

Коррекция системного воспаления методом нутритивной поддержки у пациентов с ХСН III–IV ФК

О. И. Костюкевич, Г. Г. Хадышьян, ГОУ ВПО РГМУ

Резюме

Актуальность: ХСН рассматривается в настоящее время как системная болезнь. Одним из ведущих факторов патогенеза ХСН, наряду с активацией нейрогуморальных систем, является системный воспалительный ответ. При этом уровень провоспалительных цитокинов тем выше, чем больше ФК ХСН, и достигает максимума у больных с признаками сердечной кахексии, что определяет неблагоприятный прогноз относительно жизни. **Цель:** изучить динамику активности маркеров системного воспаления в сыворотке крови больных ХСН на фоне применения смеси для энтерального питания с противовоспалительным эффектом Модулен IBD. **Материалы и методы:** В исследование включались пациенты с ХСН III–IV ФК со сниженной тощей массой тела (ТМТ) и уровнем С-реактивного белка (СРБ) более 5 мг/дл. Всего включено 69 пациентов в возрасте $63,1 \pm 6,3$ лет. Группу контроля составили 32 пациента, которые получали стандартную терапию и питание в рамках диеты №10. В основную группу были включены 37 пациентов, получавшие в дополнение к стандартной терапии Модулен IBD в течение 4 недель. Измеряли уровень СРБ, ТМТ и индекс массы тела (ИМТ). Толерантность к физической нагрузке определяли при помощи теста с 6-мин. ходьбой. **Результаты:** Исходное содержание СРБ у пациентов с III–IV ФК ХСН составило $8,4 \pm 0,6$ мг/л, что более чем в 2 раза превышало нормальные показатели. Через 4 недели терапии уровень СРБ в группе больных, получавших Модулен IBD, снизился на 16,4%.

Summary

Urgency: CHF is presently regarded as a systemic disease. A leading factor in CHF pathogenesis along with activation of neurohumoral systems is the systemic inflammatory response. In this process, the higher CHF FC the higher level of proinflammatory cytokines, which reaches maximum in patients with signs of cardiac cachexy and predetermines an unfavorable survival prediction. **Aim:** Studying the dynamics of serum markers for systemic inflammation in patients with CHF during the use of a mixture for enteral nutrition Modulen IBD possessing an anti-inflammatory effect. **Materials and methods:** Study included III–IV FC CHF patients with decreased lean body mass (LBM) and a level of C-reactive peptide (CRP) above 5 mg/dl. In total 69 patients aged 63.1 ± 6.3 years were enrolled. Control group consisted of 32 patients receiving a standard therapy and nutrition by diet No. 10. Main group included 37 patients receiving in addition to the standard therapy Modulen IBD for 4 weeks. Level of CRP, LBM and body mass index (BMI) were measured. Exercise tolerance was evaluated using the 6-min walking test. **Results:** At baseline the level of CRP in patients with III–IV FC CHF was 8.4 ± 0.6 mg/l, which was more than twofold higher than normal. After 4 weeks of therapy, the level of CRP in patients receiving Modulen IBD decreased by 16.4%.

Одним из важных проявлений ХСН является активация системного воспалительного ответа. Взаимосвязь ХСН и повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов в настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений. Хроническое воспаление является одним из значимых факторов в развитии коронарной патологии и рассматривается как независимый предиктор ИБС [1, 2] и общей смертности [3, 4]. Реальность воспалительной теории подтверждается обнаружением в крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями повышенных концентраций маркеров системного воспалительного ответа, из которых наибольшее значение в клинической практике имеет СРБ.

Связь ХСН с повышением уровня провоспалительных цитокинов предопределила развитие нового направления в терапии, направленного на коррекцию системного воспаления. Обобщенные данные проспективных клинических исследований свидетельствуют об эффективности фармакотерапии (применение статинов, нестероидных противовоспалительных препаратов), что выражается в снижении концентрации СРБ [5]. Есть данные о значимом воздействии на уровень маркеров системного воспаления физической активности [6–9], нормализации веса [10–14].

Известно, что пациенты с признаками сердечной кахексии характеризуются более высокими показателями маркеров воспаления, чем пациенты с нормальной массой тела

[15–17]. Показано, что у данной категории пациентов увеличение массы тела приводит к снижению активности провоспалительных цитокинов [18, 19], следовательно, одним из возможных методов коррекции уровня маркеров воспаления у больных с сердечной кахексией является нутритивная поддержка. Достаточно много работ посвящено исследованию эффективности сбалансированных питательных смесей у пациентов со сниженной массой тела. В последнее время появились продукты энтерального питания, содержащие специфические противовоспалительные компоненты, в том числе трансформирующий фактор роста β_2 ($TGF-\beta_2$), которые активно применяются в схемах терапии воспалительных заболеваний ЖКТ (Модулен IBD, Nestle). Доказано, что применение данной смеси приводит к достоверному снижению уровня СРБ у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [20]. Однако эффективность специализированных противовоспалительных смесей у пациентов с ХСН совершенно не изучена. В своем исследовании мы впервые оценили влияние Модулена на уровень маркеров воспаления у пациентов с ХСН.

Цель исследования – изучение динамики активности провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ХСН на фоне применения смеси для энтерального питания Модулен IBD, а также определение взаимосвязи этих изменений с показателями трофологического статуса и физической активности пациентов.

Материалы и методы

В исследование были включены 69 пациентов в возрасте $63,1 \pm 6,3$ лет с ХСН III–IV ФК по классификации NYHA со сниженной ТМТ и уровнем СРБ более 3 мг/дл, которые поступали в стационар с признаками декомпенсации кровообращения. Критерии включения и исключения пациентов из исследования представлены в таблице 1.

Исследование открытое рандомизированное проспективное. Продолжительность исследования – 4 недели. После стабилизации состояния и исключения инфекционных осложнений, пациенты, соответствовавшие критериям включения, были рандомизированы на 2 группы по таблице случайных чисел. Четное число соответствовало включению в группу

Таблица 1 Критерии включения и не включения пациентов в исследование

Критерии включения	Критерии не включения	Критерии исключения
1. ХСН III–IV ФК по NYHA 2. Снижение ТМТ $\geq 10\%$ от нормы 3. СРБ ≥ 3 мг/дл	1. Острые и хронические заболевания ЖКТ 2. Инфекции 3. Психическая недееспособность 4. Циррозы печени 5. Злокачественные опухоли любой локализации 6. Ревматические заболевания	1. Аллергические реакции 2. Отказ пациента 3. Возникновение осложнений (тошнота, рвота, диарея), требующих прекращения приема смеси

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа контроля	Группа «Модулен»
Общее число пациентов	32	37
Мужчин	18	22
Женщин	14	15
Средний возраст	63,2±5,9	62,1±6,7
ФК ХСН	3,6±0,1	3,5±0,2
Количество больных с ИБС	29	35
Количество больных ДКМП	3	4
ИМ в анамнезе	16	13
Стабильная стенокардия	9	16
Сахарный диабет	4	5
МА постоянная форма	13	11
МА пароксизмальная форма	7	4
Артериальная гипертония	19	22
Продолжительность ХСН, мес	19±4,3	20±3,5
6-мин. тест, м	136,2±23,3	151,4±20,2
ФВ, %	29,1±8,1	26,1±11,3%
ИМТ, кг/м ²	22,6±4,3	21,2±4,2
TMT, % от должной TMT	76,8±7,2	82,2±6,9
СРБ, мг/дл	8,4±0,9	8,3±1,1

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, МА – мерцательная аритмия

нутритивной поддержки, а нечетное – в группу контроля. Группу контроля составили 32 пациента, которые получали стандартную терапию (табл. 3) и питание в рамках диеты № 10. В основную группу исследования были включены 37 пациентов, получавшие в дополнение к стандартной терапии препарат энтерального питания Модулен IBD в количестве 25% от суточной энергопотребности в течение 4-х недель. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Исследование проводилось с письменного добровольного согласия больного. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Данные, приведенные в таблице 2, показывают, что абсолютное большинство пациентов имело ишемический генез заболевания и было мужского пола. Средний возраст превышал 60 лет. Средний ФК по группам составил 3,6 и 3,5. По клиническим характеристикам исходные данные пациентов в двух группах не различались.

Лечение пациентов

Все пациенты с признаками ХСН получали стандартную базовую терапию, включающую иАПФ, β-блокаторы (после стабилизации состояния), спиронолактон, при необходимости петлевые или тиазидные диуретики, сердечные гликозиды, нитраты, аспирин. Пациенты группы контроля получали терапию в соответствии с основным заболеванием (табл. 3).

Питание всех пациентов осуществлялось в рамках диеты № 10. Все пациенты вели пищевые дневники. С 1-го дня стабилизации состояния пациентам основной группы исследования добавляли к стандартной терапии питательную смесь Модулен. При выборе дозы питательной смеси мы руководствовались нашими предыдущими работами, в которых было показано, что у пациентов с ХСН не всасывается в среднем 25% потребляемых с пищей нутриентов, соответственно, для восполнения этих потерь рекомендуется добавлять к стандартной диете препараты нутритивной поддержки в количестве 25% от суточной энергопотребности. В среднем это составляло 450–650 ккал, что соответствует 100–130 г сухого порошка Модулен. Расчет фактической потребности

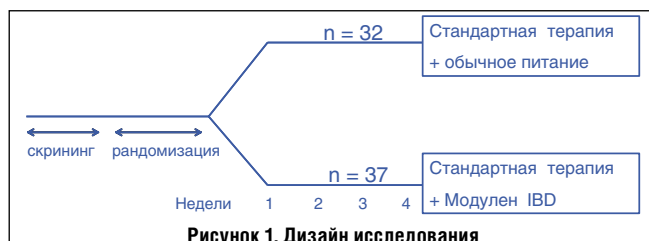


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 3. Лечение пациентов

Препараты	Группа контроля	Группа «Модулен»
Ингибиторы АПФ	100%	100%
Мочегонные препараты	100%	100%
Дигоксин	47%	53%
β-блокаторы	86%	83%
Спиронолактон	100%	100%
Нитраты	30%	27%
Аспирин	94%	97%

больного в энергии осуществлялся по стандартным формулам Харрис-Бенедикта с учетом фактора активности, температуры и степени питательной недостаточности. Все пациенты подвергались клинико-инструментальному обследованию, включающему определение физической активности по показателям 6-мин. теста и динамометрии, ЭхоКГ исследование с определением ФВ ЛЖ.

Оценка питательного статуса

А) Измерение массы тела и ИМТ

ИМТ рекомендован как достоверный показатель состояния питания. Для его измерения необходимо знать вес и рост пациента. ИМТ вычислялся по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2).$$

Б) Оценка компонентного состава тела проводилась с помощью калиперметрического метода Durnin-Womersley, 1972 [21].

Общую массу тела (ОМТ) можно представить в виде двух составляющих:

- 1) Тощая или обезжиренная масса тела, являющаяся наиболее адекватным показателем белкового обмена;
- 2) Жировая ткань (ЖТ), косвенно отражающая энергетический обмен:

$$\text{ОМТ} = \text{TMT} + \text{ЖТ}$$

Таким образом, для оценки состава тела достаточно рассчитать одну из этих величин. В норме ЖТ составляет 10–23% от ОМТ, а TMT – 80–77%. По мере развития кахексии нарушается усвоение белка в желудочно-кишечном тракте и начинается использование тканевых белков. Таким образом, TMT наиболее адекватно отражает уровень белкового обмена и состояние питания пациентов с ХСН. Оценка TMT проводилась в сравнении с должной TMT, которая должна составлять 70% и более от рекомендуемой МТ.

Сывороточные уровни СРБ определяли иммуноферментным методом.

Результаты исследования

В ходе 4-недельного наблюдения умер 1 пациент из контрольной группы, повторно госпитализировано 3 пациента (1 в группе контроля), прервало лечение добровольно 0 пациентов. Комплаинс базовой и исследуемой терапии был ниже 80% у 4 пациентов в группе «Модулен», у 5 – в группе контроля (исключены из окончательного обсчета).

Динамика уровня СРБ

Исходное содержание СРБ у пациентов с III–IV ФК ХСН составило 8,4±0,6 мг/дл, что более чем в 2 раза превышало нормальные показатели. Через 4 недели терапии уровень СРБ в группе больных, получавших Модулен IBD, снизился на 16,4%, что достоверно отличалось от группы

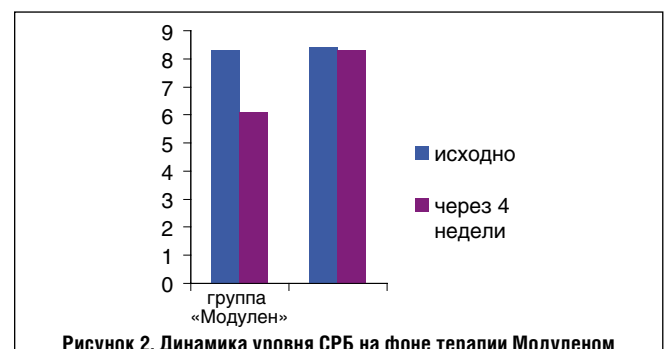


Рисунок 2. Динамика уровня СРБ на фоне терапии Модуленом

контроля, где уровень СРБ составил $8,3 \pm 0,3$ мг/дл ($p < 0,05$) (рис. 2). Причем уровень СРБ снижался вне зависимости от прироста массы тела, что позволяет судить об эффективности специализированных смесей не только за счет нормализации показателей питательного статуса, но и отдельно за счет противовоспалительного действия.

Динамика ТМТ

У большинства пациентов, получавших Модулен, отмечено достоверное увеличение ТМТ в среднем на $2,8 \pm 0,2$ кг. У 2-х пациентов, несмотря на терапию, ТМТ продолжала прогрессивно снижаться (на 1,1 и 0,4 кг), однако уровень СРБ у данных пациентов снизился так же, как и у других пациентов этой группы. В среднем ТМТ в группе нутритивной поддержки увеличилась на 3,4%. В группе стандартного питания отмечено достоверное снижение ТМТ в среднем на $1,6 \pm 0,2$ кг (2,9%). Таким образом, нутритивная поддержка приводит к достоверному увеличению ТМТ, в то время как в группе стандартного питания ТМТ продолжает прогрессивно снижаться. Различия между группами достоверны ($p < 0,05$) (рис. 3).

Динамика 6-мин. теста

Показатели 6-мин. теста до начала исследования в контрольной группе колебались от 85 до 223 м и в среднем составили $136,2 \pm 23,3$, а в группе исследования $151,4 \pm 20,2$. В группе «Модулен» через 4 недели терапии показатели 6-мин. теста увеличились на $29,6 \pm 3,2\%$, а в контроле – на $14,2 \pm 2,4\%$. По всей видимости, увеличение физической активности связано с компенсацией ХСН, $p = 0,05$ (рис. 4).

Между толерантностью к физической нагрузке и уровнем СРБ отмечалась отрицательная корреляционная зависимость. Анализ зависимости уровня СРБ и ТМТ также выявил обратную связь, то есть чем ниже была ТМТ, тем большим оказывался уровень СРБ.

Безопасность лечения

В группе энтерального питания отмечено 6 побочных реакций: 3 случая диареи, потребовавшие снижения дозы смеси, 2 случая тошноты и 1 эпизод рвоты.

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 и отек слизистой оболочки ЖКТ. COMPLAINTS в контрольной группе составил 76%, а в группе исследования – 91%, так как энтеральные смеси обладают высокой калорийной плотностью и большой получает необходимую энергию в меньшем объеме пищи.

Обсуждение

Многие исследователи ставят воспалительную теорию в ряд первоочередных причин развития и прогрессирования ХСН. Косвенным подтверждением этой теории являются положительные результаты применения препаратов, способных снижать синтез цитокинов и улучшать при этом клиническое течение ХСН. Механизм реализации гемодинамического и клинического влияния провоспалительных цитокинов при СН является предметом специальных исследований. На сегодняшний день очевидно, что это влияние складывается, по крайней мере, из четырех ключевых составляющих: 1) отрицательного инотропного действия; 2) ремоделирования сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ); 3) нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол; 4) усиления процесса апоптоза КМЦ и клеток периферической мускулатуры.

С другой стороны, прогрессирование ХСН приводит к повышению синтеза провоспалительных цитокинов. Усиление застоя и нарастающая гипоксия периферических тканей и самого миокарда приводят к активации иммунной системы и росту маркеров воспаления. Этим объясняется зависимость уровня СРБ от тяжести ХСН: чем выше

ФК ХСН, тем более выражена реакция иммунной системы и выше уровень цитокинов. И наоборот: уменьшение степени гипоксии понижает активность иммунного ответа. Основная причина активации воспаления у больных ХСН остается неясной. Существуют три гипотезы, объясняющие причины и механизм повышения уровня цитокинов при СН. Самой популярной является гипотеза миокардиальной продукции цитокинов. Экспериментальные исследования показывают, что кардиомиоциты способны продуцировать ФНО- α , СРБ, фактор роста, причем уровень цитокинов находится в прямой зависимости от степени напряжения стенки миокарда («диастолического стресса») и тем больше, чем выше уровень конечно-диастолического давления в ЛЖ. Согласно другой гипотезе важнейший источник провоспалительных цитокинов при СН – периферические ткани и скелетная мускулатура. Экстрамиокардиальная продукция цитокинов стимулируется тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов, возникающим вслед за повреждением миокарда и падением сердечного выброса. Согласно третьей гипотезе, причиной повышения уровня цитокинов у больных ХСН являются бактериальные эндотоксины, проникновение которых в организм осуществляется через поврежденную стенку кишечника. Попадая в кровоток, они, взаимодействуя с CD 14 рецептором иммунокомпетентных клеток, запускают синтез ФНО- α и других цитокинов. Эта оригинальная гипотеза, впервые высказанная Anker et al., имеет немало веских доказательств. Так, например, было показано, что моноциты больных ХСН, как правило, демонстрируют повышенную чувствительность к липополисахаридам, входящими в состав клеточной мембраны бактерий. У больных ХСН концентрация эндотоксина в плазме тем выше, чем более выражен отек кишечной стенки, причем применение диуретиков снижает уровень как эндотоксина, так и ФНО- α . «Кишечное» происхождение эндотоксина у больных ХСН подтверждается тем фактом, что его концентрация в печеночных венах достоверно выше, чем в ЛЖ или легочных венах. Тем не менее в рамках этой эндотоксиновой гипотезы не укладывается тот факт, что повышение уровня цитокинов отмечается у больных ХСН уже на ранних стадиях заболевания, когда застойные явления на периферии (в кишечнике) еще не так выражены. Повышение уровня провоспалительных цитокинов практически отсутствует у больных с СН, развившейся на почве легочной гипертензии, констриктивного перикардита или диастолической дисфункции.

Наряду с медикаментозными способами коррекции системного воспаления возможно применение немедикаментозных методик. Патогенетически обосновано включение в схемы терапии специализированных питательных смесей с противовоспалительным эффектом. В нашем исследовании было показано, что данная смесь обладает способностью снижать уровень системного воспаления у пациентов с ХСН. Применение Модулена IVD приводит к улучшению показателей питательного статуса и увеличению толерантности к физической нагрузке. Технология изготовления Модулена IVD позволила сохранить в его составе естественные противовоспалительные факторы роста (TGF- β_2), содержащиеся в непастеризованном молоке и способствующие снижению активности воспалительного процесса. Модулен IVD – это сухая полноценная сбалансированная смесь на основе казеина, в ее состав входят белки, жиры и углеводы в оптимальном соотношении, а также все необ-

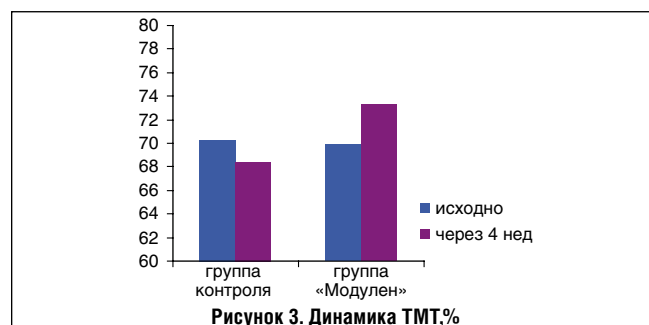


Рисунок 3. Динамика ТМТ, %

ходимые организму витамины, макро- и микроэлементы. Поэтому Модулен IBD может использоваться в качестве основного (или единственного) источника питания.

TGF- β_2 – противовоспалительный цитокин, содержащийся в женском и коровьем молоке. Кроме того, TGF- β_2 является фактором роста, участвует в регуляции иммунной функции и репарации тканей. Механизм действия TGF- β_2 долго оставался неизученным, последние экспериментальные данные показали, что данный цитокин обладает способностью ингибировать γ -интерферон, который, в свою очередь, приводит к экспрессии генов класса II главного комплекса гистосовместимости (HLA), запускающих синтез провоспалительных цито-

кинов [22]. TGF- β_2 в небольших количествах (до 0,44) содержится во многих питательных смесях, однако терапевтическая концентрация создана только в смеси Модулен IBD. Несколько крупных работ было посвящено влиянию Модулена IBD на уровень СРБ. При применении питательной смеси, содержащей TGF- β_2 , у детей с болезнью Крона через 8 недель уровень СРБ снизился с 62 до 5 мг/дл (p 0,001) [23].

Данное исследование позволяет рассматривать метод нутритивной поддержки смесями, содержащими специфический противовоспалительный компонент, как один из основных способов немедикаментозной коррекции системного воспаления у пациентов с тяжелой ХСН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103 (13):1813-1818.
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101 (15):1767-1772.
- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106 (5):506-512.
- Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20 (4):1057-1060.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286 (1):64-70.
- Geffken D, Cushman M, Burke G et al. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol*. 2001;153 (3):242-250.
- Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L et al. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55 (12):M709-715.
- Smith JK, Dykes R, Douglas JE et al. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA*. 1999;281 (18):1722-1727.
- Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A et al. Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;14 (5):344-350.
- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105 (7):804-809.
- Dandona P, Weinstock R, Thusu K et al. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83 (3):2907-2910.
- Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Olszanecka-Glinianowicz M et al. Serum concentrations of TNF-alpha and soluble TNF-alpha receptors in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 (11):1392-1395.
- 13 Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21 (6):968-970.
- 14 Bastard JP, Jardel C, Bruckert E et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85 (9):3338-3342.
- 15 Hsi ED, Remick DG. Monocytes are the major producers of interleukin-1 beta in an ex vivo model of local cytokine production. *J Interferon Cytokine Res*. 1995;15 (1):89-94.
- 16 Levine B, Kalman J, Mayer L et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323 (4):236-241.
- 17 McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ et al. Increased concentrations of tumor necrosis factor in «cachectic» patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J*. 1991;66 (5):356-358.
- 18 Yagi M, Taenaka N. Nutritional support in cardiac cachexia. *Nippon Rinsho* 2001 may 59 Suppl:434-7.
- 19 Endres S, Ghorbani R, Kelley VE et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*. 1989;320 (5):265-271.
- 20 Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14 (3):281-289.
- 21 Durnin J, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*. 1974;32 (1):77-97.
- 22 Donnet-Hughes A, Schiffrin EJ, Huggett AC. Expression of MHC antigens by intestinal epithelial cells. Effect of transforming growth factor-beta 2 (TGF- β_2). *Clin Exp Immunol* 1995;99 (2):240-244.
- 23 Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8 (6):609-615.

Уважаемый читатель!

Мы просим вас принять участие в подготовке следующих номеров журналов издательства ООО «ОСН». Ваши ответы помогут нам понять, что вам нравится в журнале, а что нет. Какие рубрики нужно расширить, а какие замечать на новые, какие материалы вы хотели бы увидеть в ближайших номерах журнала.

• Специальность

Терапевт Кардиолог Эндокринолог Ревматолог Ангиолог Другое _____

• Возраст

23–30 31–36 37–40 41–50 50 и старше

• Оцените по 5-бальной шкале тематику журнала «Сердце»:

№ 6 2004 г. «Сердечно-сосудистые заболевания у женщин» _____

№ 1 2005 г. «Стабильная стенокардия» _____

№ 2 2005 г. «Острый инфаркт миокарда» _____

№ 3 2005 г. «Артериальная гипертензия. Особенности комбинированной терапии» _____

№ 4 2005 г. «Современные проблемы кардиологии» _____

№ 5 2005 г. «Метаболический синдром» _____

• Оцените по 5-бальной шкале номера журнала «Журнал сердечная недостаточность»

ЖСН № 6 2004 г. _____ ЖСН № 1 2005 г. _____ ЖСН № 2 2005 г. _____

ЖСН № 3 2005 г. _____ ЖСН № 4 2005 г. _____ ЖСН № 5 2005 г. _____

• Какие еще медицинские журналы вы читаете _____

• Какие еще темы и рубрики вы хотите видеть в журналах _____

В благодарность за вашу помощь мы готовы снизить для вас цену на журналы в два раза. Все, кто пришлет свои ответы на вопросы анкеты, смогут оформить подписку с 50% скидкой.