

Власов А. А.^{1,2}, Саликова С. П.², Гриневич В. Б.², Быстрова О. В.³, Осипов Г. А.³, Мешкова М. Е.²

¹ ФГБУ «33-й Центральный научно-исследовательский испытательный институт» Минобороны России, Вольск-18

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

³ ООО «Институт аналитической токсикологии», Красногорский р-н, Московская обл., Россия

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель	Изучение взаимосвязи выраженности хронического системного воспаления (ХСВ) с тяжестью состояния и показателями микробиоценоза кишечника больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
Материал и методы	Обследованы 47 стационарных пациентов с симптомной ХСН. Определялись показатели клинического состояния, уровни N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10 в сыворотке крови, а также состав кишечного микробиоценоза методом масс-спектрометрии микробных маркеров в цельной крови. Показатели микробиоценоза основной группы сопоставляли с данными 38 амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца без ХСН.
Результаты	Выявлены прямые средней силы связи концентрации СРБ и ИЛ-6 с тяжестью клинического состояния больных ХСН (NT-proBNP, стадией ХСН и выраженностью отеков). У большинства пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой установлена более низкая численность бифидо-, лакто-, пропиони-, эубактерий, <i>Clostridium (C.) ramosum</i> и более высокая – аспергилл. Максимальные показатели эндотоксинемии, грам (-) бактерий, кокков, актиномицетов и микроскопических грибов среди больных ХСН зафиксированы в группе с уровнем NT-proBNP в диапазоне от 400 до 2000 пг/мл. Обнаружены прямые взаимосвязи количества <i>C. hystolyticum</i> , <i>Pseudonocardia spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> с ИЛ-6 и ИЛ-10, а также однонаправленные обратные связи указанных цитокинов с <i>Propionibacterium acnes</i> и <i>jensenii</i> , <i>Streptomyces spp.</i> , <i>Nocardia asteroides</i> . Кроме того, уровень ИЛ-10 отрицательно коррелировал с показателями <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. ramosum</i> , <i>Eggerthella lenta</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> и положительно – с <i>C. propionicum</i> , <i>Moraxella spp.</i> и <i>Flavobacterium spp.</i> Концентрация ИЛ-6 имела прямую взаимосвязь с численностью <i>Eubacterium spp.</i> , обратную – с <i>Ruminococcus spp.</i> и <i>Streptomyces farmamarensis</i> . Количество последних отрицательно коррелировало с уровнем СРБ.
Заключение	Полученные результаты свидетельствуют о значении микробно-тканевого комплекса кишечника в патогенезе ХСВ при ХСН и позволяют рассматривать его в качестве перспективной мишени терапевтического воздействия.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; кишечная микробиота; системное воспаление; липополисахарид; микробные маркеры; интерлейкин
Для цитирования	Vlasov A.A., Salikova S.P., Grinevich V.B., Bystrova O.V., Osipov G.A., Meshkova M.E. Gut microbiota and systemic inflammation in patients with chronic heart failure. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(5):74–82. [Russian: Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б., Быстрова О.В., Осипов Г.А., Мешкова М.Е. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2020;60(5):74–82.]
Автор для переписки	Власов Андрей Александрович. E-mail: tuv2@vmeda.org

Хроническое системное воспаление (ХСВ) лежит в основе патогенеза многих заболеваний. Особая роль отводится ХСВ в прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН). Значение нейрогуморальных факторов и цитокинов (ЦК) в развитии ремоделирования миокарда при ХСН показано многими авторами [1–3], однако конкретные механизмы остаются предметом дискуссий. У больных ХСН исследуется роль кишечной микробиоты как ключевого звена инициации ХСВ [4–9]. Наиболее часто в качестве провоспалительного фактора рассматривается кишечный эндотоксин – липополисахарид грамотрицательных (грам (-))

бактерий (ЛПС) [4, 6]. Кроме того, в формировании воспалительных реакций при ХСН выявлено участие целого ряда представителей фекальной микробиоты [7, 8]. Тем не менее, полученные данные неоднозначны. В ряде работ у больных ХСН изменений содержания факторов ХСВ (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6)), эндотоксина в крови, а также численности кишечных бифидо- и лактобактерий обнаружено не было [10, 11]. Противоречивость результатов исследований, а также внедрение новых методов оценки микробиоценоза кишечника обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: изучение взаимосвязи выраженности ХСВ с тяжестью состояния и показателями микробиоценоза кишечника больных ХСН.

Материалы и методы

В поперечное аналитическое контролируемое исследование, одобренное этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, было включено 47 пациентов (38 мужчин/9 женщин) кардиологического стационара с симптомной ХСН, предоставивших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения являлись возраст старше 80 лет, острые и хронические заболевания в течение 6 месяцев после очередного обострения, в том числе инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая почечная недостаточность при скорости клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,73 м² или протеинурии более 1 г/сут., психическая недееспособность, цирроз печени, за исключением кардиального, злокачественные опухоли любой локализации, туберкулез, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет (уровень гликированного гемоглобина выше 6,5%), отказ пациента на любом этапе исследования. Средний возраст пациентов составил 63 (58,5; 66) года. Длительность ХСН – 24 (9; 78) месяца. Среди больных преобладали мужчины с ХСН III–IV функционального класса (ФК). У большинства пациентов определялись признаки дезадаптивного ремоделирования камер сердца, снижение фракции выброса левого желудочка, высокое систолическое давление в легочной артерии (табл. 1). Причинами ХСН явились: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 36 (77%) наблюдений, артериальная гипертензия (АГ) – 35 (75%) и их сочетание – 24 (51%). 22 (47%) больных имели в анамнезе инфаркт миокарда. Гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиями страдали 1 (2%) и 6 (13%) пациентов соответственно. В 34 (72%) случаях фиксировалась фибрилляция предсердий, в том числе постоянная – в 24 (51%), персистирующая и пароксизмальная – в 10 (21%).

Пациентам назначали стандартное обследование и лечение ХСН согласно действующим рекомендациям. Выполняли рутинные лабораторные и инструментальные исследования, трансторакальную эхокардиографию (аппарат VIVID 3, Израиль). Для объективизации ФК ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния В.Ю. Мареева (ШОКС) и тест с шестиминутной ходьбой. Выраженность отеков оценивали полуколичественно, в баллах (0 – отсутствие, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка). Степень застойных явлений по малому кругу кровообращения определяли на основании результатов рентгенологического исследования и данных аускультации над легкими полуколичественно, в баллах (0 – отсутствие рентгенологических и аускультативных признаков застоя,

1 – рентгенологические признаки застоя и/или застойные хрипы в проекции нижних отделов легких (ниже 8 ребра по лопаточной линии), 2 – односторонний гидроторакс и/или застойные хрипы до лопаток (на уровне угла лопатки), 3 – двухсторонний гидроторакс и/или застойные хрипы над всей поверхностью легких). Длительность настоящего ухудшения течения ХСН фиксировали в днях до даты госпитализации по времени появления или нарастания симптомов. Под декомпенсацией понимали прогрессирование ХСН, требующее назначения диуретиков или увеличения их доз. При поступлении в стационар 70% больных нуждались во внутривенном введении петлевых диуретиков, 45% – препаратов инотропной поддержки. С первых дней лечения все пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (антагонисты рецепторов ангиотензина), 81% – β_1 -адреноблокаторы, 90% – спиронолактон.

Кроме того, в образцах цельной крови методом масс-спектрометрии микробных маркеров определяли концентрацию высших жирных кислот, альдегидов и спиртов, специфичных для конкретных представителей кишечного микробиоценоза, на основании которой рассчитывали количественные показатели 54 видов (родов) бактерий и грибов в пристеночном слое кишечника (ПСК) и уровень эндотоксинемии [12]. Полученные показатели сопоставляли с данными сравнимой по возрастному и половому составу выборки из 38 амбулаторных пациентов с АГ и хроническими формами ИБС без ХСН.

В образцах сыворотки крови, отобранных в первые сутки после госпитализации, методом иммуноферментного анализа исследовали уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-10 (ИЛ-10), ИЛ-6 (наборы «Вектор-Бест», Россия).

Данные обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows (Trial-версия 13.0). Численные значения анализируемых показателей каждой группы при соответствии закону нормального распределения, установленном на основании расчета W-критерия Шапиро-Уилка, представляли в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (σ), в противном случае – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Группы сравнивались с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением тестом Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони. Для установления характера и силы взаимосвязи между признаками рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции (τ) Спирмена или Кендалла. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Для оценки выраженности ХСВ и показателей эндотоксемии в зависимости от тяжести состояния больные были разделены на три группы в зависимости от концентрации в сыворотке крови NT-proBNP (табл. 1). Данный подход

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика групп

Показатель	Группа 1, n=9	Группа 2, n=18	Группа 3, n=20	Р		
				1 и 2	1 и 3	2 и 3
Возраст, лет	63 (56;74)	63,5 (61,3;69)	61 (57,8;65)	–	–	–
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8±3,9	31,3±5,5	28,3±4,3	–	–	0,048
Мужчины/женщины, n	7/2	14/4	17/3	–	–	–
Стадия хронической сердечной недостаточности IА/IБ/IВ, n	9/0/0	5/13/0	0/15/5	0,000	0,000	0,002
Декомпенсация/стабильное течение, n	0/9	16/2	20/0	0,000	0,000	–
Фибрилляция предсердий, n	7	13	14	–	–	–
Рентгенография органов грудной клетки («норма»/«застой»/одно-/двусторонний выпот), n	7/2/0/0	4/8/5/1	0/12/5/3	0,02	0,001	–
Частота сокращений желудочков сердца, уд./мин	97±24	92±26	99±29	–	–	–
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	132±21	146±20	119±17	–	–	0,000
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	82,1±4,4	83,9±2,9	72 (65;80)	–	–	0,037
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (33,3)	9 (50)	10 (50)	–	–	–
Фракция выброса левого желудочка сердца, %	50,8±12,6	45,0±10,5	29,5 (25;35)	–	0,006	0,001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	35,1±10,1	53,1±19,1	57,0 (50;69)	0,035	0,000	–
Длительность хронической сердечной недостаточности, мес.	60 (12;84)	55 (10,5;93)	18 (8;40)	–	–	–
Ухудшение, дней	–	14 (14;30)	25,5 (9,3;60)	–	0,06	–
Сумма баллов по шкале оценки клинического состояния	5±2,2	11,8±4,0	13,4±3,6	0,001	0,000	–
Дистанция теста с шестиминутной ходьбой, м	431±135	278±152	242±138	0,017	0,003	–

p – уровень значимости различий показателей между группами 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, соответственно.

был использован М. Gheorghiade с соавт. (2010), и по нашему мнению в наибольшей степени отражает взаимосвязь нейрогуморальной и воспалительной активации у больных ХСН [13]. В первую группу вошли 9 пациентов с NT-proBNP менее 400 пг/мл, во вторую и третью – с уровнем NT-proBNP, соответствующим умеренной и выраженной декомпенсации ХСН (400–2000 пг/мл и >2000 пг/мл соответственно). Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Результаты

Выявлены статистически значимые прямые взаимосвязи концентрации СРБ и ИЛ-6 с основными показателями тяжести клинического состояния пациентов (табл. 2). Наиболее тесно с содержанием провоспалительных факторов коррелировали уровень NT-proBNP, стадия ХСН и выраженность отека. Примечательна средней силы прямая связь концентрации СРБ с длительностью ухудшения состояния больных.

Установлено, что нарастание уровня NT-proBNP сопровождалось повышением СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10 (табл. 3). Выявлены прямые взаимосвязи между уровнем ИЛ-10 и NT-

proBNP ($\tau=0,21$, $p=0,039$), ИЛ-6 и СРБ ($\tau=0,48$, $p=0,0007$), ИЛ-6 и ИЛ-10 ($\tau=0,43$, $p=0,003$).

У большинства больных ХСН отмечалось снижение количественных показателей представителей нормобиоты: бифидо-, лакто-, пропиони- и эубактерий. Численность пропионибактерий во всех группах больных ХСН не превышала 50% показателя контрольной группы ($p<0,001$). Число бифидобактерий уменьшалось при утяжелении ХСН, значительно различаясь по сравнению с контролем во 2-й и 3-й группах ($p<0,001$). Снижение бифидобактерий в 1 группе носило характер тенденции ($p=0,077$). Количество лактобактерий у пациентов без ХСН и 2 группы было практически одинаковым, статистически значимо превышая показатели групп 1 и 3 ($p=0,0002$). Примечателен факт более высоких абсолютных значений лактобацилл в ПСК больных 2-й группы по сравнению с 1-й ($p=0,004$) и 3-й ($p=0,015$). Максимальный уровень эубактерий фиксировался у пациентов с наиболее тяжелыми проявлениями ХСН (2 и 3 – $p=0,072$), в отличие от больных 1-й и 2-й групп, где значения эубактерий были ниже контрольных ($p=0,036$ и $0,004$ соответственно). По мере прогрессирования ХСН в крови пациентов на-

Таблица 2. Взаимосвязи концентрации СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови и показателей тяжести состояния больных ХСН

Показатель	С-реактивный белок		Интерлейкин-6	
Стадия хронической сердечной недостаточности	$\tau = 0,35$	$p = 0,016$	$\tau = 0,31$	$p = 0,039$
Сумма баллов по шкале оценки клинического состояния	$\tau = 0,20$	$p = 0,048$	$\tau = 0,22$	$p = 0,151$
Функциональный класс	$\tau = 0,21$	$p = 0,037$	$\tau = 0,20$	$p = 0,048$
Выраженность отеков	$\tau = 0,38$	$p = 0,01$	$\tau = 0,42$	$p = 0,004$
Выраженность застоя по малому кругу кровообращения	$\tau = 0,29$	$p = 0,049$	$\tau = 0,22$	$p = 0,144$
Длительность ухудшения	$\tau = 0,33$	$p = 0,027$	$\tau = 0,10$	$p = 0,527$
NT-proBNP	$\tau = 0,43$	$p = 0,003$	$\tau = 0,55$	$p = 0,0001$

τ – коэффициент ранговой корреляции, p – уровень значимости; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 3. Концентрация факторов ХСВ в сыворотке крови больных ХСН

Группы	NT-proBNP, пг/мл	СРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Группа 1	109,0±21,0	4,89±1,22	2,72±0,83	1,8±0,70
Группа 2	1328±113,0	9,20 (1,83;11,5)	1,55 (0,83;11,5)	1,10 (0,00;5,33)
Группа 3	3147 (2902;3339)	12,10 (9,40;12,7)	9,90 (5,33;15,9)	2,90 (1,85;5,75)
p (1 и 2)	0,000	>0,1	>0,1	>0,1
p (1 и 3)	0,000	0,001	0,002	0,05
p (2 и 3)	0,000	0,02	0,007	0,08

p (1 и 2), (1 и 3), (2 и 3) – уровень значимости различий показателей между группами 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, соответственно; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-10 – интерлейкин-10.

блюдалось значительное снижение концентрации маркеров *Clostridium* (C.) *ramosum* (рис. 1).

В крови больных ХСН по сравнению с контрольной группой регистрировались более низкие концентрации специфичных для *Ruminococcus*, *Streptococcus* (Str.) *mutans*, *C. difficile* жирных кислот. Анализ содержания представителей исследуемой кластридиальной и кокковой флоры кишечника в зависимости от степени тяжести ХСН выявил при умеренной ее декомпенсации увеличение суммы кокков, обусловленное повышением числа руминококков, стафилококков, энтерококков и анаэробных *Str. mutans* (рис. 2).

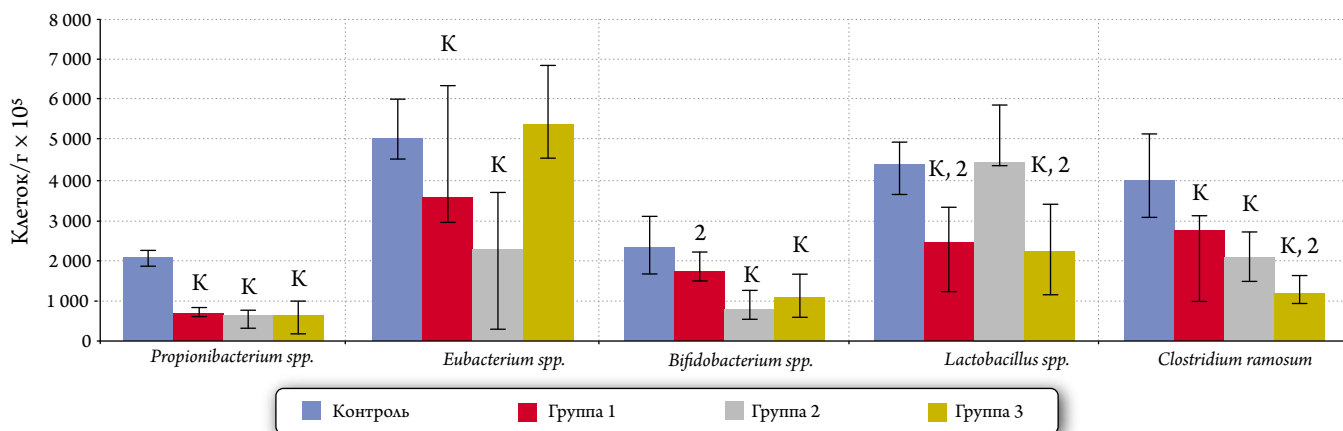
Установлено, что у пациентов 2-й группы отмечалось возрастание как суммарного числа актиномицетов, так и отдельных их представителей, хотя расчетное количество актиномицетов в составе микробиоценоза больных ХСН всех

опытных групп было ниже медианных значений контрольной ($p < 0,01$) (рис. 3).

У пациентов второй группы также определялось значимое повышение суммарной численности микроскопических грибов. Однако их количество было ниже, чем в контрольной группе (рис. 4). Следует отметить, что подобная закономерность прослеживалась не для всех микроскопических грибов: число аспергилл у больных ХСН было больше, чем в контроле ($p < 0,05$).

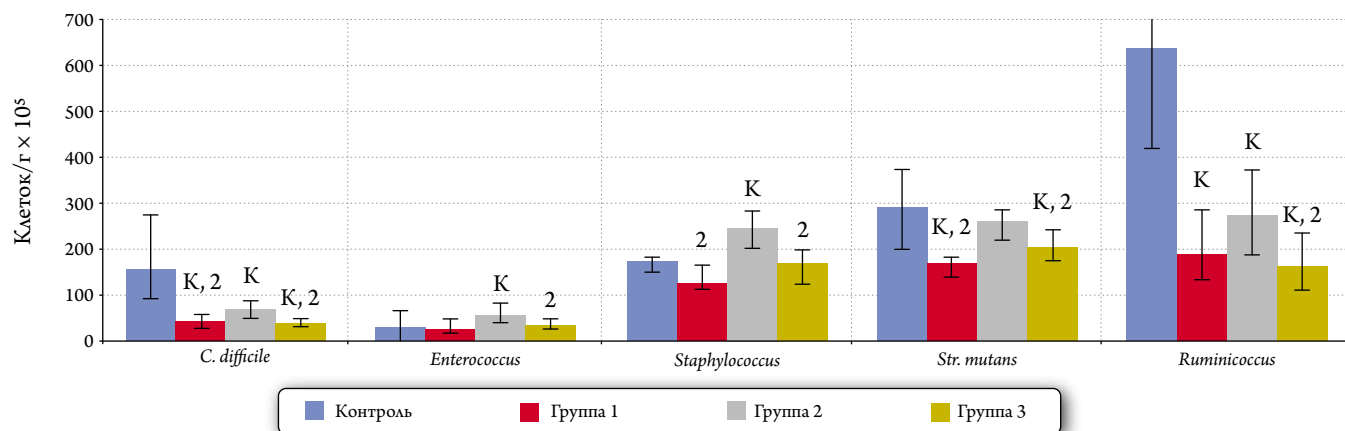
У пациентов с ХСН 2-й группы наблюдалось увеличение числа представителей грам (-) флоры, основными из которых явились *Prevotella spp.* и *Kingella spp.* (рис. 5). В единичных случаях, чаще во 2-й и 3-й группах, определялись также другие грам (-) бактерии: *Campylobacter mucosalis*, *Flavobacterium spp.*, *Moraxella spp.*

Рисунок 1. Численность представителей нормобиоты в ПСК больных ХСН



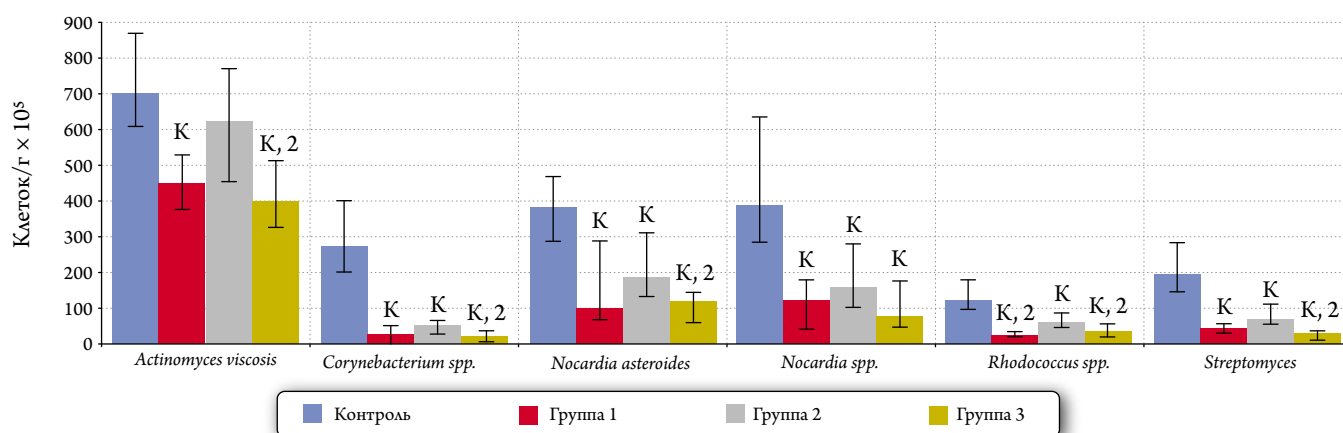
«K» – $p < 0,05$ при сравнении с контролем, «2» – $p < 0,05$ при сравнении с группой 2.

Рисунок 2. Численность кластридий и кокков в ПСК больных ХСН



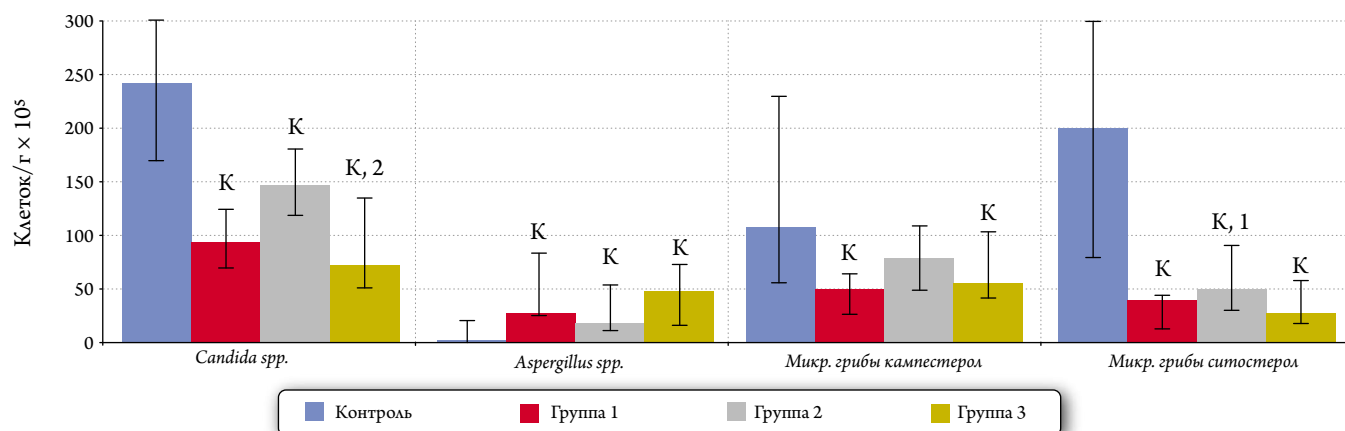
«K» – $p < 0,05$ при сравнении с контролем, «2» – $p < 0,05$ при сравнении с группой 2.

Рисунок 3. Численность актиномицетов в ПСК больных ХСН



«K» – $p < 0,05$ при сравнении с контролем, «2» – $p < 0,05$ при сравнении с группой 2.

Рисунок 4. Численность микроскопических грибов в ПСК больных ХСН

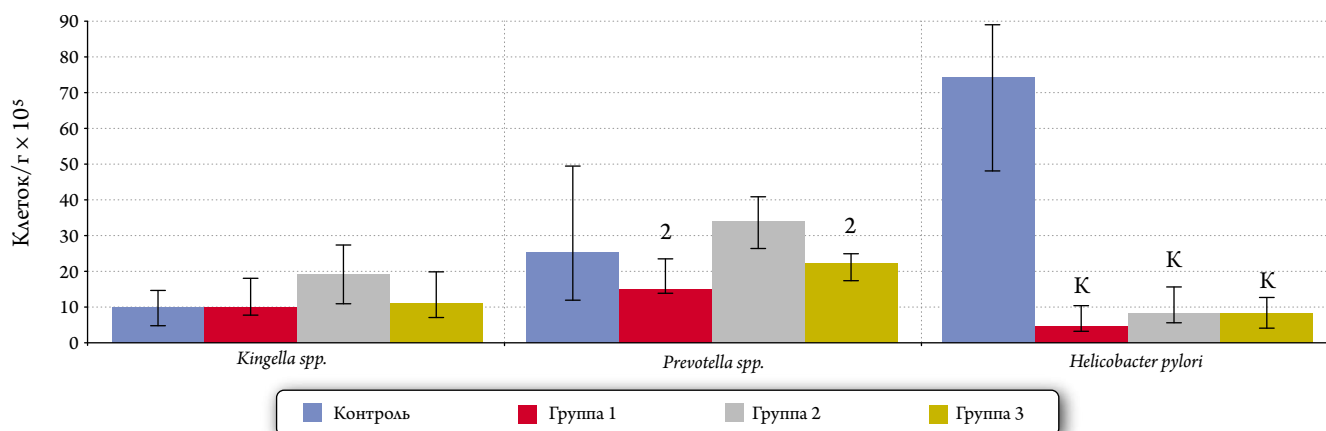


«K» – $p < 0,05$ при сравнении с контролем, «2» – $p < 0,05$ при сравнении с группой 2.

Уровень ЛПС закономерно демонстрировал схожую с численностью грам (-) бактерий динамику и составил 0,20 (0,13; 0,25), 0,35 (0,30; 0,43) и 0,25 (0,18; 0,34) нмоль/мл в группах 1, 2 и 3 соответственно. При этом концентрация ЛПС во второй группе статистически значимо превышала таковую в первой ($p = 0,042$) и на уровне тен-

денции – в третьей ($p = 0,072$). Повышение уровня ЛПС более 0,5 нмоль/мл отмечалось лишь в пяти случаях: три – в группе 2, по одному – в группах 1 и 3. При этом медианные значения концентрации ЛПС во всех группах больных ХСН были ниже, чем в контрольной (0,98 (0,47; 1,36) нмоль/мл), $p < 0,05$.

Рисунок 5. Численность грам (-) бактерий в ПСК больных ХСН



«К» – $p < 0,05$ при сравнении с контролем, «2» – $p < 0,05$ при сравнении с группой 2.

Таблица 4. Взаимосвязи концентрации СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови с численностью представителей микробиоценоза ПСК больных ХСН

Показатели микробиоценоза	СРБ	ИЛ-6	ИЛ-10
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\tau = 0,00, p=0,98$	$\tau = -0,11, p=0,49$	$\tau = -0,32, p=0,031$
<i>Clostridium difficile</i>	$\tau = -0,15, p=0,31$	$\tau = -0,26, p=0,08$	$\tau = -0,44, p=0,0026$
<i>C. hystolyticum/Str. pneumonia</i>	$\tau = 0,22, p=0,14$	$\tau = 0,38, p=0,01$	$\tau = 0,49, p=0,0007$
<i>C. propionicum</i>	$\tau = -0,01, p=0,94$	$\tau = 0,24, p=0,12$	$\tau = 0,50, p=0,0005$
<i>C. ramosum</i>	$\tau = 0,00, p=0,99$	$\tau = -0,18, p=0,24$	$\tau = -0,30, p=0,045$
<i>Eubacterium spp.</i>	$\tau = 0,25, p=0,10$	$\tau = 0,31, p=0,039$	$\tau = 0,16, p=0,30$
<i>Eggerthella lenta</i>	$\tau = 0,12, p=0,42$	$\tau = 0,01, p=0,95$	$\tau = -0,21, p=0,041$
<i>Propionibacterium acnes</i>	$\tau = -0,32, p=0,028$	$\tau = -0,52, p=0,0002$	$\tau = -0,46, p=0,002$
<i>Propionibacterium jensenii</i>	$\tau = -0,25, p=0,08$	$\tau = -0,42, p=0,0045$	$\tau = -0,49, p=0,0007$
<i>Ruminococcus spp.</i>	$\tau = -0,14, p=0,37$	$\tau = -0,30, p=0,044$	$\tau = -0,26, p=0,08$
<i>Corynebacterium spp.</i>	$\tau = -0,16, p=0,29$	$\tau = -0,28, p=0,06$	$\tau = -0,48, p=0,0009$
<i>Nocardia asteroides</i>	$\tau = -0,10, p=0,51$	$\tau = -0,30, p=0,043$	$\tau = -0,40, p=0,006$
<i>Pseudonocardia spp.</i>	$\tau = 0,02, p=0,96$	$\tau = 0,36, p=0,014$	$\tau = 0,51, p=0,0003$
<i>Streptomyces spp.</i>	$\tau = -0,10, p=0,53$	$\tau = -0,31, p=0,039$	$\tau = -0,54, p=0,0000$
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	$\tau = -0,35, p=0,016$	$\tau = -0,35, p=0,019$	$\tau = -0,15, p=0,34$
<i>Flavobacterium spp.</i>	$\tau = -0,19, p=0,21$	$\tau = 0,00, p=1$	$\tau = 0,34, p=0,023$
<i>Moraxella spp./Acinetobacter spp.</i>	$\tau = 0,16, p=0,29$	$\tau = 0,23, p=0,14$	$\tau = 0,23, p=0,023$
<i>Aspergillus spp.</i>	$\tau = 0,19, p=0,21$	$\tau = 0,31, p=0,039$	$\tau = 0,30, p=0,045$

τ – коэффициент ранговой корреляции, p – уровень значимости; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-10 – интерлейкин-10.

Таким образом, нами выявлено сравнительное повышение большинства показателей микробных маркеров во второй группе при минимальных различиях между первой и третьей.

Установлены прямые средней силы взаимосвязи количества *C. hystolyticum* (единственный маркер с *Str. pneumonia*), *Pseudonocardia spp.*, *Aspergillus spp.* с ИЛ-6 и ИЛ-10 (табл. 4).

Однонаправленный обратный характер носили взаимосвязи указанных ЦК с *Propionibacterium acnes* и *jensenii*, *Streptomyces spp.*, *Nocardia asteroides*. *Propionibacterium acnes* демонстрировали отрицательные взаимосвязи со всеми тремя изучаемыми медиаторами воспаления. С ИЛ-10 отрицательно коррелировали также показатели *Staphylococcus aureus*, *C. difficile*, *C. ramosum*, *Eggerthella lenta*, *Corynebacterium spp.*, а положительно – *C. propionicum*, *Moraxella spp.* (единственный

маркер с *Acinetobacter spp.*) и *Flavobacterium spp.* Необходимо отметить, что с концентрацией ИЛ-6 была выявлена прямая связь численности *Eubacterium spp.*, а также обратная – *Ruminococcus spp.* и *Streptomyces farmamarensis*. Количество последних, в свою очередь, отрицательно коррелировало с уровнем СРБ. Статистически значимых взаимосвязей факторов ХСВ с суммарным показателем ЛПС нами не установлено.

Обсуждение

Выявленное повышение у значительной части больных уровня ключевых медиаторов воспаления – СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10 подтверждает описанные ранее факты об активации ХСВ при ХСН [4, 7, 14–16]. Возможные механизмы реализации гемодинамических и клинических эффектов ЦК

при ХСН могут складываться из отрицательного инотропного действия, нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол, а также влияния на основные клеточные и молекулярно-генетические процессы, определяющие ремоделирование миокарда: гипертрофию, пролиферацию, некроз, апоптоз клеток сердца [1–3]. Положительные взаимосвязи уровня NT-proBNP с концентрацией ИЛ-6 и ИЛ-10 свидетельствуют об ассоциации данных ЦК с механическим растяжением камер сердца и гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3, 14]. Напряженность и первично хронический характер иммунных реакций доказывается по мере утяжеления симптомов ХСН умеренным повышением ИЛ-10, который хотя и рассматривается как противовоспалительный ЦК, но способствует развитию фиброза в миокарде [1].

Медиаторы воспаления у пациентов с ХСН, согласно существующим представлениям, могут синтезироваться собственными кардиомиоцитами и межклеточным матриксом при повреждении [14, 15]; клетками периферических органов и тканей в ответ на накопление продуктов катаболизма в условиях недостаточности кровоснабжения [15]; макрофагами и другими иммунными клетками для противодействия бактериальным токсинам, проникающим через отечную кишечную стенку [4–9, 17]. Тесные прямые взаимосвязи концентрации СРБ и ИЛ-6 с синдромом задержки жидкости и стадией ХСН, продемонстрированные в нашей работе, могут характеризовать возможные механизмы активации ХСВ, что согласуется с результатами Г.П. Арутюнова с соавт. (2005), свидетельствующими об угнетении при ХСН индигенной и пролиферации условно-патогенной флоры фекалий и ПСК, которые сопровождалась воспалительной активацией [7]. Прямая связь степени дисбиоза, выраженности цитокинемии и эндотоксинемии с тяжестью состояния больных ХСН показана в работах Е.Н. Егоровой с соавт. (2012) [4]. Е. Pasini с соавт. (2016) также выявили прямую связь между тяжестью клинических проявлений, степенью проницаемости кишки, давлением в правом предсердии, концентрацией СРБ и выраженностью дисбиоза [8]. В процитированных выше работах авторами было установлено, что активация условно-патогенной флоры во всех случаях происходила на фоне снижения колонизации кишки комменсалами (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) [4, 7, 8]. Наши данные также свидетельствуют о значительном уменьшении количества лакто-, бифидо- и пропионибактерий в сравнении с контрольными и референсными [12] значениями. При этом в группе пациентов с сывороточной концентрацией NT-proBNP в пределах 2000 пг/мл динамика численности условных патогенов и лактобацилл прямо, а бифидобактерий – обратно коррелировала с тяжестью состояния пациентов. Х. Суй с соавт. (2018), напротив, наблюдали повышение количества лактобактерий в кале больных ХСН, особенно при ишеми-

ческой ее этиологии [18]. А.Т. Камо с соавт. (2017), исследовавшие фекальную микробиоту у 22 симптомных больных ХСН, вообще не обнаружили у них значимых различий в количестве бифидо- и лактобактерий по сравнению со здоровыми добровольцами [11]. Авторами установлено значимое снижение относительного количества зубактерий, что продемонстрировано и в нашей работе. Большинство показателей микробиоценоза пациентов третьей группы не отличалось от таковых в первой. По-видимому, гомеостаз липидных молекул микробного происхождения в крови при ХСН не может определяться исключительно качественным и количественным составом микробиоценоза кишечника. Он зависит также от активной и пассивной проницаемости кишечной стенки для микробных маркеров [17], структурно-функциональные изменения которой, в свою очередь, во многом обусловлены степенью нарушения микроциркуляции, застойного полнокровия, тканевого отека, накопления коллагена [4, 7], нарушений пищеварения, пассажа пищи, синтеза секреторных иммуноглобулинов и паретического стаза в лимфатических иммунных образованиях [19, 20].

Можно предположить, что при выраженной декомпенсации, сопровождающейся значительными застойными явлениями, нейрогуморальными сдвигами и активацией провоспалительных факторов, срабатывают механизмы, препятствующие увеличению уровня липидных молекул микробного происхождения в крови. Этим, на наш взгляд, объясняется повышение концентрации большинства маркеров микробов при умеренной декомпенсации ХСН и снижение – при тяжелой. На фоне вышеперечисленных процессов необходимо отметить фактор изменения метаболического потенциала фекалий больных ХСН, а именно: угнетение генов белков активного транспорта ЛПС на фоне активации синтеза его компонентов, что свидетельствует о наличии механизмов, препятствующих эндотоксинемии со стороны микробиоценоза [18]. По-нашему мнению, не следует также переоценивать возможности пассивной диффузии ЛПС через дистрофически измененную слизистую оболочку кишечника больных ХСН. Действительно, в большинстве исследований уровень ЛПС в крови не показывал значительного превышения условной нормы, хотя и коррелировал с тяжестью ХСН [4, 7, 8]. С позиций концепции о роли микробиоты в развитии ХСВ практически линейное увеличение концентрации ЦК в циркуляции по мере утяжеления состояния больных при отсутствии значимого повышения маркеров большинства признанных условных патогенов в крови следует предположить, что поддержание напряженности ХСВ при ХСН определяется локальной реактивностью иммунной системы кишечника, обуславливающей цитокинемию, предупреждение массивной транслокации микробных компонентов в кровоток [17] и проникновение бактерий в брыжеечные лимфатические узлы [21]. Это

предположение, а также значение иммуновоспалительных свойств самих условных патогенов подтверждается закономерными взаимосвязями их численности с уровнем медиаторов ХСВ.

В частности, наличие прямой связи уровня ЛПС *Flavobacterium spp.* и *Moraxella spp.* с ИЛ-10 в нашем исследовании может быть обусловлено активацией транскрипции генов ИЛ-10 [22], роль которого в подавлении ЛПС-опосредованного воспаления демонстрируется и другими авторами [23]. Дефицит нормобиоты и синтезируемых ею короткоцепочечных жирных кислот может также способствовать ЛПС-индуцированному воспалению посредством влияния на синтез ИЛ-10 [24]. Отсутствие взаимосвязей уровня суммарного ЛПС, маркеров *Prevotella spp.*, *Kingella spp.*, *Helicobacter pylori* с ЦК может объясняться их собственными иммунологическими свойствами [25], селективностью проницаемости барьеров и реактивностью организма.

Целый ряд выявленных нами взаимосвязей численных показателей грамположительной флоры с уровнем ЦК свидетельствует о ее значении в активации ХСВ. Так, участие кластридий в развитии ХСВ при ХСН подтверждается Н.А. Быловой с соавт. (2011) [26]. Tuovinen E. с соавт. (2013) установили возможность стимуляции *C. perfringens* выработки фактора некроза опухоли- α и ИЛ-10 человеческими мононуклеарами [27], а Elikowski W. с соавт. (2017) описали развитие кардиомиопатии Такоцубо на фоне псевдомембранозного колита [28].

Потенциал отдельных актиномицетов и аспергилл вызывать повышение провоспалительных ЦК, в частности ИЛ-6, показан в некоторых работах [29, 30]. Литературные сведения относительно грибов, населяющих кишечник, крайне скудны и ограничиваются обсуждением пролиферации кандид, по поводу значения которых имеются различные мнения. Идентифицируемые методом масс-спектрометрии ми-

кробных маркеров грибы, продуцирующие стеролы, возможно, участвуют в метаболизме холестерина. Уменьшение содержания в крови стеролов A. Sawamura с соавт. (2017) связывают с ухудшением прогноза при дилатационной кардиомиопатии, что требует дальнейшего изучения [31].

Обратные взаимосвязи концентрации ЦК с численностью пропионибактерий, по нашему мнению, закономерны, так как последние являются важными участниками метаболической интеграции макро- и микроорганизмов и перспективными пробиотиками [32]. Интересной находкой стала обнаруженная нами обратная взаимосвязь числа стрептомицетов и нокардий с уровнем СРБ, в основе которой может лежать их способность синтезировать ряд антимикробных субстанций и ингибировать ЛПС-индуцированную выработку макрофагами ЦК [33].

Заключение

Установленные взаимосвязи воспалительных медиаторов с тяжестью состояния больных ХСН, выраженностью явлений застоя и нейрогуморальной активации, а также с численностью представителей микробиоты кишечника указывают на то, что и растяжение камер сердца, и повреждение периферических клеток, и транслокация микробных компонентов из кишечника на фоне застойных изменений слизистой могут являться самостоятельными звеньями патогенеза ХСВ и взаимно утяжелять друг друга. Имеющиеся факты позволяют считать микробно-тканевой комплекс кишечника перспективной мишенью терапевтического воздействия с целью предотвращения негативных эффектов ХСВ.

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 25.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cihakova D. Interleukin-10 stiffens the heart. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215(2):379–81. DOI: 10.1084/jem.20180049
2. Ptaszynska-Kopczynska K, Szpakowicz A, Marcinkiewicz-Siemion M, Lisowska A, Waszkiewicz E, Witkowski M et al. Interleukin-6 signaling in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *Archives of Medical Science*. 2017;13(5):1069–77. DOI: 10.5114/aoms.2016.58635
3. Lovett DH, Mahimkar R, Raffai RL, Cape L, Zhu B-Q, Jin Z-Q et al. N-Terminal Truncated Intracellular Matrix Metalloproteinase-2 Induces Cardiomyocyte Hypertrophy, Inflammation and Systolic Heart Failure. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68154. DOI: 10.1371/journal.pone.0068154
4. Egorova E.N., Mazur V.V., Kalinkin M.N., Mazur E.S. Role of endotoxin and systemic inflammation in chronic heart failure pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(3):25–7. [Russian: Егорова Е.Н., Мазур В.В., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2012;17(3):25–7]
5. Li X, Sun Y, Zhang X, Wang J. Reductions in gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide in the circulation may ameliorate myocardial infarction-induced heart failure in rats, possibly by inhibiting interleukin-8 secretion. *Molecular Medicine Reports*. 2019;20(1):779–86. DOI: 10.3892/mmr.2019.10297
6. Ebner N, Földes G, Schomburg L, Renko K, Springer J, Jankowska EA et al. Lipopolysaccharide responsiveness is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;87:48–53. DOI: 10.1016/j.jmcc.2015.07.029
7. Arutyunov G.P., Kafarskaya L.I., Bylova N.A., Chernyavskaya T.K., Pokrovsky Yu.A., Korsunskaya M.I. et al. Qualitative and quantitative parameters of large intestinal microflora in different functional classes of chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2005;4(5):176–80. [Russian: Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Былова Н.А., Чернявская Т.К., Покровский Ю.А., Корсунская М.И. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2005;4(5):176–80]
8. Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(3):220–7. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.009

9. Zhou X, Li J, Guo J, Geng B, Ji W, Zhao Q et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Microbiome*. 2018;6(1):66. DOI: 10.1186/s40168-018-0441-4
10. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S et al. Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1561–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.016
11. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0174099. DOI: 10.1371/journal.pone.0174099
12. Osipov G.A., Boyko N.B., Novikova V.P., Grinevich V.B., Fedosova N.F., Tsekh O.M. et al. Method of mass spectrometry of microbial markers as a way to assess the wall-to-wall intestinal microbiota in diseases of the digestive system. - СПб.: Levsha; 2013. - 96 p. [Russian: Осипов Г.А., Бойко Н.Б., Новикова В.П., Гриневич В.Б., Федосова Н.Ф., Цех О.М. и др. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения. - СПб.: Левша, 2013. - 96с]
13. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(5):423–33. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045
14. Kurbanov R.D., Kurbanov N.A., Abdullaev T.A., Tsoy I.A., Akhmatov Ya.R. Morpho-functional parameters of the heart and features of immunity shifts in patients with chronic heart failure induced by dilated cardiomyopathy. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(2):76–82. [Russian: Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р. Морфофункциональные параметры сердца и особенности иммунологических сдвигов у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной кардиомиопатией. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(2):76–82]
15. Khamitova K.A., Chepurnaya A.N., Nikulicheva V.I., Safuanova G.Sh. Content of cytokine inflammatory markers in patients with chronic heart failure caused by cardiomyopathy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(3):48–54. [Russian: Хамитова К.А., Чепурная А.Н., Никуличева В.И., Сафуанова Г.Ш. Содержание цитокиновых маркеров воспаления у больных при хронической сердечной недостаточности, обусловленной некоторыми кардиомиопатиями. *Acta biomedica scientifica*. 2017;2(3):48–54]
16. Wang J-H, Zhao L, Pan X, Chen N-N, Chen J, Gong Q-L et al. Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF- β 1 signaling pathway. *Laboratory Investigation*. 2016;96(8):839–52. DOI: 10.1038/labinvest.2016.65
17. Podoprigora G.I., Kafarskaya L.I., Baynov N.A., Shkaporov A.N. Bacterial Translocation from Intestine: Microbiological, Immunological and Pathophysiological Aspects. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(6):640–50. [Russian: Подопригра Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А., Шкопоров А.Н. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2015;70(6):640–50]. DOI: 10.15690/vramn564
18. Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Scientific Reports*. 2018;8(1):635. DOI: 10.1038/s41598-017-18756-2
19. Kubysheva N.A., Gaivoronskaya V.V., Apchel V.Ya. Endotoxin-induced alterations of functional activity of lymphatic vessels. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;3(47):155–9. [Russian: Кубышкина Н.А., Гайворонская В.В., Алчел В.Я. Эндотоксин-индуцированные изменения функциональной активности лимфатических сосудов. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2014;3(47):155–9]
20. Lobov G.I., Pankova M.N. Atrial Natriuretic Peptide Inhibits Spontaneous Contractile Activity of Lymph Nodes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(2):177–80. [Russian: Лобов Г.И., Панькова М.Н. Предсердный натрийуретический пептид ингибирует спонтанную сократительную деятельность лимфатических узлов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;161(2):177–80]
21. Betge S, Stingl M, Pfister W, Figulla H-R, Jung C. Investigation of Bacterial Translocation in Chronic Ischemic Heart Failure in the Rat. *Clinical Laboratory*. 2015;61(1–2):93–100. DOI: 10.7754/Clin. Lab.2014.140719
22. Pinilla-Vera M, Xiong Z, Zhao Y, Zhao J, Donahoe MP, Barge S et al. Full Spectrum of LPS Activation in Alveolar Macrophages of Healthy Volunteers by Whole Transcriptomic Profiling. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0159329. DOI: 10.1371/journal.pone.0159329
23. Conaway EA, de Oliveira DC, McInnis CM, Snapper SB, Horwitz BH. Inhibition of Inflammatory Gene Transcription by IL-10 Is Associated with Rapid Suppression of Lipopolysaccharide-Induced Enhancer Activation. *The Journal of Immunology*. 2017;198(7):2906–15. DOI: 10.4049/jimmunol.1601781
24. Wang F, Liu J, Weng T, Shen K, Chen Z, Yu Y et al. The Inflammation Induced by Lipopolysaccharide can be Mitigated by Short-chain Fatty Acid, Butyrate, through Upregulation of IL-10 in Septic Shock. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017;85(4):258–63. DOI: 10.1111/sji.12515
25. Larsen JM, Musavian HS, Butt TM, Ingvorsen C, Thyssen AH, Brix S. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-associated Proteobacteria, but not commensal Prevotella spp., promote Toll-like receptor 2-independent lung inflammation and pathology. *Immunology*. 2015;144(2):333–42. DOI: 10.1111/imm.12376
26. Bylova N.A., Kafarskaya L.I., Chernaya Z.A. Role of Cl. difficile in development of systemic inflammation in frequently hospitalized patients with CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12(1):31–5. [Russian: Былова Н.А., Кафарская Л.И., Черная З.А. Роль Cl. difficile в развитии системного воспаления у часто госпитализирующихся пациентов с ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12(1):31–5]
27. Tuovinen E, Keto J, Nikkilä J, Mättö J, Lähteenmäki K. Cytokine response of human mononuclear cells induced by intestinal Clostridium species. *Anaerobe*. 2013;19:70–6. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2012.11.002
28. Elikowski W, Malek-Elikowska M, Lisiecka M, Mozer-Lisewska I. Fatal course of takotsubo cardiomyopathy in a female with recurrent Clostridium difficile infection. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2017;42(252):256–9. PMID: 28662012
29. Sato T, Watanabe K, Kumada H, Toyama T, Tani-Ishii N, Hamada N. Peptidoglycan of Actinomyces naeslundii induces inflammatory cytokine production and stimulates osteoclastogenesis in alveolar bone resorption. *Archives of Oral Biology*. 2012;57(11):1522–8. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2012.07.012
30. Punsmann S, Liebers V, Stübel H, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Determination of inflammatory responses to Aspergillus versicolor and endotoxin with human cryo-preserved blood as a suitable tool. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2013;216(4):402–7. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.11.001
31. Sawamura A, Okumura T, Hiraiwa H, Aoki S, Kondo T, Ichii T et al. Cholesterol metabolism as a prognostic marker in patients with mildly symptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2017;69(6):888–94. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.08.012
32. Rabah H, Rosa do Carmo F, Jan G. Dairy Propionibacteria: Versatile Probiotics. *Microorganisms*. 2017;5(2):24. DOI: 10.3390/microorganisms5020024
33. Ali A, Khajuria A, Sidiq T, Kumar A, Thakur NL, Naik D et al. Modulation of LPS induced inflammatory response by Lawsonia monocyclic terpene from the marine derived Streptomyces sp. *Immunology Letters*. 2013;150(1–2):79–86. DOI: 10.1016/j.imlet.2012.09.001