

Костенко В. А.¹, Ситникова М. Ю.², Скородумова Е. А.¹, Скородумова Е. Г.¹, Федоров А. Н.¹, Пивоварова Л. П.¹, Осипова И. В.¹, Арискина О. Б.¹, Рысев А. В.¹, Повзун А. С.¹

¹ – ГБУ «СПБ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А,

² – ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ГОДОВОЙ ПРОГНОЗ

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, инфекционный статус, патогенный паттерн, воспалительный стресс, прогноз

Ссылка для цитирования: Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А., Скородумова Е.Г., Федоров А.Н. Пивоварова Л.П. и др. Характеристика инфекционного статуса у пациентов с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью и его влияние на годовой прогноз. Кардиология. 2019;59(8S):56–62

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить инфекционный статус и его влияние на годовой прогноз у больных с острой декомпенсированной ХСН (ОДХСН) ишемического генеза и низкой ФВ, не имеющих явных клинических признаков острого воспалительного процесса. **Материалы и методы.** Обследованы 65 пациентов [средний возраст 67,3±2,3 года, мужчин 34 (52,3%)] с ОДХСН ишемического генеза. Исследовались маркеры фагоцитоза и воспалительного стресса, содержание антител к стрептококкам, вирусу Эпштейна-Барра (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ); к *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, аспергиллам, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также уровень липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий. **Результаты.** Чаще всего у пациентов с ОДХСН обнаруживались в крови ЛПС грамотрицательных бактерий (95,4%) и далее в порядке убывания – антитела к ЦМВ (81,5%), ВЭБ (73,8%), стрептококкам (69,2%), к *Candida albicans* (61,5%), *Aspergillus* (61,5%). Обследованные больные были инфицированы, как минимум, двумя патогенами, а более чем 90% пациентов – тремя и более. Летальные исходы в первые 12 месяцев наблюдения были связаны с количеством патогенных паттернов у пациента ($r=0,52$, $p=0,004$). Связь смертности в течение года после индексной госпитализации со степенью инфицированности пациента с ОДХСН вирусно-бактериальным микстом была практически линейной. Из монопатогенов наиболее сильная корреляция с летальным исходом наблюдалась у ЦМВ ($r=0,39$, $p=0,001$). У пациентов с более выраженной поливалентностью инфицирования отмечалась и большая частота регоспитализаций по поводу новых эпизодов ОДХСН, которая также коррелировала с числом выявленных у пациента патогенов ($r=0,61$, $p=0,001$). **Заключение.** Для пациентов с ОДХСН ишемического генеза с низкой ФВ характерно хроническое латентное инфицирование значительным количеством патогенов: более чем у 90% пациентов их было три и более. Наибольшую распространенность в исследованной выборке больных ОДХСН имели такие экзогенные патогены, как ЦМВ, ВЭБ и гемолитические стрептококки, из потенциально эндогенных – грамотрицательные бактерии кишечника. Количество инфекционных агентов у больных ОДХСН прямо коррелировало с летальными исходами и повторными госпитализациями с ОДХСН в течение 1 года после выписки из стационара.

Kostenko V. A.¹, Sitnikova M. Yu.², Skorodumova E. A.¹, Skorodumova E. G.¹, Fedorov A. N.¹, Pivovarova L. P.¹, Osipova I. V.¹, Ariskina O. B.¹, Rysev A. V.¹, Povzun A. S.¹

¹ – Research Institute of Emergency medicine named after I. I. Janelidze, Budapest st., 3, litera A, St. Petersburg 192242,

² – Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341

CHARACTERISTIC OF INFECTIOUS STATUS IN PATIENTS WITH ACUTELY DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE AND ITS IMPACT ON ANNUAL PROGNOSIS

Keywords: acute decompensated heart failure, infectious status, pathogenic patterns, inflammatory stress, prognosis

For citation: Kostenko V. A., Sitnikova M. Yu., Skorodumova E. A., Skorodumova E. G., Fedorov A. N., Pivovarova L. P. et al. Characteristic of infectious status in patients with acutely decompensated chronic heart failure and its impact on annual prognosis. Kardiologiya. 2019;59(8S):56–62

SUMMARY

Aim. The assessment of infectious status in patients with acutely decompensated chronic heart failure (ADCHF) without evident signs of acute inflammatory stress and its impact on the 1 year prognosis. **Material and methods.** Totally, 65 patients with ADCHF of ischemic origin investigated, age 67,3±2,3 y.o. All patients were taken markers of phagocytosis and inflammatory stress as well as antibodies

to Streptococcus, Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (VEB), *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, *Aspergillus*, *Mycoplasma hominis* and *pneumonia* and also level of lipopolysaccharids (LPS) of gram-negative bacteriae. *Results*. More often LPS of gram-negative bacteriae were revealed in patients with ADCHF and further in decreasing order – antibodies to CMV, VEB, *Streptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* and LPS. All patients have been infected by at least 2 pathogens, more than 90% of them had 3 ones or more. Mortality in first 12 months observation correlated with quantity of patient's pathogenic patterns ($r=0,52$, $p=0,004$). Dependency of one-year mortality from degree of viral-bacterial mixt contamination was almost linear. CMV was a monopathogen with strongest correlation with mortality ($r=0,39$, $p=0,001$). In patients with more significant infection bigger rate of re-hospitalizations about new ADCHF correlated with number of pathogens was observed ($r=0,61$, $p=0,001$). *Conclusion*. Chronic latent infection with a significant number of pathogens is characteristic of patients with low-ejection ADCHF of ischemic genesis with a significant number of pathogens: more than 90% of patients had three or more. The most common exogenous pathogens in the study sample of patients with chronic obstructive heart failure were CMV, EBV, and hemolytic streptococcus, of the potentially endogenous ones, gram-negative intestinal bacteria. The number of infectious agents in patients with chronic obstructive heart failure has a direct correlation with deaths and re-admission to hospital with total heart failure within 1 year after discharge from the hospital.

Information about the corresponding author: Kostenko V.A., e-mail: vic2012tor@gmail.com

Патогенез острой декомпенсации ХСН (ОДХСН) отличается от такового при ХСН стабильного течения. Различия касаются главным образом нейрогормональной и иммунной систем. Существуют доказательства того, что пролонгированная системная воспалительная реакция (СВР) обладает повреждающим действием на миокард [1, 2], что проявляется такими лабораторными признаками, как лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, повышение скорости оседания эритроцитов и уровня маркеров воспаления в крови [3, 4]. Причины этого феномена при ОДХСН связаны с воздействием двух молекулярных кластеров, реализующих свои эффекты через систему толлоподобных рецепторов: экзогенного (микробные и вирусные патогены) и эндогенного (вызванного повреждением миокарда) [5].

В связи с широкой распространенностью СВР у больных с ОДХСН ее показатели можно использовать, как маркеры декомпенсации. Кроме того, современный подход, связывающий СВР с прогрессированием ХСН, привел к формированию новых противовоспалительных стратегий (пока по ряду причин не доказавших свою эффективность), которые могут быть в отдаленной перспективе использованы как дополнение к терапии пациентов с ОДХСН [6, 7].

Существует несколько гипотез, объясняющих происхождение высоких концентраций воспалительных медиаторов при ОДХСН. Одна из них – теория эндотоксин-индуцированной иммунной активации вследствие отека слизистой кишечника. Постоянная стимуляция иммунной системы микробными агентами, которые попадают в организм в том числе из ишемизированного желудочно-кишечного тракта, может приводить к продуцированию моноцитами цитокинов и выходу последних в кровотоки и, возможно, в другие ткани тела [8, 9]. Липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий являются мощными

стимуляторами синтеза провоспалительных медиаторов [9, 10].

Согласно современным представлениям, иммунная активация и СВР являются не только маркерами прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза, но и независимыми факторами высокого риска развития осложнений сердечно-сосудистой патологии [11]. Активация провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 (α и β), ИЛ-6, ИЛ-8 у больных ИБС и ХСН, вероятно, опосредуется симпат-адреналовой активацией, обусловленной хронической ишемией миокарда, и других органов-мишеней (головного мозга, почек), вызванной ею иммуносупрессией, развитием синдрома вторичного иммунодефицита, усилением катаболических процессов [12, 13].

В свете вышесказанного, количественная оценка патоген-ассоциированного молекулярного паттерна в связи с маркерами СВР в качестве предикторов исходов ОДХСН представляется важной и перспективной [1, 2].

Цель исследования – оценить инфекционный статус и его вклад в годовой прогноз у больных с ОДХСН, не имеющих явных клинических признаков острого воспалительного процесса.

Материалы и методы

Было обследовано 65 пациентов [средний возраст $67,3 \pm 2,3$ года, мужчин 34 (52,3%)] с ОДХСН ишемического генеза.

Критерии включения:

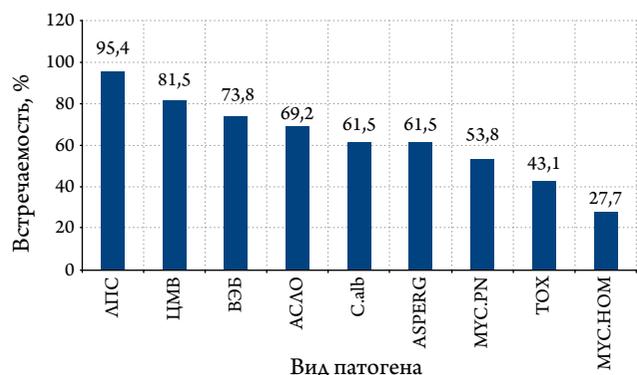
- Пациенты старше 18 лет,
- ОДХСН с давностью существования симптомов ХСН не менее одного месяца,
- диагноз ОДХСН, установленный на основании типичной клинической картины (быстрое начало, одышка, соответствующая по Нью-Йоркской классификации III–IV ФК, застой по малому / боль-

шому кругу кровообращения или смешанного характера, подтверждаемый рентгенологически [14, 15]),

- ОДХСН, развившаяся на фоне ИБС в чистом виде или в сочетании с АГ,
- наличие систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ по методу Симпсона $\leq 40\%$).
Не включались пациенты с:
- обструктивной и рестриктивной кардиомиопатией,
- поражением миокарда обратимой природы (интоксикационные, эндокринные, активные кардиты, пароксизмальные тахисистолические нарушения сердечного ритма и т. п.),
- ОКС или инсультом в течение предшествующих 30 дней,
- гемодинамически значимыми не оперированными клапанными пороками,
- очевидными сопутствующими острыми или обострившимися хроническими воспалительными заболеваниями и/или инфекциями,
- лихорадкой,
- значимой печеночной (активный гепатит, цирроз печени) и почечной (хроническая болезнь почек 5 стадии) патологией,
- злокачественными опухолями,
- злоупотреблением алкоголем или лекарственными препаратами,
- антибактериальной терапией на момент поступления в стационар.

Всем пациентам осуществлялся забор крови на иммунологические анализы при поступлении, а именно: исследовались фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарная чувствительность (ФЧ) через 30 и 60 минут после начала теста, индекс завершенности фагоцитоза,

Рисунок 1. Суммарная частота инфицирования пациентов с ОДХСН вирусными, бактериальными и грибковыми патогенами



ЛПС – липополисахариды
ЦМВ – цитомегаловирус
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барра
АСЛО – антистрептолизин-О
C.alb – *Candida albicans*

ASPERG – *Aspergillus*
МУС.РН – *Mycoplasma pneumoniae*
ТОХ – *Toxoplasma*
МУС.НОМ – *Mycoplasma hominis*

титр антистрептолизина – О (АСЛО), уровень иммуноглобулинов (Ig) класса М и G к вирусам Эпштейна-Барра, цитомегаловирусу, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, аспергилам, *Mycoplasma hominis* и *pneumoniae*, а также уровень ЛПС грамотрицательных бактерий методом иммуноферментного анализа. Определяли также общие уровни иммуноглобулинов, содержание ИЛ-6 и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в крови.

Клиническая характеристика пациентов общей группы: ИБС страдали 65 пациентов (100%), ИМ в прошлом перенесли 23 (35,4%) больных, стабильная стенокардия II–III ФК по Канадской классификации отмечалась у 11 (16,9%), аорто-коронарное шунтирование выполнено одному (1,5%) пациенту, чрескожное коронарное вмешательство – 3 (4,6%) больным. Гипертоническая болезнь была диагностирована у 60 (92,3%) пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 8 (12,3%) человек. Сахарным диабетом страдали 18 (27,7%) пациентов, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей – 5 (7,7%), хронической обструктивной болезнью легких – 5 (7,7%) пациентов. Постоянная форма фибрилляции предсердий отмечалась у 33 (50,8%) больных, дисфункция почек в прошлом наблюдалась у 15 (23,1%) госпитализированных. Сроки наблюдения за пациентами составили 12 месяцев.

Статистическую обработку полученной информации проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 7.0, программного обеспечения IBM SPSS – 20 и языка статистического программирования R (версия 3.3.2). При анализе результатов работы применяли методы параметрической статистики, а также использовали кривые выживаемости Каплана–Майера. Путем построения гистограмм и с помощью критерия Шапиро-Уилкса с дальнейшей проверкой по критерию Колмогорова-Смирнова по результатам проверки принималась нулевая гипотеза. Оценивали соответствие статистического распределения показателей нормальному распределению Гаусса. В случае нормального распределения вычислялась средняя величина показателя, квадратичное среднее отклонение, ошибка средней арифметической величины, данные представляли как $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – ошибка средней величины, в случае отклонения от нулевой гипотезы – медиана с интерквартильным интервалом.

Тема работы, протокол исследования, форма информированного согласия одобрены Локальным этическим комитетом ГБУ СПб НИИСП им. И. И. Дзanelидзе (протокол № 1 от 13.01.2016).

Рисунок 2. Количественная нагрузка патогенными паттернами у пациентов с ОДХСН

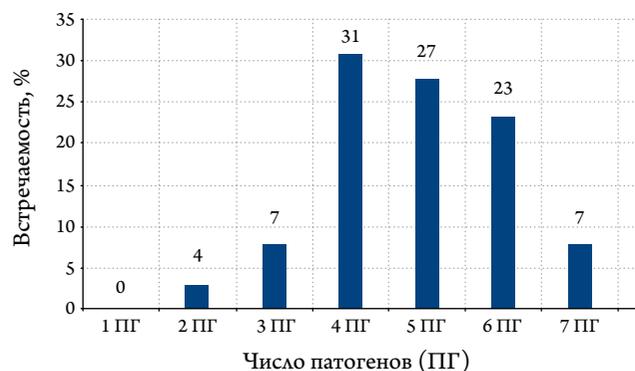
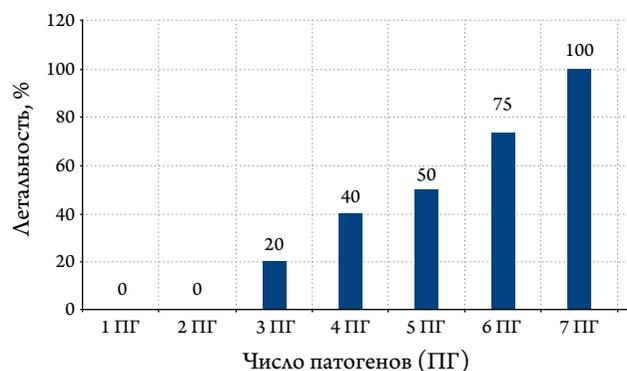


Рисунок 3. Связь летальности с количеством патогенов, выявленных у больных с ОДХСН



Результаты

Основные результаты суммированы на рисунке 1. Чаще всего у пациентов с ОДХСН обнаруживались в крови ЛПС грамотрицательных бактерий и далее в порядке убывания – антитела к ЦМВ, ВЭБ, стрептококкам, *Candida*, *Aspergillus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma*, *Mycoplasma hominis*. Наибольшую распространенность в исследованной выборке больных

ОДХСН имели такие экзогенные патогены, как ЦМВ (81,5% больных), ВЭБ (73,8% больных) и гемолитические стрептококки (69,2% больных), из потенциально эндогенных – грамотрицательные бактерии кишечника (95,4% больных).

Средние значения ФИ были ниже нормы, ФЧ – выше нормы, индекс завершенности фагоцитоза также был повышен, что свидетельствует о перенапряжении функ-

Таблица 1. Иммунологические параметры и содержание антител к вирусным и бактериальным антигенам в крови

Параметр	Среднее, М±m	Референсные значения	Количество больных с показателем выше нормы, n (%)
ФИ 30, %	79,2±1,4	85–88	5 (7,7)
ФИ 60, %	82,1±1,8	86,0–92,5	8 (26,7)
ФЧ 30, Ед	7,3±0,2	4,5–6,1	5 (7,7)
ФЧ 60, Ед	8,4±0,2	5,3–8,0	8 (26,7)
Индекс завершенности фагоцитоза	7,3±1,2	1,4–2,5	64 (98,5)
Титр АСЛ-О, Ед	228,5±9,7	0–200	45 (69,2)
Содержание IgM к ВЭБ в крови, пг/мл	9,2±3,2	0	4 (6,2)
Содержание IgG к ВЭБ в крови, пг/мл	24,7±2,7	0	44 (67,7)
Содержание IgG к ЦМВ в крови, пг/мл	2 586,7±543,9	0	53 (81,5)
Содержание IgM к <i>Candida albicans</i> в крови, пг/мл	20,0±1,3	0	14 (21,5)
Содержание IgG к <i>Candida albicans</i> в крови, пг/мл	31,0±1,9	0	26 (40,0)
Содержание IgM к <i>Toxoplasma gondii</i> в крови, пг/мл	13,8±2,1	0	2 (3,1)
Содержание IgG к <i>Toxoplasma gondii</i> в крови, пг/мл	128,2±24,2	0	26 (40,0)
Содержание IgG к <i>Aspergillus</i> в крови, пг/мл	7,5±1,4	0	40 (61,5)
Содержание IgG к <i>Mycoplasma hominis</i> в крови, пг/мл	53,8±12,9	0	18 (27,7)
Содержание IgG к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в крови, пг/мл	30,0±9,3	0	35 (53,8)
Содержание ЛПС в крови, нг/мл	5 765,7±5389	10 180–25 520	62 (95,4)
Содержание IgA в крови, пг/мл	3,0 [0,8; 3,7]	0,9–2,8	30 (46,2)
Содержание Ig M в крови, пг/мл	2,1 [0,5; 3,9]	0,5–3,7	4 (6,2)
Содержание IgG в крови, пг/мл	28,1 [10,1; 39,5]	5–16	56 (86,2)
Содержание ИЛ-6 в крови, пг/мл	22,2 [15,5; 49,1]	5–12	40 (61,5)
Содержание вчСРБ в крови, мг/мл	28,1 [15,6; 43,7]	0–5	62 (95,4)

ФИ – фагоцитарный индекс; ФЧ – фагоцитарное число; АСЛ-О – антистрептолизин-О; IgM – иммуноглобулин класса М; ВЭБ – вирус Эбштейна-Барра; IgG – иммуноглобулин класса G; IgA – иммуноглобулин класса А; ЦМВ – цитомегаловирус; ИЛ-6 – интерлейкин 6; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

Рисунок 4. Кривые выживаемости Каплана–Майера для большой и малой микробной нагрузки

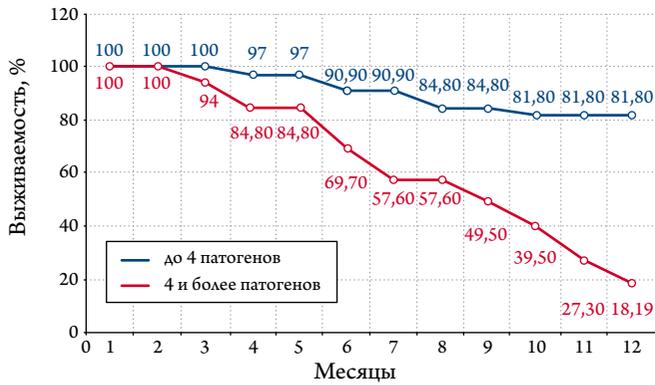
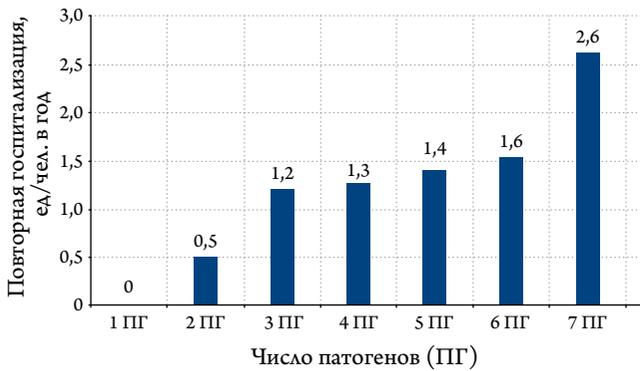


Рисунок 5. Распределение частоты повторных госпитализаций по поводу ОДХСН в зависимости от количества патогенных паттернов, выявленных у больного



ционирования системы фагоцитоза. Уровни провоспалительных маркеров были также повышены. Наиболее высокими из них явились АСЛО (228,5±9,7 ед), Ig к ЦМВ (2586,7±543,9 пг/мл), Ig к *Toxoplasma gondii* (128,2±24,2), ЛПС (57657±5381) (табл. 1).

По каждому из 9 исследованных патогенов инфицированность составляла более 27%, а в отношении ЛПС превышала 90%.

Рисунок 2 отражает количественную картину нагрузки патогенными паттернами у пациентов с ОДХСН. Из рисунка 2 следует, что у обследованных больных с ОДХСН имело место инфицирование, как минимум, двумя патогенами, а более чем у 90% пациентов их было три и более.

Всего умерло в течение года 33 (50,8%) пациента. Основные причины смерти – прогрессирующая СН – 22 пациента (33,9%), тромбоэмболия легочной артерии – 20 (30,8%), ИМ – 7 (10,8%), полиорганная недостаточность – 7 (10,8%), пневмония – 2 (3,1%) больных. Смертельные исходы за 12 месяцев наблюдения после госпитализации были связаны с количеством патогенных паттернов у пациента ($r=0,52$, $p=0,004$).

Распределение смертельных исходов в период 12 месяцев после выписки в зависимости от количества патогенов, выявленных у больного ОДХСН, демонстрируется на рисунке 3. Как видно из рисунка 3, связь смертности в течение года после индексной госпитализации со степенью инфицированности пациента с ОДХСН вирусно-бактериальным микстом была практически линейной. Из монопатогенов наиболее сильная корреляция с летальным исходом наблюдалась у ЦМВ ($r=0,39$, $p=0,001$). Перекрестный корреляционный анализ патогенных паттернов выявил следующие сильные связи: IgM к ВЭБ коррелировал с ФЧ 30 ($r=0,44$, $p=0,016$), АСЛО ($r=0,83$, $p=0,0001$), ИЛ-6 ($r=0,44$, $p=0,036$), антителами к микоплазмам ($r=0,66-0,68$, $p=0,001$); ЛПС ($r=0,78$, $p=0,0001$); IgG к ЦМВ коррелировал с IgG к *Candida* ($r=0,58$, $p=0,001$), IgG к токсоплазме ($r=0,56$, $p=0,003$); ЛПС коррелировал с антителами к обоим микоплазмам ($r=0,88$, $p=0,0001$), ЛПС ($r=0,47$, $p=0,025$); вчСРБ коррелировал с ЛПС ($r=0,46$, $p=0,009$), количеством патогенов ($r=0,61$, $p=0,001$), летальными исходами ($r=0,53$, $p=0,002$).

На рисунке 4 отображены кривые выживаемости Каплана–Майера для большой и малой микробной нагрузки (за пограничное значение принято число патогенов, равное 4), которые подтверждают высказанное выше предположение о том, что перегрузка иммунной системы большим количеством антигенов связана с повышенной летальностью.

Рисунок 5 отражает распределение частоты повторных госпитализаций по поводу ОДХСН в зависимости от количества патогенных паттернов, выявленных у больного.

Так же, как и в отношении летальных исходов, у пациентов с большей микробной нагрузкой отмечалась и большая частота регоспитализаций по поводу новых эпизодов ОДХСН, которая коррелировала с числом патогенов, выявленных у пациента ($r=0,61$, $p=0,001$). Основными поводами для повторных госпитализаций (всего 72, в среднем 1,2 на пациента в год) были: в 60 (83,3%) случаях – декомпенсация ХСН, в 8 (11,1%) – другие сердечно-сосудистые события (ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, гипертонический криз, тромбоэмболия легочной артерии), в 4 (5,6%) – некардиальные причины (онкологический процесс, патология почек, пневмония, прободная язва желудка).

Обсуждение

Таким образом, наши данные, аналогов которым мы не обнаружили в доступной литературе, под-

тверждают наличие широкой и превышающей такую в популяции не страдающих ХСН лиц распространенности латентной инфицированности пациентов общей группы, в частности, гемолитическим стрептококком (высокие титры АСЛ-О), вирусами типа Эпштейна-Барра и цитомегаловирусом, токсоплазмой, кандидой, аспергиллой, микоплазмой (в среднем для ЦМВ у здоровых лиц она составляет 40%, для микоплазм – до 35%, для токсоплазмы – около 40% [16]). Обнаружена связь между количеством патогенов у пациента и летальными исходами ($r=0,52$, $p=0,004$), что подтвердили кривые выживаемости Каплана–Майера для высокой и низкой микробной нагрузки. В моноварианте летальность была теснее всего связана с содержанием в крови антител к ЦМВ ($r=0,39$, $p=0,001$). Также прослеживалась прямая связь объема вирусно-бактериальной нагрузки с частотой повторных госпитализаций по поводу ОДХСН ($r=0,61$, $p=0,001$). При этом клинически выраженный воспалительный процесс (в частности, пневмония) был причиной как направления больных в стационар, так и в последующем летального исхода в сравнительно небольшом проценте случаев.

Инфекционный статус исследованных нами пациентов с ОДХСН характеризовался выраженной поливалентностью. Очевидно, это обстоятельство, требующее подтверждений в более широких исследованиях, вносит свой вклад в антигенную стимуляцию и, следовательно, напряжение иммунного ответа у пациентов с ОДХСН. Преимущественное увеличение содержания антиген-специфичных иммуноглобулинов группы G без явных клинических признаков воспаления свидетельствует в пользу того, что процесс имеет характер хронического латентного инфицирования. Резко повышенный уровень ЛПС мог быть связан со значительной транслокацией грамотрицательных бактерий из кишечника, находящегося в состоянии гипоксии при ОДХСН [10].

Выраженность напряжения иммунитета (о котором свидетельствует, в частности, активация фагоцитоза) в отношении инфекционных агентов соотносилась с негативным прогнозом в отношении жизни и повторных госпитализаций по поводу ОДХСН. Корреляционный анализ выявил также разнообразные связи между антителами к патогенам и маркерами напряженного иммунитета и СВР. Эти данные позволили наполнить конкретным содержанием теоретическое положение о роли патоген-ассоциированного паттерна в развитии ОДХСН [1]. Очевидно, что он, создавая постоянную «подпитку» для стимуляции иммунной системы, инициирует ситуацию, когда

даже небольшая антигенная добавка за счет триггерного эндогенного паттерна, связанного с повреждением, формирует срыв компенсации с последующей хаотизацией деятельности не только иммунной, но и связанной с ней нейроэндокринной системы [3], что клинически и проявляется как ОДХСН. Важность этого факта подтверждается и рядом современных публикаций, в частности, имеются данные о широкой распространенности среди популяции пациентов с ХСН осложненного кариееса и периодонтита, что ассоциируется с негативным прогнозом [4].

Полученные нами результаты позволяют рекомендовать определение пациентам с ОДХСН в течение госпитализации содержания в крови вчСРБ, ИЛ-6 и уточнение инфекционного статуса (антитела к стрептококкам, ЦМВ, ВЭБ, микоплазмам, токсоплазмам, кандидам, аспергилам, уровень ЛПС).

Особого внимания требуют пациенты с высокими (более 20 мг/л) уровнями вчСРБ в крови в стационаре, необходимо стремиться к максимально полному выявлению у них очагов инфекции с желательным проведением компьютерной томографии грудной клетки для диагностики рентген-негативных пневмоний. Такие больные после выписки из стационара нуждаются в динамическом наблюдении в ближайшие три месяца, так как после перенесенной ОДХСН этот период времени является наиболее уязвимым в отношении повторных госпитализаций и летального исхода.

Заключение

1. Инфекционный статус пациентов с ОДХСН ишемического генеза с низкой ФВ без явных клинических признаков острого воспалительного процесса характеризовался хроническим латентным инфицированием большим количеством патогенов: более чем у 90% больных их было три и более.
2. Наибольшую распространенность в исследованной выборке больных с ОДХСН имели такие экзогенные патогены, как ЦМВ (81,5% больных), ВЭБ (73,8% больных) и гемолитические стрептококки (69,2% больных), из потенциально эндогенных – грамотрицательные бактерии кишечника (95,4% больных).
3. Количество инфекционных агентов, а также высокий уровень ЛПС у больных ОДХСН ассоциировались с негативным прогнозом жизни и повторными госпитализациями в течение 1 года после выписки из стационара.

*Авторы заявляют
о отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mann DL, Felker GM. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease. 3-th ed. Elsevier; 2016. – P. 109–124. ISBN: 978-0-323-32568-4
- Mann DL, Topkara VK, Evans S, Barger PM. Innate immunity in the adult mammalian heart: for whom the cell tolls. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2010;121:34–50; discussion 50-51. PMID: 20697548
- Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Sokolova A.V., Rylova N.V. Prognostically significant clinical phenotypes of patients with circulatory decompensation in the Russian Federation. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(5):270–8. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Соколова А.В., Рылова Н.В. Прогностически значимые фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(5):270–8]
- Prokopova L.V., Kashuba S.M., Galenko V.L., Fedotov P.A., Smirnov B.I., Sitnikova M.Yu. Role of simple clinico-laboratory parameters in one-year prediction of IEF HF course in the epoch of high-tech methods of health care: the available prognosis study. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16 (3):137–44. [Russian: Проколопова Л.В., Кашуба С.М., Галенко В.Л., Федотов П.А., Смирнов Б.И., Ситникова М.Ю. Роль простых клинко-лабораторных показателей в одногодичном прогнозировании течения СН-нФВ в эпоху высокотехнологичных методов помощи: исследование «Доступный прогноз». *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(3):137-44]
- Frantz S, Kobzik L, Kim Y-D, Fukazawa R, Medzhitov R, Lee RT et al. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;104(3):271–80. DOI: 10.1172/JCI6709
- Belenkov Yu.N., Tatenkulova S.N., Mareev V.Yu., Masenko V.P., Balakhonova T.V., Tripoten M.I. et al. Interrelation of the level of proinflammatory factors with the severity of heart failure in ischemic heart disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2009;10 (3):137–9. [Russian: Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю., Масенко В.П., Балахонова Т.В., Трипотень М.И. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2009;10(3):137-9]
- Anker SD. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004;90(4):464–70. DOI: 10.1136/hrt.2002.007005
- Simbirtseva A.S., Arutyunov G.P., Dzhandarova D.T., Shvydkaya M.G., Orlov S.Yu., Grishina A.V. et al. Comparative microbiological composition of sputum and biopsy samples from major bronchi of patients with pneumonia associated with decompensated chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17 (4):250–8. [Russian: Симбирцева А.С., Арутюнов Г.П., Джандарова Д.Т., Швыдкакая М.Г., Орлов С.Ю., Гришина А.В. и др. Сравнение микробиологического состава мокроты и биоптатов главных бронхов у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(4):250-8]. DOI: 10.18087/rhjf.2016.4.2268
- Charalambous BM, Stephens RCM, Feavers IM, Montgomery HE. Role of bacterial endotoxin in chronic heart failure: the gut of the matter. *Shock*. 2007;28(1):15–23. DOI: 10.1097/shk.0b013e318033ebc5
- Arutyunov G.P., Kafarskaya L.I., Vlasenko V.K. Intestinal microflora in patients with chronic heart failure as a possible factor in the onset and generalization of systemic inflammation. *Russian Heart Failure Journal*. 2003;4 (5):256–60. [Russian: Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2003;4(5):256-60]
- Prokopova L.V., Sitnikova M.Yu., Dorofeykov V.V., Lelyavina T.A. The place of non-routine HF-IEF in evaluation of one-year survival: where does the road go from “available prognosis”? *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(2):82–90. [Russian: Проколопова Л.В., Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В., Леявина Т.А. Место нерутинных биомаркеров СН-нФВ в оценке одногодичной выживаемости: куда ведет дорога от «доступного прогноза»? *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(2):82-90]. DOI: 10.18087/rhjf.2016.2.2193
- Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Rocca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *American Heart Journal*. 2006;151(4):845–50. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.06.046
- Sitnikova M.Yu., Lyasnikova E.A., Yurchenko A.V., Trukshina M.A., Libis R.A., Kondratenko V.Yu. et al. Results of Russian Hospital Chronic Heart Failure Registry in Three Subjects of Russian Federation. *Kardiologiia*. 2015;55(10):5–13. [Russian: Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трукшина М.А., Либис Р.А., Кондратенко В.Ю. и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в трех субъектах Российской Федерации. *Кардиология*. 2015;55(10):5-13]. DOI: 10.18565/cardio.2015.10.5-13
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Mareev V.Yu., Arutyunov G.P., Astashkin E.I., Vertkin A.L., Glezer M.G., Lopatin Yu.M. et al. Acute decompensated heart failure. Consensus of Russian experts, 2014. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(5):321–36. [Russian: Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Асташкин Е.И., Вёрткин А.Л., Глезер М.Г., Лопатин Ю.М. и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(5):321-36.]. DOI: 10.18087/rhjf.2014.5.2024
- Romanovskaya T.R., Yurkevich M.Yu. *Infectious Immunology: laboratory practice*. – Minsk: ICC Ministry of Finance; 51 p. [Russian: Романовская Т.Р., Юркевич М.Ю. *Инфекционная иммунология: лабораторный практикум*. – Минск: ИВЦ Минфина, 2017. - 51с]. ISBN 978-985-7168-34-7

Статья поступила 16.09.18 (Received 16.09.18)