

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last update 2010. www.goldcopd.org/.
2. Fletcher C. M., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br. Med. J. 1977; 1: 60—77.
3. Mannino D. M., Homa D. M., Akinbami L. J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971—2000. Morbid. Mortal. Wkly Rep. Surveill. Summ. 2002; 51: 1—16.
4. Шабалдин А. В., Макаренченко О. С., Глушкова О. А. и др. Влияние генов иммунохимического гомеостаза на вынашивание беременности. Рос. вестн. акуш.-гин. 2007; 3: 4—8.
5. Макаренченко О. С., Глушкова О. А., Шабалдин А. В., Глушков А. Н. Роль GST-генов в формировании репродуктивной патологии. В кн.: Акуш. и гинекол. 2007; 4: 23—26.
6. Беспалова О. Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2009.
7. Тлеужан Р. Т. Роль полиморфизма генов семейства глутатион — S-трансферазы в привычном невынашивании беременности у женщин казахской популяции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алматы; 2006.
8. Chan-Yeung M. Polymorphisms of glutathione S-transferase genes and functional activity in smokers with or without COPD. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2007; 11 (5): 508—514.
9. Imboden M., Downs S. H., Senn O. et al. Glutathione S-transferase genotypes modify lung function decline in the general population: SAPALDIA cohort study. Respir. Res. 2007; 8 (2): 1186—1465.
10. Cheng S.-L., Yu C.-J., Chen C.-J. et al. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione-S-transferase in COPD. Eur. Respir. J. 2004; 23: 818—824.
11. Корьгина Г. Ф. Анализ полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной защиты и их связь с развитием хронической обструктивной болезни легких у жителей Республики Башкортостан. Генетика 2009; 45 (7): 967—976.
12. He J.-Q., Connet J. E., Anthonisen N. R. et al. Glutathione S-transferase variants and their interaction with smoking on lung function. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 388—394.
13. Young R. P., Hopkins R., Black P. N. Functional variants of anti-oxidant genes in smokers with COPD and in those with normal lung function. Thorax 2006; 61: 394—399.
14. Lokke A., Lange P., Scharling H. Developing COPD: a 25-year follow-up study of the general population. Thorax 2006; 61: 935—939.

Поступила 05.07.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.12-008.46-036.12

МИКРОБИОЦЕНОЗ И АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Е. Н. Егорова, М. И. Кузьмина, В. В. Мазур, М. Н. Калинин, Е. С. Мазур

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

Изучены микробиоценоз толстой кишки, уровень эндотоксина, активность системного воспаления и состояние системы матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) у больных с постинфарктным кардиосклерозом на разных стадиях хронической сердечной недостаточности (ХСН). Проведено клиническое, эхокардиографическое и лабораторное обследование 75 больных с ХСН, включающее бактериологическое исследование кала на дисбиоз, определение в плазме крови уровней аминотерминального мозгового натрийуретического пептида, эндотоксина, фактора некроза опухоли α , ММП-9 и ТИМП-4. Показано, что прогрессирование ХСН ассоциируется с нарастанием дисбиоза толстой кишки, повышением в крови уровня эндотоксина и фактора некроза опухоли α , а также дисбалансом в системе ММП и ТИМП.

Ключевые слова: микробиоценоз кишечника, эндотоксин, системное воспаление, цитокины, хроническая сердечная недостаточность, матричные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ

MICROBIOCENOSIS AND ACTIVITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN THE COLON OF THE PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC FAILURE

E.N. Egorova, M.I. Kuz'mina, V.V. Mazur, M.N. Kalinkin, E.S. Mazur

Tver State Medical Academy

The aim of this work was to study colonic microbiocenosis, endotoxin level, intensity of systemic inflammation and the state of matrix metalloproteinase (MMP) system and MMP tissue inhibitors (TIMP) in 75 patients with post-infarction cardiosclerosis at different stages of chronic cardiac failure (CCF). The patients were examined by clinical, echocardiographic and laboratory methods including bacteriological analysis of feces and measurement of amino-terminal brain natriuretic peptide, endotoxin, TNF- α , MMP-9, and TIMP-4. The progress of CCF was shown to be associated with increasing colonic dysbiosis, endotoxin and TNF- α levels, disbalance in the MMO and TIMP systems.

Key words: colonic microbiocenosis, endotoxin, systemic inflammation, cytokines, chronic cardiac failure, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем играет важную, но не исключительную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН). Об этом свидетельствует хотя бы тот факт, что включение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов альдостерона и β -адреноблокаторов в стандарт лечения при ХСН не привело к кардинальному снижению связанной с ней смертности. В связи с этим остается актуальным

дальнейшее исследование механизмов развития ХСН и, в частности, изучение роли системного воспаления в ее патогенезе.

Впервые связь между провоспалительными цитокинами и ХСН была выявлена в 1990 г. В. Levine и соавт. [1], показавшими, что уровень фактора некроза опухоли α (ФНО α) в сыворотке крови больных с тяжелой сердечной недостаточностью на порядок выше, чем у здоровых людей. В дальнейшем было установлено, что неза-

висимо от этиологии ХСН ее прогрессирование ассоциируется с активацией различных звеньев иммунной системы (моноцитарно-макрофагального, цитокинового, белков острой фазы) и развитием системного воспаления, а лечение, приводящее к компенсации ХСН, сопровождается снижением их активности [2—4].

Несмотря на существенные успехи в изучении системного воспаления при ХСН, по крайней мере два принципиально важных вопроса не имеют на сегодняшний день исчерпывающего ответа. Во-первых, неясно, что служит причиной развития системного воспаления при ХСН, и, во-вторых, не до конца изучены его последствия, т. е. механизмы реализации при прогрессировании заболевания.

Одним из претендентов на роль индуктора системного воспаления при ХСН является эндотоксин (ЭТ) — липополисахарид клеточных стенок грамотрицательных бактерий, поступающий в кровь преимущественно из толстой кишки и способный стимулировать выработку провоспалительных цитокинов [5, 6]. Среди механизмов реализации повреждающего действия провоспалительных цитокинов при ХСН привлекает внимание система матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП), участвующая в регуляции состояния экстрацеллюлярного матрикса миокарда и потому способная влиять на ремоделирование сердца.

Цель настоящей работы — изучить микробиоценоз толстой кишки, уровень ЭТ, активность системного воспаления и состояние системы ММП/ТИМП у больных с постинфарктным кардиосклерозом на разных стадиях ХСН.

Материал и методы

Обследованы 75 больных с постинфарктным кардиосклерозом (55 мужчин, средний возраст 58,6 года), у 21 из которых по данным клинического и эхокардиографического исследования была диагностирована I стадия ХСН, у 34 — IIА, у 20 — IIБ стадия. Уровень аминокислотного мозгового натрийуретического пропептида измеряли иммунохроматографическим методом с помощью мультифункционального анализатора DXPRESS и картриджей («LifeSign», США). Концентрацию ЭТ определяли хромогенным LAL-тестом с учетом по конечной точке, используя тест-систему фирмы «Charles River Endosafe» (США). Уровень ФНО α определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Bender MedSystems» (Австрия). Концентрации ММП-9 и ТИМП-4 измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства «Bender MedSystems» (Австрия) и «R&D Systems» (Германия). Степень микробиологических нарушений микробиоты толстой кишки определяли в соответствии с отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [7] бактериологическим методом.

При статистической обработке данных для количественных признаков рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку (m), для качественных — долю носителей признака в группе. Для выявления влияния стадии ХСН на значения количественных признаков использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующей оценкой межгрупповых различий по методу Шефе. Связь между стадией ХСН и степенью дисбиоза оценивали по критерию χ^2 .

Результаты и обсуждение

Как следует из представленных в таблице данных,

Результаты лабораторного обследования больных с ХСН ($M \pm m$)

Показатель	Стадия ХСН		
	I ($n = 21$)	IIА ($n = 34$)	IIБ—IIА ($n = 20$)
NT-proBNP, пг/мл	311 \pm 144	1200 \pm 427	7809 \pm 2809*
Доля лиц с нормобиоценозом и дисбиозом I степени, %	62	41	30
Доля лиц с дисбиозом II и III степени, %	38	59	70
ЭТ, ЕЭ/мл	0,25 \pm 0,03	0,32 \pm 0,04	0,51 \pm 0,08*
ФНО α , пг/мл	3,0 \pm 1,1	10,6 \pm 2,5*	27,1 \pm 3,8*
ММП-9, нг/мл	11,2 \pm 4,2	29,4 \pm 6,2	36,1 \pm 12,3*
ТИМП-4, нг/мл	2,9 \pm 1,2	2,5 \pm 1,2	2,2 \pm 0,9

Примечание. NT-proBNP — аминокислотный мозговой натрийуретический пропептид; * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с показателями предыдущей стадии ХСН.

прогрессирование ХСН сопровождается нарастанием дисбиоза толстой кишки ($p < 0,05$), что проявляется уменьшением количества бифидобактерий и лактобацилл (появлением условно-патогенных микроорганизмов (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Clostridia* spp., *Staphylococcus* spp., *Candida* spp. в монокультурах или ассоциациях по 2 микроорганизма) в количестве, превышающем пороговый уровень и позволяющем реализовать патогенный потенциал. Следствием описанных сдвигов микробиоценоза толстой кишки может стать избыточное образование ЭТ и повышение его уровня в крови.

Представленные выше данные полностью согласуются с результатами исследований Г. П. Арутюнова и соавт. [8], показавших наличие качественных и количественных изменений как просветной, так и пристеночной микрофлоры толстой кишки, сопровождающихся увеличением доли грамотрицательных бактерий, а также повышением уровня ЭТ в крови, которые были более выражены по мере прогрессирования ХСН.

Причиной нарушения микробиоценоза толстой кишки у больных с ХСН может быть ухудшение кровоснабжения при появлении и прогрессировании венозного застоя в большом круге кровообращения [9]. Этот же фактор может способствовать усиленному всасыванию ЭТ из толстой кишки, что позволяет объяснить статистически значимое ($p < 0,05$) повышение его уровня в крови при прогрессировании ХСН (см. таблицу).

Поскольку ЭТ является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов [10], можно предположить, что именно нарастающая при прогрессировании ХСН эндотоксемия служит причиной повышения уровня ФНО α . Последний, как известно, оказывает отрицательное инотропное действие и стимулирует апоптоз кардиомиоцитов, что может способствовать прогрессированию ХСН. Судя по всему, однако, этим негативные последствия активации системного воспаления при ХСН не исчерпываются.

Как показало настоящее исследование (см. таблицу), повышение уровня ФНО α при прогрессировании ХСН сопровождается повышением концентрации в крови ММП-9, что соответствует результатам экспериментальных исследований на культурах кардиальных фибробластов крыс и собак [11, 12], согласно которым провоспалительные цитокины повышают активность ММП.

Следует отметить, что концентрация ТИМП-4 при прогрессировании ХСН не только не возрастает, но и имеет отчетливую, хотя и статистически недостоверную

тенденцию к снижению. Иначе говоря, прогрессирование ХСН ассоциируется с нарастанием дисбаланса в системе металлопротеиназ и их ингибиторов, что может привести к нарушению структуры экстрацеллюлярного матрикса миокарда и негативно повлиять на ремоделирование сердца, в частности способствовать его дилатации. Этот вопрос, однако, выходит за рамки настоящей работы и требует специального изучения.

Сведения об авторах:

Тверская государственная медицинская академия

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

Егорова Елена Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры, врач клинической лабораторной диагностики; e-mail: enegor@mail.ru

Кафедра патологической физиологии

Калинкин Михаил Николаевич — д-р мед. наук, проф. кафедры, ректор академии.

Кафедра госпитальной терапии:

Мазур Евгений Станиславович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Мазур Вера Вячеславовна — д-р мед. наук, доцент кафедры.

Кузьмина Маргарита Ивановна — аспирант кафедры.

Вывод

Прогрессирование хронической сердечной недостаточности ассоциируется с нарастанием дисбиоза толстой кишки, повышением в крови уровней эндотоксина и фактора некроза опухоли α , а также с дисбалансом в системе матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levine B., Kalman J., Mayer I. et al. Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1990; 223: 236—241.
2. Макаров А. И., Салмаси Ж. М., Санина Н. П. Апоптоз и сердечная недостаточность. *Сердеч. недостат.* 2003; 4 (6): 312—314.
3. Anker S. D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90 (4): 464—470.
4. Егорова Е. Н., Кузьмина М. И., Мазур Е. С. и др. Динамика эндотоксемии и уровня фактора некроза опухоли-альфа при лечении хронической сердечной недостаточности. *Сердеч. недостат.* 2008; 4: 167—168.
5. Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Власенко В. К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления. *Сердеч. недостат.* 2003; 4 (5): 256—260.
6. Титов В. Н., Дугин С. Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления. *Клин. лаб. диагн.* 2010; 4: 21—37.
7. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003). М.; 2003.
8. Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Былова Н. А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности. *Сердеч. недостат.* 2005; 6 (5): 176—180.
9. Степанова Н. С., Дробот Н. В. Особенности нарушений портального кровотока у больных хронической сердечной недостаточностью. В кн.: Материалы III конгресса Российского общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность-2008». М.; 2008. 41—42.
10. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: ООО «Изд-во «Фолиант»; 2008.
11. Siwik D. A., Chang D. L.-F., Colucci W. S. Interleukin-1b and tumor necrosis factor- α decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circ. Res.* 2000; 86: 1259—1265.
12. Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B. K. et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ. Res.* 2002; 91: 1127—1134.

Поступила 10.05.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.145.74-005.1-02:616.36-004]-07:616.157-078

БАКТЕРИАЛЬНАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО-РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Д. В. Гарбузенко, А. А. Микуров, Д. М. Смирнов

Кафедра хирургических болезней и урологии Челябинской государственной медицинской академии

Показана целесообразность оценки уровня бактериального эндотоксина в крови больных циррозом печени (ЦП) как метода прогнозирования риска кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода. Проведено когортное проспективное исследование, охватывающее 90 больных ЦП с клиническими признаками портальной гипертензии. Небактериальная экспресс-диагностика общего эндотоксина грамотрицательных бактерий осуществлялась методом активированных частиц. Уровень эндотоксемии определяли при помощи турбидиметрического теста по конечной точке, являющегося вариантом лимулюс амебоцитного лизатного теста (LAL-теста). Установлено, что у больных ЦП наиболее высокий уровень эндотоксемии наблюдается при наличии острого кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. У больных, перенесших кровотечение по данным анамнеза ее значения превышают таковые у не имевших этого осложнения. В то время как уровень бактериального эндотоксина в крови больных ЦП от 0 до 4,0 нг/мл определяет низкую вероятность возникновения кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, то значения, превышающие 4,1 нг/мл, свидетельствуют о его высоком риске. В связи с этим диагностический критерий 4,0 нг/мл является наиболее оптимальным. У больных ЦП выраженность эндотоксемии достоверно коррелирует со степенью варикозного расширения вен пищевода и наличием кровотечения из них.

К л ю ч е в ы е с л о в а: цирроз печени, бактериальный эндотоксин, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, прогнозирование риска