ХСН в условиях ограничения потребления жидкости. Таким образом, олигомерные смеси являются оптимальным выбором в условиях декомпенсации ХСН.

### **Материалы и методы:**

Исследование открытое рандомизированное проспективное.

Исследование проводится с письменного добровольного согласия больного. Этический контроль осуществляется ЭК РГМУ.

В исследование было включено 57 человек 26 мужчин и 31 женщина. После рандомизации сформировалось 2 группы пациентов:

1. 30 больных получали стандартную терапию + обычное питание.
2. 27 больных в дополнение к стандартной терапии получали препараты энтерального питания в количестве, соответствовавшем 25% суточного рациона.

**Первичная конечная точка** (комбинированная):

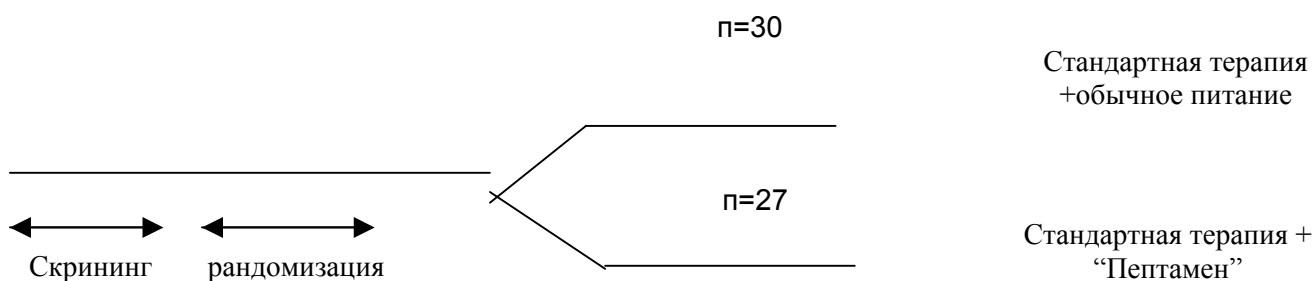
- 1) 20%-ое увеличение 6-минутного теста +
- 2) отсутствие потери ТМТ.

1. Критерии включения:	2. Критерии не включения:	3. Критерии исключения:
------------------------	---------------------------	-------------------------

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA.</li> <li>2. ФВ &lt;35</li> <li>3. 6-минутный тест &lt;5 00м</li> <li>4. Снижение тощей массы тела (ТМТ) на 10 и более % от нормы.</li> <li>5. ИМТ 19-26 кг/м<sup>2</sup></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Острые и хронические заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронические атрофические гастриты и энтериты, резекция тонкой кишки, острый и хронический панкреатит.)</li> <li>2. ХПН</li> <li>3. Психическая недееспособность.</li> <li>4. Циррозы печени</li> <li>5. Злокачественные опухоли любой локализации</li> <li>6. СПИД</li> <li>7. Туберкулез</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Аллергические реакции</li> <li>2. Отказ пациента</li> <li>3. Возникновение осложнений (тошнота, рвота, диарея)</li> </ol>
--	--	---

Продолжительность исследования - 4нед

**Дизайн исследования.**



## Объем и методы исследования.

1. *6-минутный тест*
2. *ЭхоКГ – исследование:* ФВ, Толщина ЛЖ
3. *Оценка качества жизни (QoL)* осуществляется с помощью Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ)
4. *Измерение массы тела и ИМТ*
5. *Окружность плеча (ОП).* Измеряется на уровне средней трети плеча нерабочей согнутой (но ненапряженной) руки (необходимо для последующего определения окружности мышц плеча).
6. *Толщина кожно-жировой складки трицепса (КЖСТ)* Измеряется с помощью калипера.
7. *Определение жировой и тощей массы тела по методу Durnin- Womersley.*  
С помощью калипера (адипометра) измеряются кожно-жировые складки в 4-х стандартных точках (на уровне средней трети плеча над бицепсом, трицепсом, на уровне нижнего угла лопатки, в правой паховой области на 2 см выше средней пупартовой связки) Расчет производится по формулам в зависимости от пола и возраста (I):
8. *Лабораторные методы.* Общий белок, альбумин, абсолютное число лимфоцитов
9. *Функциональные пробы:* -динамометрия кистей.
10. *Оценка всасывания:*

*а) Биохимическое определение жира в кале.* Методика включает в себя следующее:

Назначение диеты, содержащей 100 г. жира за 2 дня до начала и в процессе сбора кала.

Кал собирается в течение 72 часов в одну емкость, после чего подвергается гомогенизации. Из гомогената забирается 2 образца по 5 г для определения свободных и общих жирных кислот.

Анализ собранных образцов осуществляется в биохимической лаборатории стандартным методом.

*б) Биохимическое определение белка и его фракций в кале по содержанию азота.* Для определения белковых потерь используется ускоренный формоловый метод (модифицированный метод сжигания по Кьедалу). Исследуют содержание общего и растворимого азота, альбуминов и глобулинов. Назначается диета, содержащая не более 120 г белка за 2 дня до начала и в процессе сбора кала. Кал собирается в течение суток. Анализ образцов производится в биохимической лаборатории.

*в) Определение всасывания углеводов в тонкой кишке по тесту с Д-ксилозой.* Больной обследуется утром натощак После опорожнения мочевого пузыря он выпивает 5 г Д-ксилозы, растворенных в 300 мл воды. Собирают 2 порции мочи за 2 и за 5 часов. В качестве альтернативы (для исключения влияния почек на результаты пробы) можно использовать определение сывороточного содержания через 2 часа. Содержание ксилозы измеряется в каждом образце. Измерение количества ксилозы в моче и сыворотке является стандартным биохимическим методом.

### 4. Исследование биоптатов тонкой кишки

*Исходные данные:*

Базовая характеристика пациентов:

	<i>Группа 1 (гр .исследования)</i>	<i>Группа 2 (контроль)</i>
Общее число пациентов	30	27
Мужчин	14	12
Женщин	16	15
Средний возраст	65,6±4,6	68,4±5,5

ФК ХСН	3,54±0,2	3,66±0,09
Кол-во больных с ИБС	26	24
Кол-во больных ДКМП	4	3
1. 6-минутный тест, м	223,4±11,6	248,2 ±15,6
2. ФВ, %	31,1 ±1,3%	28,1 ±4,1
3. Толщина стенки ЛЖ, мм	11,3 ±0,44	10,9 ±0,24
4. (QoL), баллы	79,3 ±3.3	81,3 ±1,3
5. ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,2 ±3,2	22,6 ±2,4
6. Окр. плеча (ОП), см	20,6 ±1,6	21,2 ±1,4
7. Толщина КЖСТ мм	13,1 ±0,8	12,7 ±1,1
8. ТМТ, % от общей МТ	55,1 ±3,2	59,1 ±4,0
9. Общий белок, г/л	61,4 ±3,3	64,1 ±2,1
10. Альбумин, г/л	31,5 ±2,1	33,2 ±1,9
11. Абс. число лимф-ов, 10 <sup>9</sup> /л	1,68±0,21	1,72 ±0,20
12. Динамометрия, кг прав рука левая рука	7,8 ±1,2 6,4 ±1,8	7,2 ±1,1 6,9 ±1,0
13. потери белка с калом, г/сут	8,2 ±0,2	8,2 ±0,4
14. потери жира с калом , г/сут	6,8± 0,3	6,8 ±0,5
15. Экскреция Д-ксилозы за 2 ч и за 5 часов, г	0,5 ±0,12 и 0,7 ±0,14	0,5 ±0,11 и 0,8 ±0,09

*Относительная площадь коллагена.* В норме составляет 12,9%, а у больных с III-IV ФК ХСН площадь коллагена резко возрастает и составляет 31,7.

*Расстояние от базальной мембраны энтероцита до стенки капилляра.*

при III-IV ФК это расстояние увеличивалось более чем в два раза по сравнению с нормой.

*Оценка функциональной активности тонкой кишки:*

В среднем, потери жира превышали норму на 25,5%. То же происходит и с белками. Здесь потери при III-IV ФК ХСН превышали контрольные показатели в среднем на 36%. Всасывание углеводов, у больных III-IV ФК ХСН показатели были меньше в 2 раза.

Таким образом, при ХСН выявлены существенные морфо-функциональные изменения в тонкой кишке, которые приводят к выраженному синдрому мальабсорбции. Это позволяет рассматривать тонкую кишку как принципиально новый орган- мишень при ХСН и определить ей одну из ведущих ролей в патогенезе синдрома недостаточности питания.

### **Лечение:**

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 бета блокаторов (с минимальной стартовой дозы 12.5 мг), в отдельных случаях назначали сердечные гликозиды. При наличии у пациентов стенокардии к терапии добавлялись нитраты.

	<i>Группа 1</i>	<i>Группа 2</i>
Ингибиторы АПФ	100%	100%
Мочегонные	100%	100%
дигоксин	47%	53%
бета-блокаторы	36%	33%
спиронолактон	100%	100%
нитраты	30%	27%
аспирин	94%	97%

Пациенты группы исследования плюс к стандартной терапии получают сбалансированную питательную смесь Peptamen, в течение 4 недель.

*Расчет фактической потребности больного в энергии* осуществлялся по стандартным формулам Харрис-Бенедикта с учетом фактора активности, температуры и степени питательной недостаточности . (14):

Пациенты контрольной группы получали суточную энергию в составе обычного питания в рамках диеты №10.

Пациенты группы исследования 25% суточной потребности удовлетворяли за счет энтерального питания. В среднем, это составляло 450-650 ккал, что соответствует 100-130 г сухого порошка Peptamen.

*Побочные эффекты*, потребовавшие уменьшения дозы препарата при применении ЭП, зафиксированы у 3-х пациентов (тошнота, диарея).

*Комплаинс*: Анализ пищевых дневников показал, что пациенты контрольной группы были не в состоянии потребить необходимый объем пищи при стандартном питании. (Причиной тому, вероятно, является выраженная анорексия, снижение моторики, отек слизистой оболочки ЖКТ). COMPLAINT в контрольной группе составил 76%, а в группе исследования - 91%, Т.к. энтеральные смеси обладают высокой калорийной плотностью и больной получает необходимую энергию в меньшем объеме пищи.

### **Результаты исследования:**

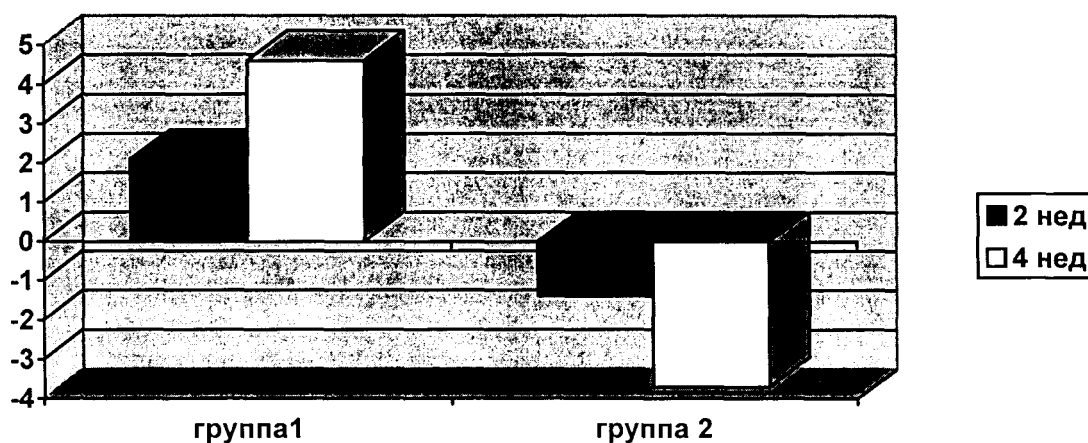
*Оценка эффективности применения сбалансированных питательных смесей у больных ХСН.* Оценка эффективности проводилась через 2 и 4 недели.

1. *Первичная конечная точка*: В группе 1 первичной конечной точки достигли 20 из 27 (74%) пациентов. В группе 2-11 из 30 (36%). Разница между группами достоверна. ( $p = 0.05$ )

2. *Показатели 6-минутного теста*. На 2-й неделе исследования намечается тенденция к росту показателей 6-мин теста более выраженная в группе исследования. На 4 неделе получена достоверная разница между группами: в группе исследования показатели 6-минутного теста увеличились на  $39,7 \pm 3,2\%$ , а в контроле- на  $9,2 \pm 2,4\%$ . ( $p = 0.03$ )



### 3. Прирост тощей массы тела.



Удалось не только замедлить прогрессию потери тощей массы тела, но и добиться ее прироста за 2 недели на 2,1% на 4 недели в среднем на 4,6% (в группе исследования). В контрольной группе, несмотря на клиническое улучшение, прогрессия потери массы тела не замедлилась и составила, в среднем, -1,4% за 2 недели и 3,7% за 4 нед.

4. Показатели динамометрии на данном этапе достоверно не различались, но также имел место некоторый рост показателей.
5. Среднее количество дней, необходимое для снижения ФК на 1 в группе исследования-9,3± 1,3, в контроле - 12,7±2,1 дней.

**Обсуждение.** 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, однако, предотвратить прогрессию потери массы практически не удавалось. Во многом это связано с отсутствием специфической терапии.

Учитывая выраженность морфологических изменений ЖКТ при ХСН, приводящие к развитию синдрома мальабсорбции, по нашему мнению, необходимо рассматривать тонкую кишку как принципиально новый орган -мишень, являющийся важным патогенетическим звеном в развитии сердечной кахексии и прогрессии ХСН. 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 освещены крайне скудно, в то время, как распространенность недостаточности питания среди больных ХСН в терапевтических стационарах чрезвычайно высока (11)

В своем исследовании мы попытались оценить эффективность нутритивной поддержки у больных ХСН в период прогрессии заболевания и достигли не только улучшения клинического статуса, более быстрой стабилизации состояния, но и улучшения функциональных показателей (достоверный рост показателей 6 минутного теста), и, что особенно важно, предотвращения потери массы тела.

**Заключение:** Таким образом, результаты данного исследования позволяют предположить, что применение нутритивной поддержки при ХСН патогенетически оправдано и приводит улучшению питательного статуса больных, увеличению функциональных показателей, и, возможно, к замедлению прогрессии сердечной кахексии и ХСН.

### **Литература:**

1. Lipkin D.P., Jones D.A., Poole-Wilson P.A. Abnormalities of skeletal muscle in patients with CHF. *Int J Card* 1988; 18: 187-195
2. Drexler H., Riede U., Munrel T. *Alteration of skeletal muscle in heart failure. Circulation* 1992; 85: 1751-59
3. Mancini DM., Walter G., Reichek N. *Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. Circulation* 1992; 85: 1364-73
4. Harrington D., Anker S.D. *Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in CHF. J Am Cl Cardiol* 1997; 30: 1758-64
5. *Руководство по парентеральному и энтеральному питанию под редакцией Хорошилова И. Е., Санкт-Петербург, 2000, стр.40.*
6. Anker S.D., Pomkowski P., Varney S. *Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure. Lancet* 1997; 349: 1050-1053
7. Anker S.D., Codts A.J.S. *Cachexia in heart failure is bad for you. Eur Heart J* 1998; 19: 191-193
8. Kannel W.B., Belanger A.J. *Epidemiology of HF. Am Heart J* 1991; 121: 951-957
9. Carr J.G., Stevenson L.W., Walden J.a. *Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe CHF secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am S Card* 1989; 63: 709-713
10. Abel R.M., Fischer J, Buckley M. *Malnutrition in cardiac surgical patients. Arch Surg* 1976; 111: 45-50
11. 4.Бейтуганов А.А., Вершинин А.А. *Нутритивная поддержка пациентов с ХСН и сниженной ТМТ в период прогрессии болезни. Сердечная недостаточность, том 2, 2001 г № 3.*
12. Арутюнов Г.П., Серов Р.А.. *Морфо-функциональные изменения тонкой кишки и поперечно-полосатой мускулатуры у больных с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность, том 2, 2001 г., стр. 127-131.*
- 13.
14. *Руководство по парентеральному и энтеральному питанию под редакцией Хорошилова И.Е., Санкт-Петербург, 2001г, стр. 179-181.*
15. Gibbons. G. W., Blackburn, G.L., et al. *Pre and postoperative hyperalimentation in the treatment of cardiac cachexia. J.Surg Res., 19:439-444, 1976.*
16. Broqvist, M, Arqvist, H, et al. *Nutritional assessment and muscle energy metabolism in severe congestive heart failure: effects of long-term dietari supplementation. Eur. Heart J. 15, 1641-1650, 1994*
17. Blackburn, G.L., Gibbons G.W., et al.: *Nutritional support in cardiac cachexia. J. Torac. Cardiovasc. Surg., 73:480-496, 1977.*