

**LAB**

Science Quality Laboratory

HTTP://SQLAB.RU

«Эскулаб»**ЭЛЕКТРОННЫЙ
БЮЛЛЕТЕНЬ**Научно-практическая Интернет конференция
«НАУКА И ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ - 2009»

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл №ФС 77-34999 от 13 января 2009 г.

Арутюнов Г.П.
Кафарская Л.И.
Былова Н.А.
Чернявская Т.К.
Покровский Ю.А.
Корсунская М.И.
Черная З.А.

РГМУ, Москва

SQLABID20091207-1

УДК 616-078+616-005

Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности

Резюме

В последние годы все большее внимание уделяется развитию интоксикации при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Некоторыми авторами была высказана гипотеза о роли бактериальной флоры в развитии синдрома интоксикации. Целью исследования явилась оценка микробиоценоза пристеночного слоя кишки и фекалий, а так же уровня эндотоксина и провоспалительных цитокинов у пациентов с различными функциональными классами (ФК) ХСН в сравнении со здоровыми той же возрастной группы. В исследование были включены 37 пациентов с ХСН ишемического генеза и 13 здоровых добровольцев. Всем пациентам проводился 6-ти мин тест, исследовались ФВ ЛЖ по результатам ЭхоКГ исследования, клиническое состояние по шкале ШОКС, определялся уровень С-реактивного белка, проводились LAL-тест, посев кала на селективные питательные среды с дальнейшей инкубированием и оценкой результатов, колоноскопия с биопсией и посевом полученного материала на питательные среды. В ходе исследования выявлено повышение концентрации грамотрицательной флоры как в просвете толстой кишки, так и в пристеночном слое, коррелирующее с тяжестью сердечной недостаточности (СН). Так же отмечено повышение уровня циркулирующего эндотоксина и уровня С-реактивного белка у пациентов с III-IV ФК ХСН.

Введение

В последние годы все чаще поднимается вопрос о роли эндотоксемии в развитии ХСН [1]. В ходе проведенных исследования была выявлена прямая корреляция между уровнем провоспалительных цитокинов (С-реактивный белок, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-а), уровнем эндотоксина (липополисахарид грамотрицательных бактерий) плазмы крови и тяжестью ХСН.

Самым большим резервуаром грамотрицательных бактерий в организме человека является кишечник. В исследованиях, проведенных Rauchhaus M и соавт. [2], было продемонстрировано увеличение пула грамотрицательных бактерий, однако детального исследования микрофлоры кишки не проводилось. Так же следует отметить, что ни в одном подобном исследовании не проводилась оценка пристеночной микрофлоры кишки. Кроме того, нет данных и о нормальных показателях пристеночной микрофлоры. Так же нет сведений о различиях микробиоценоза кишечника у пациентов с различными ФК ХСН. Вместе с тем, по мнению ряда авторов, пристеночная микрофлора более постоянна и непосредственно контактируя с макроорганизмом, оказывает влияние на функцию кишечника [3].

В последнее время появились основания, позволяющие рассматривать кишечник как важнейшую часть иммунной системы [4]. Целью исследования

явилась оценка микробиоценоза пристеночного слоя кишки и фекалий, а так же уровня эндотоксина и провоспалительных цитокинов в крови у пациентов с различными классами ХСН.

Материалы и методы

В исследование включены 37 пациентов (6 женщин и 31 мужчина) с ХСН ишемического генеза. Пациенты были распределены в 2 группы (по тяжести сердечной недостаточности): первая группа - 17 пациентов с ХСН III-IV ФК, вторая группа - 20 пациентов с ХСН I-II ФК, кроме того, в исследовании участвовала третья группа, представленная 13 здоровыми добровольцами, средний возраст которых составил $63,2 \pm 1,1$ год, и был сопоставим с возрастом пациентов в группах исследования (табл.1). Критериями включения в группу добровольцев было: отсутствие заболеваний желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета, системных заболеваний, онкологической патологии, признаков ХСН, митральной регургитации, ФВ более 55%, нормальные показатели индекса массы тела (ИМТ). Средний возраст пациентов первой группы составил $61,7 \pm 0,2$ года, второй группы - $63,1 \pm 1,3$ года. Все пациенты первой и второй групп находились на стационарном лечении в терапевтических отделениях 4 ГКБ по поводу декомпенсации ХСН. В первый день наблюдения оценивались показатели 6-мин теста, ФВ и давление в легочной артерии по данным ЭхоКГ, клиническое состояние по шкале ШОКС



в модификации В. Ю. Мареева, определялся уровень С-реактивного белка в крови, проводились LAL-тест (определение эндотоксина грамотрицательных бактерий) и посев кала на селективные питательные среды с дальнейшим инкубированием в течение 48 часов и оценкой результатов. Использовались следующие питательные среды: среда Сабуро, энтерококковый агар, стрептококковый агар, среда Эндо, среда MRS, Коламбия агар, среда TSN.

В течение первых 3-х дней от начала госпитализации пациентам выполнялась колоноскопия. Биоптаты толстой кишки брали: на 10 см выше илеоцекального угла и в сигмовидной кишке для проведения гистохимического исследования; из поперечной ободочной кишки для посева на питательные среды. Перед посевом биоптаты отмывались в 1 М растворе мочевины и гомогенизировались. В течение всего периода стационарного лечения пациенты первой и второй групп находились на стандартной терапии: иАПФ, мочегонные, β -блокаторы, дигоксин (при мерцательной аритмии или у пациентов с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ менее 25%), кордарон при желудочковых нарушениях ритма. Здоровым добровольцам так же проводилось полное обследование за исключением колоноскопии с биопсией. Все пациенты перед началом исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты обрабатывали с помощью статистической программы Biostat for Windows 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm n$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клинический статус пациентов (табл. 2) оценивался по следующим показателям: дистанция 6-мин теста, ФВ, давление в легочной артерии, индекс массы тела, оценка клинического состояния по шкале ШОКС в модификации В. Ю. Мареева, артериальное давление, сроки госпитализации, соответствие получаемой терапии «золотому стандарту». Нами были получены следующие данные: здоровые добровольцы и пациенты второй группы были сопоставимы по ИМТ ($23,1 \pm 0,5$ м и $25,2 \pm 1,3$ м, $p > 0,05$), уровню АД ($140,3 \pm 5/90,7 \pm 2$ мм рт. ст. и $135,4 \pm 1/92,5 \pm 5$ мм рт. ст., $p > 0,05$) и ФВ ($58,3 \pm 1,2\%$ и $50,2 \pm 1,37\%$ соответственно, $p > 0,05$). Принципиально различались результаты 6-мин теста – $554,4 \pm 3,7$ м и $201,1 \pm 2,3$ м соответственно ($p < 0,05$), результаты оценки клинического состояния по шкале ШОКС – 0 баллов и $7,2 \pm 0,35$ баллов ($p < 0,05$) и давление в легочной артерии $20,9 \pm 0,5$ и $31,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). При сравнении результатов обследования пациентов первой и второй групп следует отметить значимо более низкие показатели у пациентов с III-IV ФК ХСН: ФВ ЛЖ – $29,1 \pm 0,86\%$, ИМТ – $17,3 \pm 0,45$ кг/м², 6-ти мин теста ходьбы $85,5 \pm 4,03$ м, уровня АД – $110,1 \pm 0,2/63,4 \pm 3,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Вместе с тем, у пациентов с III-IV ФК ХСН было более высоким, чем у пациентов с I-II ФК ХСН, давление в легочной артерии – $54,7 \pm 2,5$ мм рт. ст. и $31,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). Более низкими были у больных с I-II ФК ХСН показатели клинического состояния по шкале ШОКС – $7 \pm 0,35$ и $15,7 \pm 1,9$ ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено, что сроки госпитализации пациентов первой группы значительно превышали таковые у пациентов второй группы ($30,1 \pm 4,4$ и $20,7 \pm 1,5$ койко-дня соответственно

($p < 0,05$).

Микрофлора кишечника

Исследование микрофлоры кала пациентов с различными классами ХСН и здоровых добровольцев выявило следующие изменения. Данные, приведенные в таблице 3, показывают, что при сравнении первой и второй исследуемых групп достоверные различия ($p < 0,05$) получены по: общему числу энтеробактерий, уровень которых у пациентов первой группы составил 109 колонийобразующих единиц (КОЕ)/г, а у пациентов второй группы – 107 КОЕ/г. Рост пула энтеробактерий отмечен преимущественно за счет *E. coli* – 107 КОЕ/г (I-II ФК ХСН), против 109 КОЕ/г (III-IV ФК ХСН) ($p < 0,0001$), различных видов клебсиелл – 105 КОЕ/г (I-II ФК ХСН) и 107 КОЕ/г (III-IV ФК ХСН) ($p < 0,005$), цитратассимилирующих энтеробактерий – 106 КОЕ/г (I-II ФК ХСН) и 108 КОЕ/г (III-IV ФК ХСН) ($p < 0,005$). Кроме того, достоверно различались концентрации цитробактеров, энтерококков и грибов рода кандиды.

При сравнении результатов исследований, выполненных у пациентов первой группы (III-IV ФК ХСН) и здоровых добровольцев, были выявлены изменения, аналогичные таковым при сравнении данных пациентов первой и второй групп, за исключением концентраций клостридий (летициназо- и сероводородопозитивных штаммов) – 107 КОЕ/г у пациентов с III-IV ФК ХСН и 105 КОЕ/г у здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

Кроме того, сопоставление показателей второй группы пациентов (I-II ФК ХСН) и здоровых добровольцев выявило минимальные изменения микробиоценоза кишки, достоверные различия показаны только в концентрациях бактериоидов (109 КОЕ/г – I-II ФК ХСН и 1010 КОЕ/г – здоровые добровольцы) ($p < 0,05$). У пациентов III-IV ФК ХСН концентрация бактериоидов достоверно не отличается от их концентрации у здоровых добровольцев и, по нашему мнению, этими данными на практике можно пренебречь.

Получены достоверные различия концентраций клостридий (сероводородопозитивных, лецитиназопозитивных) – 105 КОЕ/г у здоровых добровольцев и 107 КОЕ/г у пациентов с III-IV ФК ХСН, энтерококков и грибов рода *Candida* ($p < 0,05$). При оценке других микроорганизмов достоверных отличий между группами выявлено не было.

Исследование биоптатов кишки проводилось лишь у пациентов с ХСН. Учитывая отсутствие изменений полостной микрофлоры у пациентов с I-II ФК ХСН по сравнению со здоровыми добровольцами, мы посчитали возможным принять результаты биопсий пациентов с I-II ФК ХСН за норму.

При исследовании биоптатов (табл. 4) выявлены изменения, схожие с таковыми в фекалиях. Отмечается достоверное увеличение количества энтеробактерий у пациентов с III-IV ФК ХСН (108 КОЕ/г – III-IV ФК ХСН и 105 КОЕ/г – I-II ФК ХСН, $p < 0,0001$). Эти изменения обусловлены ростом *E. coli* – 108 КОЕ/г (III-IV ФК ХСН) и 105 КОЕ/г (I-II ФК ХСН) ($p < 0,0001$), клебсиелл 108 КОЕ/г (III-IV ФК ХСН) и 105 КОЕ/г (I-II ФК ХСН) ($p < 0,005$) и цитратассимилирующих энтеробактерий 108 КОЕ/г (III-IV ФК ХСН) и 105 КОЕ/г (I-II ФК ХСН) ($p < 0,005$). В биоптатах не выявлено достоверных различий концентраций клостридий, энтерококков, грибов рода *Candida*. Однако были получены достоверные изменения количества бифидобактерий у пациентов с III-IV ФК ХСН – 103 КОЕ/г по сравнению с



пациентами с I-II ФК ХСН - 106 КОЕ/г ($p < 0.05$).

Результаты исследования крови показали достоверно более высокие концентрации С-реактивного белка у пациентов I-II ФК ХСН и III-IV ФК ХСН - 2,9 ед/л и 9,02 ед/л соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами 2 ед/л ($p < 0.05$). Так же отмечается значительное увеличение уровня эндотоксина у этих больных по сравнению с добровольцами - 0,46 ЕЭ/мг у пациентов I-II ФК ХСН и 0,9 ЕЭ/мг у пациентов III-IV ФК ХСН против 0,4 ЕЭ/мг у здоровых добровольцев. Как видно из рисунков 1 и 2 эти показатели тем больше, чем выше концентрация энтеробактерий и выше ФК ХСН.

Обсуждение

В ранее выполненных работах продемонстрирована связь уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-, С-реактивного белка) с тяжестью ХСН [5]. Было высказано предположение, что синтез провоспалительных цитокинов, вероятно, запускается эндотоксином – липополисахаридом клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Липополисахарид, взаимодействуя с CD14-рецепторами (рецепторами, обуславливающими иммунный ответ), рецепторами ФНО-а на макрофагах и Toll-like-рецепторами (наиболее филогенетически старые рецепторы взаимодействия микро- и макроорганизмов), запускает каскад синтеза провоспалительных цитокинов в макроорганизме. Следует отметить, что Toll-like-рецепторы представлены не только на макрофагах, но и на энтероцитах, так что повышение концентрации грамотрицательной флоры и эндотоксина в просвете кишки, даже без проникновения в кровотоки, может приводить к росту уровня провоспалительных цитокинов и запуску системного воспаления [6]. В связи с тем, что ранее в литературе был продемонстрирован провоспалительный эффект липополисахарида, высказывалось предположение о проникновении эндотоксина (определяемого при помощи LAL-теста) в кровь и стимуляции выработки провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелой СН, что и было подтверждено в нескольких исследованиях [7]. Полученные данные позволяют предположить значительную роль эндотоксина в патогенезе ХСН. Поскольку организм человека очень тесно контактирует с микроорганизмами, вопрос об источнике эндотоксина остается открытым. Учитывая то, что кишечник является одним из самых больших резервуаров бактерий в организме, было высказано предположение о роли кишечной микрофлоры в развитии ХСН [2, 5, 8]. В исследовании Congaads VM и соавт. продемонстрирован рост уровня грамотрицательной флоры толстой кишки у пациентов в зависимости от тяжести ХСН [8]. Авторы оценивали лишь общий пул грамотрицательной и грамположительной флоры, не детализируя ее микробный состав. Полученные результаты позволили говорить о необходимости коррекции микрофлоры толстой кишки. Методом лечения была выбрана селективная деконтаминация с использованием полимиксина В и тобрамицина в течение 8 недель. На протяжении всего периода исследования оценивались уровни эндотоксина и провоспалительных цитокинов плазмы крови, а так же концентрация эндотоксина в фекалиях.

К концу 8-й недели применения антибактериальных препаратов уровень эндотоксина фекалий достоверно снизился, однако уровни эндотоксина плазмы крови и

провоспалительных цитокинов снизились недостоверно. Уже через 2 недели после отмены антибиотиков было отмечено увеличение уровня эндотоксина в фекалиях до прежних цифр, что свидетельствовало о неэффективности изолированного применения селективной деконтаминации кишечника. Кроме того, следует отметить, что изменение уровня эндотоксина плазмы крови на фоне лечения не было продемонстрировано, что, по нашему мнению, можно связать с высокой проницаемостью кишечной стенки для эндотоксина и отсутствием адекватного воздействия на нее.

Другим предполагаемым источником микробной стимуляции макроорганизма является респираторный тракт, а основным агентом - *Chlamidia pneumoniae*, которая обнаруживается у 77% пациентов с тяжелой СН [9]. Этим пациентам был проведен 3-х месячный курс лечения азитромицином, и продемонстрировано снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови. Однако наблюдение в течение 2 лет не показало достоверной разницы в частоте сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших плацебо или азитромицин. Это предположение, по нашему мнению, можно подвергнуть критике, так как пул микроорганизмов респираторного тракта не сопоставим с пулом толстого кишечника. Так же невозможно объяснить повышение уровня эндотоксина крови увеличением концентрации *Chlamidia pneumoniae*. Снижение уровня провоспалительных цитокинов в данном случае, возможно, связано с антибактериальным эффектом, направленным на кишечную флору, а не на *Chlamidia pneumoniae*. Эти результаты еще раз заставляют засомневаться в необходимости применения антибактериальных препаратов без использования пробиотиков в комплексном лечении пациентов с ХСН.

Аналогичные исследования проводились и у пациентов, страдающих ХСН, этиологической причиной которой являлись как ишемическое поражение сердца, так и тяжелые врожденные пороки сердца: тетрада Фалло, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, тяжелая митральная регургитация, аномалия Эбштнейна и открытый аортальный канал. Было показано отсутствие различий уровней провоспалительных цитокинов и эндотоксина плазмы крови в зависимости от генеза ХСН. Концентрации эндотоксина и провоспалительных цитокинов зависели лишь от ФК ХСН [10]. Это позволяет предположить общность патогенетических процессов в развитии ХСН вне зависимости от этиологического фактора, вызвавшего поражение сердечно-сосудистой системы.

Самое подробное изучение микрофлоры кишечника у пациентов с ХСН проводилось Congaads VM и соавт. [8]. Однако, как уже говорилось выше, ими не исследовался детальный пейзаж микрофлоры фекалий и, кроме того, не принималась во внимание разница в составе пристеночной и просветной микрофлоры кишки, что, возможно, прояснило бы патогенез синдрома интоксикации у пациентов с III-IV ФК ХСН и открыло бы новые возможности терапии этих пациентов. Известно, что наибольшее влияние на макроорганизм оказывает именно пристеночная микрофлора, располагающаяся в слое муцина, выстилающего энтероциты толстой кишки. Тесный контакт этих бактерий с клетками организма человека запускает иммунологические

процессы, обеспечивает питание энтероцитов и влияет на всасывающую способность кишки. Кроме того, одной из важнейших функций индигенной флоры является ее участие в формировании колонизационной резистентности. Пристеночная адгезированная микрофлора образует бактериальный слой на слизистой кишечника, препятствующий внедрению и фиксации условнопатогенных микроорганизмов. Оценка состава пристеночной флоры возможна лишь при исследовании биоптатов кишки с предварительным растворением муцина, гомогенизацией биоптатов и посевом их на различные питательные среды [11]. Однако наши данные, выявившие рост уровня энтеробактерий как в фекалиях у пациентов с III-IV ФК ХСН (107 КОЕ/г энтеробактерий у пациентов I-II ФК ХСН и 109 КОЕ/г у пациентов III-IV ФК ХСН), так и в биоптатах толстой кишки (106 КОЕ/г у I-II ФК ХСН и 109 КОЕ/г у III-IV ФК ХСН), что возможно в дальнейшем позволит считать детальную оценку микрофлоры фекалий адекватным методом исследования флоры кишечника.

Однако большинство авторов рассматривают события по обе стороны барьера (стенки кишки): микрофлору и те или иные показатели плазмы крови, соотнося их с тяжестью СН, не уделяя внимания самой кишечной стенке. Проведено исследование, в котором оценивался уровень эндотоксина и провоспалительных цитокинов в плазме крови в период декомпенсации ХСН у пациентов с выраженным отеком синдромом и после компенсации кровообращения. Было выявлено, что уровень эндотоксина тем выше, чем более выражен отечный синдром, а после применения адекватных схем диуретической терапии уровень эндотоксина и провоспалительных цитокинов плазмы крови достоверно снижался [2]. Полученные данные позволяют предположить значительную роль отека кишечной стенки в проникновении эндотоксина в макроорганизм.

Самая подробная оценка кишечной стенки проводилась при исследовании пациентов с болезнью Крона. При развитии болезни Крона в стенке кишки развиваются типовые процессы воспаления, отека, альтерации, на ранних этапах развития болезни не обладающие специфичностью. Кроме того, в развитии болезни Крона в настоящее время ведущая роль отводится микроорганизмам, причем особенно внимательно оценивается грамотрицательная флора, так же как и при ХСН. В настоящее время предлагаются методы лечения болезни Крона не только с использованием традиционных антибактериальных препаратов, но и с применением про- и пребиотиков; наиболее интересные результаты получены при лечении лактобактериями [12]. Учитывая схожесть процессов воспаления в стенке кишки и возможных этиологических факторов этого процесса у пациентов с ХСН и болезнью Крона, следует, по нашему мнению, рассмотреть вопрос о применении пробиотиков в комплексной терапии ХСН.

Проведенные нами исследования выявили высокие концентрации грамотрицательных энтеробактерий как в полостной, так и в пристеночной микрофлоре у пациентов III-IVФК ХСН, сочетающиеся с высоким уровнем эндотоксина плазмы крови и С-реактивного белка. Тогда как у пациентов с I-II ФК ХСН изменения полостной микрофлоры были настолько минимальными, что ими можно пренебречь.

Полученные данные позволяют предположить, что

одной из причин интоксикации при развитии ХСН возможно является эндотоксин грамотрицательных бактерии толстого кишечника. Вероятнее всего, основным источником эндотоксина является возросший пул энтеробактерий, особенно *E. coli*, которые взаимодействуя с различными рецепторами кишечной стенки (CD-14, Toll-like, растворимыми рецепторами к ФНО-а), запускают каскад реакций, приводящих к повышению уровня провоспалительных цитокинов. Кроме того, сам эндотоксин, проникая в макроорганизм, оказывает свое прямое токсическое действие на различные органы и системы, тем самым поддерживая интоксикацию и воспаление на высоком уровне, что во многом обуславливает тяжесть состояния пациентов.

Адекватных путей коррекции выявляемых изменений микрофлоры кишечника в настоящее время нет, однако, по нашему мнению, необходимо рассматривать как возможности коррекции микробиоценоза толстой кишки (использование про- и пребиотиков, которые, по данным литературы [6], приводят к росту уровня противовоспалительных цитокинов, в сочетании или без селективной деконтаминации), так и применение препаратов, влияющих непосредственно на кишечную стенку, к ним в первую очередь относятся различные классы мочегонных препаратов. Следует отметить, что по последним данным не только сами штаммы пробиотиков, но и выделенная чистая ДНК оказывает действие на макроорганизм опосредованно через Toll-like-рецепторы, причем ДНК адсорбируется в верхних отделах пищеварительного тракта [6]

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых групп

| Клинические показатели | Первая группа – III-IV ФК ХСН (n=17) | Вторая группа – I-II ФК ХСН (n=20) | Третья группа – здоровые добровольцы (n=13) |
|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| Пол | | | |
| Мужчины | 14 | 31 | 7 |
| Женщины | 3 | 3 | 6 |
| Возраст, лет | 61,7 ± 0,2 | 63,1 ± 1,3 | 63,2 ± 1,1 |
| Наличие СД 2ого типа, % | 50 | 13 | 0 |
| Прием следующих препаратов, % | | | |
| иАПФ, АРА | 100 | 100 | 54 |
| β-блокаторы | 87 | 56 | 15 |
| Дигоксин | 100 | 68 | 0 |
| Диуретики | 100 | 87 | 10 |
| Кордарон | 52 | 20 | 0 |

Таблица 2. Клинический статус пациентов исследуемых групп

| Клинические показатели | Первая группа – III-IV ФК ХСН (n=17) | Вторая группа – I-II ФК ХСН (n=20) | Третья группа – здоровые добровольцы (n=13) |
|--|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| 6-мин тест.м | 85.5±4.03 | 201.1±2.3 | 554.4±3.7 |
| ФВ, % | 29.1±0.86 | 50.2±1.37 | 58.3±1.2 |
| ИМТ, кг/м ² | 17.3±0.45 | 25.2±1.3 | 23.1±0.5 |
| Оценка клинического состояния по шкале ШОКС, баллы | 15.7±0.5 | 7.2±0.35 | 0 |

Выводы

1. По мере нарастания функционального класса хронической сердечной недостаточности выявлено нарастание количества бактерий в толстой кишки, преимущественно за счет условнопатогенных энтеробактерий

2. Статистически значимых различий между пристеночной и полостной микрофлорой толстой



Таблица 4. Микробиоценоз пристеночного слоя мушны (КОЕ/г исследуемого материала) у пациентов с различными ФК ХСН (log)

| Микроорганизмы | Первая группа ХСН III-IV (n=17) | Вторая группа ХСН I-II (n=20) | P |
|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------|
| Bifidobacterium spp | 3,26±0,8 | 5,9±1,1 | 0,000 |
| Lactobacillus spp | 5,43±1 | 4,9±1,46 | 0,214 |
| Bacteroides spp | | 5,86 | |
| Clostridium (H2S+/lec+) | 4,27±0,62 | 3,63±0,99 | 0,027 |
| Clostridium (H2S+/lec-) | | | |
| Clostridium (H2S-) | | | |
| Энтеробактерии | 8,79±0,35 | 5,61±2,07 | 0,000 |
| E. coli (lac+/hem-) | 8,54±0,79 | 5,71±2 | 0,000 |
| E. coli (lac+/hem+) | 8,64 | 2,82 | |
| E. coli (lac-/hem-) | | 2,52 | |
| E. coli (lac-/hem+) | | | |
| E. coli (сумма) | 8,56±0,67 | 5,52±2,03 | 0,000 |
| K. pneumoniae | | 7 | |
| K. oxytoca | 8,28 | 4,94 | 0,000 |
| Klebsiell. (сумма) | 8,28 | 5,46 | 0,000 |
| E. cloacae | 8,84±0,42 | 6,45±1,23 | 0,000 |
| E. sp. | | | |
| Acinetobacter sp. | | 5,72 | |
| Serratia spp. | | 4,3 | |
| Proteus vulgaris | | | |
| Citrobacter freundii | 8,4 | 5,11 | 0,000 |
| Цитратассимилирующие | 8,64±0,41 | 5,71±1,52 | 0,000 |
| Staph. aureus | | 3 | |
| Staph. spp | 3,51±1,39 | 4,35±1,97 | 0,150 |
| Enterococcus spp | 6,05±1,14 | 4,8±1,4 | 0,006 |
| Candida | 3,82±0,53 | 3,74±1,27 | 0,810 |

кишки в исследуемых группах получено не было, а следовательно для дальнейшего мониторинга микрофлоры толстой кишки пациентов с ХСН достаточно бактериологического исследования фекалий, что значительно облегчит процесс диагностики.

3. Уровень грамотрицательных энтеробактерий в толстой кишке коррелировал с уровнем эндотоксина в крови, а так же маркером системного воспаления – С-реактивным белком, что может рассматриваться не только как результат увеличения количества бактерий в толстой кишке, но и как результат изменения проницаемости стенки толстой кишки для эндотоксина.

Таблица 3. Показатели микробного состава кала (КОЕ/г исследуемого материала) у пациентов с различными ФК ХСН и здоровых добровольцев (log)

| Микроорганизмы | Первая группа - ХСН III-IV ФК | Вторая группа - ХСН I-II ФК | Третья группа - здоровые добровольцы | P | | |
|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------------------|-----------------------------------|-------|
| | (n = 17) M+SD | (n = 20) M+SD | | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ P ₂₋₃ | |
| Bifidobacterium spp | 8,78±0,98 | 8,82±0,6 | 0,880 | 8,78±1,10 | 1 0,893 | |
| Lactobacillus spp | 6,66±1,09 | 6,45±1,16 | 0,576 | 7,25±0,93 | 0,129 0,045 | |
| Bacteroides spp | 9,75±0,68 | 9,42±0,47 | 0,091 | 10,01±0,55 | 0,270 0,002 | |
| Clostridium (H2S+/lec+) | 7,22±1,17 | 6,46±1,46 | 0,093 | 5,64±1,05 | 0,000 0,090 | |
| Clostridium (H2S+/lec-) | 6,6 | - | - | 6,33±0,68 | 1,100 - | |
| Clostridium (H2S-) | 7,59±2,2 | 8,62±1,04 | 0,070 | 8,3 | 0,256 0,278 | |
| Энтеробактерии | 9,22±0,83 | 7,65±1,43 | 0,000 | 7,40±1,10 | 0,000 0,597 | |
| E. coli (lac+/hem-) | 9,26±0,78 | 7,67±0,98 | 0,000 | 7,20±1,16 | 0,000 0,220 | |
| E. coli (lac+/hem+) | 8,31±2,69 | 8,77±1,65 | 0,528 | 7,26±0,32 | 0,638 0,174 | |
| E. coli (lac-/hem-) | | 9,59 | | 7,94±1,75 | | 0,000 |
| E. coli (lac-/hem+) | 8,7 | 6,3 | 0,000 | | | |
| E. coli только hem+ | 8,32±2,7 | 7,95±1,84 | 0,625 | 7,23±0,32 | 0,160 0,175 | |
| E. coli (сумма) | 9,38±0,8 | 7,92±1,18 | 0,000 | 7,39±1,09 | 0,000 0,204 | |
| K. pneumoniae | 7,69±1,11 | 5,47±0,75 | 0,000 | 4,24±0,34 | 0,000 0,000 | |
| K. oxytoca | 6,95±0,31 | 5,38±0,8 | 0,000 | | | |
| Klebsiell. (сумма) | 7,38±0,8 | 5,43±0,7 | 0,000 | 4,24±0,34 | 0,000 | 0,000 |
| E. cloacae | 8,8±0,45 | 10,32 | 0,000 | 8 | 0,000 | 0,000 |
| E. aerogenes | | | | 6,3 | | |
| Цитратассимилирующие | 8,46±1,04 | 6,08±1,84 | 0,000 | 5,57±1,43 | 0,000 | 0,404 |
| Morganella morganii | | | | 5,24±1,75 | | |
| Proteus vulgaris | 8,93±1,02 | | | | | |
| Morgan.+ Proteus | | | | 5,24±1,75 | | |
| Citrobacter freundii | 7,81±1,55 | 5,89±0,15 | 0,000 | | | |
| C. diversus | | | | 5,32 | | |
| Citrobacter spp | | | | 5,28 | | |
| H. alvei | | | | 4,3 | | |
| Ps. aeruginosa | | | | 6 | | |
| Staph. aureus | 6,16 | | | 3,61±2,10 | 0,000 | |
| Staph. spp | 3,09±1,1 | 2,72±1,04 | 0,301 | 3,73±1,38 | 0,168 0,023 | |
| Enterococcus spp | 8,84±0,71 | 7,91±0,77 | 0,000 | 6,66±1,32 | 0,000 0,002 | |
| Candida | 5,82±1,62 | 4,73±1,87 | 0,008 | 3,56±1,01 | 0,000 0,276 | |
| Bacillus spp | 4,39±1,52 | 3,56±1,49 | 0,103 | 3,71±0,62 | 0,141 0,734 | |

Рисунок 1. Концентрация энтеробактерий, С-реактивный белок и уровень эндотоксина

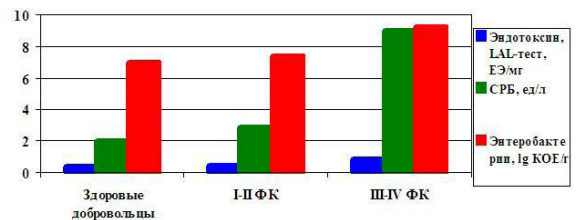
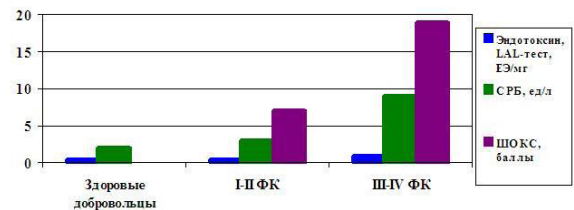


Рисунок 2. Уровни С-реактивного белка, эндотоксина и оценка клинического состояния пациента по шкале ШОКС.





Список использованной литературы:

1. 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):256-260.
2. Rauchhaus M, Kolocek V, Volk HD et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure. Int J of Cardiol. 2000;76(2-3):125-153.
3. Кальнова С.Б. Роль избыточного бактериального роста в тонкой кишке в формировании клинических симптомов у больных, перенесших холецистэктомию. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2003г.
4. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. Журнал сердечная недостаточность. 2004;5(5):224-229.
5. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P. et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalances in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation. 1997;96(2):526-534.
6. Хромова С.С., Ефимов Б.А., Тарабрина Н.П. и др.. Иммунорегуляция в системе микрофлора-интерстициальный тракт. Журн. Аллергология и иммунология 2004;5(2):256-271.
7. Niebauer J, Volk HD, Kemp M et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet. 1999;353(9167):1838-1842.
8. Conraads VM, Jorens PG, Clerck LS et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. Eur J Heart Fail. 2004;6(4):438-491.
9. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF. Randomized secondary prevention trial of azitromycin in patients with coronary artery disease. Circulation. 2000;102(15):1755-1760.
10. Sharma R, Bolger AP, Li W et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. Am J Cardiol. 2003;92(2):188-193.
11. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Зуденков А.Е. и др. Сравнительное изучение пристеночной и просветной микрофлоры толстой кишки в эксперименте на мышах. Журн. Микробиологии 2001;1:62-67.
12. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Дисбактериоз кишечника. Consilium medicum 2001;3(6):95-98.

Библиографическая ссылка

Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Былова Н.А., Чернявская Т.К., Покровский Ю.А., Корсунская М.И., Черная З.А. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности // Эскулаб: электронный бюллетень. 2009. №1 (1). 20091207-1 (дата обращения: 11.01.2010)