

РОЛЬ ЭНДОТОКСИНА И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Цель. Изучить состав микробиоценоза толстого кишечника, выраженность системного воспаления и реакцию компонентов системы матричных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ММР-ТИМР) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от тяжести заболевания.

Материал и методы. У 230 больных ХСН изучены состав микробиоценоза толстого кишечника и уровни эндотоксинемии, фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка, sE-селектина, ММР-9, ТИМР-4 в плазме крови.

Результаты. Проведенное исследование показало, что прогрессирующее хронической сердечной недостаточности ассоциируется с усилением выраженности дисбиоза кишечника и нарастанием уровня эндотоксинемии, активацией системного воспаления, а также дисбалансом в системе матричных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ.

Заключение. Сформулирована патогенетическая цепочка в развитии ХСН: нарушения кровообращения приводят к повышению уровня эндотоксинемии, которая индуцирует активацию системного воспаления, медиаторы которого – провоспалительные цитокины, молекулы межклеточной адгезии, белки острой фазы, вызывают дисбаланс в системе матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, который является причиной ремоделирования миокарда, изменения геометрии камер сердца, что, в свою очередь, приводит к усугублению нарушений кровообращения и замыканию порочного круга (circulus vitiosus) при прогрессировании ХСН.

Известно, что прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождается активацией различных звеньев иммунной системы (моноцитарно-макрофагального, цитокинового, белков острой фазы), а лечение, направленное на компенсацию заболевания, ведет к снижению активности иммуноопосредованного системного воспаления [1-3]. Вопрос о причинах развития и последствиях системного воспаления у больных ХСН на сегодняшний день остается открытым.

Одним из «кандидатов» на роль индуктора системного воспаления при ХСН является эндотоксин (ЭТ) – липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов, поступающий в кровь из толстого кишечника и способный стимулировать иммунные реакции [4, 5]. Однако участие ЭТ в развитии системного воспаления при ХСН остается пока не доказанным.

Согласно данным ряда экспериментальных исследований, провоспалительные цитокины стимулируют синтез матричных металлопротеиназ – ферментов, регулирующих морфофункциональное состояние экстрацеллюлярного матрикса тканей [6, 7], в том числе, миокарда. Допустимо предположить, что изменение состояния миокардиального матрикса может повлиять на ремоделирование и, как следствие, на функциональное состояние сердца, усиливая его дисфункцию при ХСН.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 25-27

Ключевые слова: эндотоксин, системное воспаление, хроническая сердечная недостаточность, патогенез.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», Тверь, Россия.

Егорова Е. Н.* – доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, доцент, к. м. н., врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории; Мазур В. В. – д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии; Калинин М. Н. – д. м. н., профессор, ректор академии, профессор кафедры патологической физиологии; Мазур Е. С. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): enegor@mail.ru

ИФА – иммуноферментный анализ, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СРБ – С-реактивный белок, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭТ – эндотоксин, ММР – матричные металлопротеиназы, NT-proBNP – амиготерминальный мозговой натрийуретический пропептид, ТИМР – тканевые ингибиторы металлопротеиназ, TNF α – фактор некроза опухоли- α .

Рукопись получена 28.02.2012

Принята к публикации 16.04.2012

С учетом вышесказанного, представляет интерес сопоставление особенностей микробиоценоза толстого кишечника, выраженности эндотоксинемии, активности системного воспаления и состояния системы матричных металлопротеиназ на разных стадиях ХСН, что и было целью настоящего исследования.

Материал и методы

Исследование одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздравсоцразвития России и согласовано с администрацией ГБУЗ «Областная клиническая больница» г. Тверь, на базе которой оно проводилось. Обследовано 230 больных постинфарктным кардиосклерозом, которые были госпитализированы в кардиологическое отделение вышеназванного лечебного учреждения в 2010–2011 гг. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Среди обследованных было 183 мужчины и 47 женщин в возрасте от 54 до 65 лет (медиана возраста – 59 лет). В дополнение к рутинному клинико-инструментальному обследованию всем включенным в исследование больным проведено изучение микрофлоры толстого кишечника и определение в крови уровня амиготерминального мозгового натрий – уретического пропептида (NT-proBNP), ЭТ, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- α (TNF α), sE-селектина, матричной метал-

Таблица

Результаты лабораторного обследования больных ХСН (M±m)

Показатель	Стадия ХСН		
	I	II _A	II _B
NT-proBNP, пг/мл	251±32	1347±175*	4280±449*†
Доля лиц с выраженным дисбиозом, %	38,1±10,6	58,8±8,4	70,1±10,2†
ЭТ, ед./мл	0,21±0,01	0,31±0,02*	0,47±0,02*†
TNFα, пг/мл	1,7±0,2	6,9±0,8*	12,0±0,9*†
СРБ, мг/л	4,0±0,5	6,3±0,4*	8,1±0,4*
sE-селектин, нг/мл	20,5±1,7	29,2±1,6*	49,9±7,1†
MMP-9, нг/мл	23,6±1,2	26,3±1,2	32,5±1,3†
TIMP-4, нг/мл	1,6±0,1	1,4±0,1	1,03±0,1†

Примечание: * и † – статистически значимые различия (p<0,05) с предыдущей и I стадией ХСН.

лопротеиназы 9 (MMP-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 4 (TIMP-4).

Степень микробиологических нарушений микрофлоры толстого кишечника определяли согласно отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [8]. Уровень NT-proBNP измеряли иммунохроматографическим методом, применяя картриджи и мультифункциональный анализатор DXPRESS (LifeSign, США). Концентрацию ЭТ определяли хромогенным LAL-тестом по конечной точке, используя тест-систему фирмы Charles River Endosafe® (США). Уровень TNFα, sE-селектина, MMP-9, TIMP-4 исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА), применяя тест-системы производства Bender MedSystems® (Австрия). Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) измеряли ультрачувствительным методом ИФА, используя тест-систему производства ООО «Хема-Медика» (Россия). Все вышеуказанные показатели определяли в плазме крови больных ХСН.

После предварительного анализа распределения изучаемых признаков на нормальность рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку (m).

Влияние стадии ХСН на значения всех показателей определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. В случае выявления такого влияния оценивали межгрупповые различия по методу Ньюмена-Кейлса.

Результаты

По данным клинко-инструментального исследования, I стадия ХСН была диагностирована у 62, II стадия – у 101 и III стадия – у 67 человек. Адекватность распределения больных по стадиям ХСН подтверждают результаты определения уровня NT-proBNP (таблица). Как следует из представленных в таблице данных, концентрация NT-proBNP при II стадии была в 5 раз, а при III – в 17 раз выше, чем при I стадии ХСН.

Бактериологическое исследование показало, что доля лиц с выраженными изменениями микробиоценоза толстого кишечника (дисбиоз II и III степеней)

среди больных ХСН II стадии была в полтора, а среди больных III стадии – в 2 раза выше, чем на I стадии заболевания. Изменение микробиоценоза толстого кишечника характеризовалось снижением содержания нормальной микрофлоры – грамположительных лактобацилл и бифидобактерий – ниже 6 IgKOE/г и 8 IgKOE/г соответственно, и повышением содержания условно-патогенных микроорганизмов до 5–7 IgKOE/г в монокультурах и в ассоциациях по два вида микроба. Среди условно-патогенной микрофлоры преобладали грамотрицательные микроорганизмы – гемолитические *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Citrobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Нарастание выраженности нарушений микробиоценоза толстого кишечника при прогрессировании ХСН сопровождалось повышением в крови уровня ЭТ и маркеров системного воспаления. Так, концентрация ЭТ в крови больных II и III стадий была, соответственно, в 1,5 и в 2 раза выше, чем при I стадии, концентрация СРБ – выше в 1,5 и 2 раза, sE-селектина – в 1,5 и 2,5 раза, а TNFα – в 4 и 7 раз.

Наряду с этим, при прогрессировании ХСН отмечено нарастание в крови концентрации MMP-9 и снижение уровня TIMP-4. По сравнению с I стадией ХСН содержание в крови MMP-9 на II и III стадиях ХСН было выше, соответственно, на 11 и 38%, а содержание TIMP-4 – ниже на 13 и 36%.

Обсуждение

Настоящее исследование подтвердило данные Г.П. Аругюнова и соавт. [9] о нарастании выраженности дисбиоза толстого кишечника при прогрессировании ХСН. Причиной изменения биоценоза толстого кишечника служит нарушение его кровоснабжения в связи с падением сердечного выброса и развитием венозного застоя в большом круге кровообращения. Нарушение венозного оттока ведет к повышению проницаемости стенки кишечника, что облегчает поступление ЭТ в кровь [4, 5]. Таким образом, нарастание эндотоксинемии при прогрессировании ХСН обуслов-

лено, с одной стороны, увеличением содержания в кишечнике источника ЭТ — грамтрицательной микрофлоры, а с другой, повышением проницаемости кишечной стенки.

Учитывая способность ЭТ стимулировать развитие иммунных реакций *in vitro*, можно полагать, что эндотоксинемия ведет к развитию системного воспаления и у больных ХСН. Следует отметить, что эндотоксинемия — не единственный фактор, ответственный за развитие системного воспаления при ХСН. Показано, в частности, что обусловленное сердечной недостаточностью нарушение кровоснабжения органов и тканей сопровождается накоплением в крови метаболитов, активирующих процесс перекисного окисления протеинов и липидов, продукты которого являются индукторами системного воспаления [10]. В связи с этим «вклад» эндотоксинемии в развитие системного воспаления у больных ХСН требует дальнейшего изучения.

Известно, что провоспалительные цитокины, в частности TNF α , снижают синтез коллагена и увеличивают активность MMP-2, 3 и 9 [6], регулирующих метаболизм кардиальных фибробластов и состояние экстрацеллюлярного матрикса. Совокупность указанных процессов может привести к нарушению структурной полноценности соединительной ткани сердца и способствовать его дилатации.

Литература

- Anker S.D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90:464–70.
- Lambdin N., Mouquet F., Hennache B. et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *European Heart Journal* 2005; 26:2245–50.
- Egorova E.N., Kuz'mina M.I., Mazur V.V. et al. Dynamics of system inflammation factors and aminoterminal brain natriuretic propeptide at chronic heart failure treatment. *Therap. Arch.* 2011; 1:56–9. Russian (Егорова Е.Н., Кузьмина М.И., Мазур В.В. и др. Динамика факторов системного воспаления и аминотерминального мозгового натрийуретического пропептида при лечении хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив* 2011; 1:56–9).
- Arutjunov G.P., Kafarskaja L.I., Vlasenko V.K. Intestine biocenosis and cardiovascular continuum. *Heart Failure J.* 2004; 5:224–9. Russian (Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. *Сердечная недостаточность* 2004; 5:224–9).
- Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50:1561–69.
- Siwik D.A., Chang D.L-F., Colucci W.S. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts *in vitro*. *Circulation Research* 2000; 86:1259–65.
- Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B.K. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circulation Research* 2002; 91:1127–34.
- Department standard «Protocol of patients administration. Large intestine dysbiosis» (DST 91500.11.0004–2003, Order of Health Ministry of Russian Federation № 231 from 2003.06.09. Russian (Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003).
- Arutjunov G.P., Kafarskaja L.I., Bylova N.A. et. al. Qualitative and quantity indicators of a large intestine microflora at various functional classes of chronic heart failure. *Heart Failure J.* 2005; 5:176–80. Russian (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. *Сердечная недостаточность* 2005; 5:176–80).
- Titov V.N. Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherotrombosis. M.-Tver': «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. Russian (Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М.-Тверь: «Издательство «Триада»; 2008).

Role of endotoxin and systemic inflammation in chronic heart failure pathogenesis

Egorova E. N. Mazur V.V., Kalinkin M. N., Mazur E. S.

Aim. To study large intestine microbiocenosis, systemic inflammation activity, and the reaction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases (MMP-TIMP) at different stages of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In 230 CHF patients, the following parameters were assessed: large intestine microbiocenosis, endotoxemia, and plasma levels of tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, sE-selectin, MMP-9, and TIMP-4.

Results. Progressing CHF was associated with more pronounced intestinal dysbiosis, increased endotoxemia, activation of systemic inflammation, and MMP-TIMP dysbalance.

Conclusion. The pathogenetic CHD pathway starts with circulatory disturbances, which lead to increased endotoxemia and subsequent activation of

systemic inflammation. Inflammatory mediators – pro-inflammatory cytokines, intercellular adhesion molecules, and acute phase proteins – cause MMP-TIMP dysbalance, which, in turn, leads to myocardial remodelling, cardiac geometry changes, and advanced circulatory disturbances, completing the vicious circle (circulus vitiosus) of CHF progression.

Настоящее исследование показало, что прогрессирование ХСН сопровождается повышением содержания в крови MMP-9 и снижением TIMP-4, экспрессия которых в миокарде происходит на высоком уровне. Отмеченные изменения свидетельствуют о нарастании дисбаланса в системе MMP-TIMP, что может быть одной из причин нарастания функциональной несостоятельности сердца.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют выстроить «патогенетическую цепочку», отражающую причины и последствия системного воспаления при ХСН: дисфункция сердца — застой в большом круге кровообращения — дисбиоз толстого кишечника и усиление проницаемости его стенки — эндотоксинемия — активация системного воспаления — дисбаланс в системе MMP-TIMP — патологическое ремоделирование и нарастание дисфункции сердца.

Заключение

Прогрессирование ХСН сопровождается нарастанием выраженности дисбиоза кишечника и эндотоксинемии, повышением концентрации факторов системного воспаления в крови и дисбалансом в системе матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 25-27

Key words: endotoxin, systemic inflammation, chronic heart failure, pathogenesis.

Tver State Medical Academy, Tver, Russia.