

*На правах рукописи*



**Фадеева Мария Вадимовна**

**Микробиота кишечника при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

**Ивашкин Владимир Трофимович**

**Официальные оппоненты:**

**Лоранская Ирина Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, терапевтический факультет, декан факультета; кафедра гастроэнтерологии, заведующая кафедрой

**Карпов Юрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел ангиологии, руководитель

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» октября 2023 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Дроздов Владимир Николаевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России составляет 7% (7,9 млн человек) (по данным исследования ЭПОХА-ХСН). Клинически выраженная ХСН (II—IV ФК) выявлена у 5,1 млн человек. Количество пациентов с тяжелой ХСН (III—IV ФК) достигает 2,4 млн (Агеев Ф.Т. 2010). Рост распространённости ХСН диктует необходимость в совершенствовании методов лечения, направленных на снижение смертности и частоты госпитализаций.

В настоящее время ХСН рассматривается в основном с позиций нейроэндокринных нарушений, ведущая роль отводится дисбалансу ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadреналовой, кинин-калликреиновой систем и системы натрийуретических пептидов. Наряду с этим, у пациентов с ХСН выявляется повышенный уровень провоспалительных цитокинов, активность которых коррелирует с тяжестью ХСН и смертностью пациентов (Bozkurt В. 2010). Это не может быть объяснено только нейроэндокринной активацией. Гемодинамические нарушения при ХСН способствуют отеку и гипоксии кишечной стенки с нарушением барьерной и моторной функции кишки, что может вести к нарушению микробного пейзажа, развитию синдрома избыточного бактериального роста, усилению бактериальной транслокации, поддерживающих в свою очередь системное воспаление с еще большим повышением кишечной проницаемости. Получены данные об ассоциации СИБР с риском отдаленных осложнений при ХСН- повторной госпитализации и смерти (Mollar А. 2018). Роль кишечной микробиоты в каскаде воспалительных реакций, участие ее метаболитов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний позволяет по-другому взглянуть на патогенез ХСН и определяет актуальность исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Данные о составе кишечной микробиоты при ХСН противоречивы (Luedde М. 2017, Kummen М. 2018, Katsimichas Т. 2018, Kamo Т. 2017, Pasini Е. 2016). Распространенность синдрома избыточного роста в тонкой кишке (СИБР), его влияние на лабораторные показатели и данные эхокардиографического исследования и прогноз при ХСН изучена в единственном зарубежном исследовании (Mollar А. 2018). Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке при хронической сердечной недостаточности в российской популяции не исследовалась. В проведенных ранее исследованиях не определялись клинические особенности синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с ХСН.

Выявленное увеличение распространенности СИБР при ХСН, а также изменения кишечной микробиоты при ХСН вызывает интерес изучения качественных изменений кишечной

микробиоты у лиц с ХСН и СИБР. Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов ХСН при СИБР не изучалось.

Таким образом, в настоящее время не получено достаточно данных о возможности использования кишечной микробиоты как маркера ХСН. Также отсутствуют однозначные данные о влиянии СИБР на течение ХСН. Вышеизложенное послужило предпосылкой для постановки цели и задач настоящего исследования.

### **Цели и задачи**

Цель исследования- выявить взаимосвязь между хронической сердечной недостаточностью, микробным составом кишечника и синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту выявления СИБР в изучаемых группах и выявить особенности его клинических проявлений у пациентов с ХСН.
2. Определить особенности клинического течения ХСН при СИБР.
3. Оценить взаимосвязь между воспалительными маркерами и данными лабораторно-инструментальных исследований в зависимости от наличия/отсутствия СИБР у больных с ХСН.
4. Выявить особенности в составе кишечной микробиоты у пациентов с ХСН.
5. Оценить влияние СИБР на микробный состав кишки при ХСН.
6. Выявить корреляции между изменениями микробного состава кишки и гастроинтестинальными жалобами у пациентов с ХСН.
7. Выявить взаимосвязь между особенностями клинического течения ХСН и изменения микробного состава толстой кишки.

### **Научная новизна**

В данном исследовании определена распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке при хронической сердечной недостаточности в российской популяции. Выявлены клинические особенности синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с ХСН. Определена зависимость клинического состояния пациентов от наличия СИБР и изменений состава микробиоты кишки, выявлены корреляции качественных и количественных изменений кишечной микробиоты с данными лабораторных и инструментальных методов обследования при ХСН. Установлена взаимосвязь между гастроинтестинальными жалобами у больных ХСН и изменениями относительного содержания ряда бактериальных таксонов, а также выявлена ассоциация СИБР с качественными и количественными изменениями кишечной микробиоты.

### **Личный вклад**

Автором самостоятельно проведен обзор литературы по теме исследования, проведен анализ результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов. Лично автором проведен водородный дыхательный тест с лактулозой всем включенным в исследование пациентам. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных исследования, подготовлены материалы к публикациям.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В исследовании получены новые данные о влиянии кишечной микробиоты на течение хронической сердечной недостаточности, что вносит значимый вклад в понимание патогенеза заболевания. Определены показания для неинвазивной оценки состояния микробиоты с применением водородного дыхательного теста с лактулозой и определения состава кишечной микрофлоры (секвенирование бактериальных 16S рРНК) при ХСН.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. ХСН служит фактором риска развития СИБР.
2. СИБР влияет на клиническое течение ХСН, в частности на развитие у пациентов желудочковой тахикардии.
3. Воспалительные маркеры коррелируют с клинической тяжестью ХСН, уровнем маркера сердечной недостаточности NT-proBNP (N-конец прогормонального мозгового натрийуретического пептида) и рядом других лабораторных показателей, данными эхокардиографического исследования и холтеровского мониторирования ЭКГ, причем большая часть данных эффектов наблюдаются преимущественно у пациентов с СИБР.
4. У пациентов с ХСН имеются изменения в составе кишечной микробиоты. Имеется ассоциация между некоторыми бактериальными таксонами кишечной микробиоты и течением ХСН (уровнем воспалительных маркеров, значениями NT-proBNP, показателями эхокардиографии, нарушениями ритма).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.18 Внутренние болезни, паспорту научной специальности направления исследований п. 1, 2, 3.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных данных определяется достаточным числом наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов и статистическим анализом полученных результатов. Все выводы и

практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Основные положения диссертационной работы внедрены в кардиологического отделения Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Материалы диссертации доложены на конференции Научного общества по изучению микробиома человека «Патофизиология, клиника и последствия нарушений микробиоты», Москва, 25-26 мая 2019 года, онлайн-конференции Научного общества по изучению микробиома человека «Микробиота ЖКТ у детей и взрослых. Вирусы и бактерии», 14 ноября 2020 года.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Сеченовского Университета 10.04.2023 г.

#### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 2 иные публикации по результатам исследования (обзорные статьи, в том числе 1 статья в зарубежном в издании, индексируемом в международной базе Scopus).

#### **Структура и объём диссертации**

Материалы диссертации изложены на 128 страницах машинописного текста. Работа включает введение, 4 главы, 2 клинических наблюдения, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, 1 приложение. Список литературы содержит 308 источников (30 отечественных и 278 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 40 рисунками.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

Пациентам, поступившим в кардиологическое отделения Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор Клиники - академик РАН, профессор В. Т. Ивашкин, заведующая отделением - к.м.н. М. Р. Схиртладзе) в период с марта 2019 г по июнь 2019 г. с клинической картиной сердечной недостаточности, проводился скрининг для участия в исследовании.

В исследование включались пациенты в возрасте от 55 до 75 лет с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка по данным эхокардиографического исследования менее 50 % (по Симпсону), подписавшие добровольное информированное согласие на участие в Исследовании.

Критериями невключения пациентов в исследование служили тяжёлые нарушения функции печени и почек, наличие онкологического заболевания, заболевания ЖКТ (язвенная болезнь в стадии обострения, прием ИПП по поводу патологии верхних отделов ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника), психического заболевания, злоупотребление алкоголем, прием антибактериальных, пре- и пробиотических препаратов в течение последних 3 мес.

Критериями исключения пациентов из исследования были отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, выявление любого заболевания или состояния, указанного в критериях невключения и развитие тяжелого патологического состояния, при котором наблюдение за пациентом становится плохо реализуемым и наличие которого может затруднить интерпретацию данных (ОНМК, инфаркт миокарда и прочее).

Выраженность симптомов ХСН оценивалась с применением шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В. Ю., 2000) и теста шестиминутной ходьбы. Учитывая тяжесть состояния пациентов, в ходе исследования у большей части пациентов тест шестиминутной ходьбы не проводился, в связи с чем результаты этого теста при статистической обработке было решено не учитывать. Все пациенты были оценены по шкале ШОКС.

Всем больным были проведены стандартные биохимические и гематологические тесты, выполнены ЭКГ и эхокардиографическое исследование.

При наличии жалоб на сердцебиения и перебои в работе сердца или других показаний проводилось мониторирование ЭКГ по Холтеру (проведено у 48 пациентов основной группы). Проведен количественный анализ наджелудочковых (для пациентов без постоянной формы фибрилляции предсердий) и желудочковых экстрасистол и анализ частоты выявления в исследуемых группах фибрилляции предсердий, пауз ритма, пробежек желудочковой тахикардии.

Дополнительно у пациентов исследовался уровень NT-proBNP, уровень неспецифических маркеров воспаления в крови (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, число лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам).

Для оценки клинических проявлений синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) проводился подробный расспрос пациентов с уточнением наличия диареи, метеоризма, абдоминальной боли или дискомфорта.

Для диагностики СИБР выполнялся водородный дыхательный тест с лактулозой с применением аппарата “Gastrolyzer” (производитель- «Bedfont», Великобритания).

В зависимости от результатов теста пациенты с ХСН были разделены на 2 группы: ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-».

Исследование микробиоценоза кишечника в образцах кала было выполнено с помощью секвенирования 16S рибосомальной РНК (проведено в ФГБУ «Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН (заведующая лабораторией постгеномных исследований к.м.н. Кудрявцева А.В.)).

После выполнения инструментальных и лабораторных исследований пациентов были проведены анализ и статистическая обработка полученных данных.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В исследование включено 60 пациентов с ХСН и систолической дисфункцией.

Группу контроля составили 20 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту и основным заболеваниям (гипертоническая болезнь, ИБС, нарушения ритма) при отсутствии ХСН (нет клинических проявлений ХСН, сохраненная ФВ, отсутствие значимой диастолической дисфункции по результатам проведенного в стационаре эхокардиографического исследования, нормальные значения NT-proBNP) с отсутствием СИБР по данным водородного дыхательного теста.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу (33 мужчин и 27 женщин в основной группе vs 9 мужчин и 11 женщин в контрольной группе;  $p=0,144$ ), возрасту (70 [63; 75] vs 65,5 [59; 73,5] лет;  $p=0,144$ ) и ИМТ (29,7 [26,42; 34,05] vs 32,14 [29,6; 36] кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,115$ ).

По результатам проведенного дыхательного теста с лактулозой среди 60 пациентов с ХСН у 25 пациентов (42 %) диагностирован синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Из обследованных 22 пациентов без ХСН только у 2 пациентов (9 %) был выявлен СИБР (рисунок 1), пациенты с положительным тестом на СИБР из контрольной группы были исключены. Таким образом, распространенность СИБР среди пациентов с ХСН значительно превышала его распространенность в группе пациентов без ХСН ( $p=0,0034$ ). В группу контроля были включены 20 пациентов с отрицательным результатом исследования на СИБР.



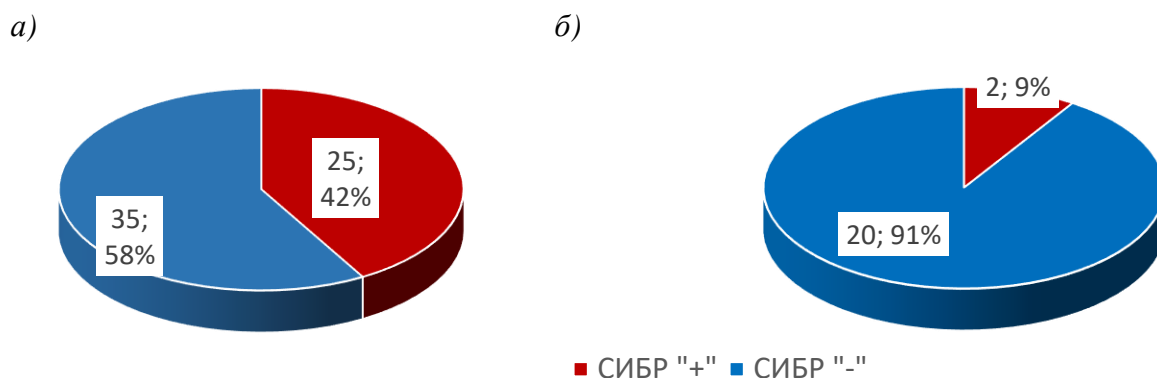


Рисунок 1 - Результаты водородного дыхательного теста с лактулозой (а- у пациентов основной группы, б- у пациентов контрольной группы)

Пациенты групп ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» были сравнимы по полу (16 мужчин и 9 женщин в группе ХСН-СИБР«+» и 17 мужчин и 18 женщин в группе ХСН-СИБР«-»;  $p=0,300$ ), возрасту (68 [61; 74] лет и 70 [64; 75] лет;  $p=0,283$ ), ИМТ (29,7 [27,9; 33,1] кг/м<sup>2</sup> и 29,7 [25,8; 37] кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,840$ ), а также этиологическим факторам ХСН.

Распределение пациентов в зависимости от гастроинтестинальных жалоб представлено в таблице 1. Пациенты с ХСН в сравнении с группой контроля значительно чаще предъявляли жалобы на метеоризм ( $p=0,025$ ), при этом значимых различий по частоте жалоб на диарею ( $p=0,438$ ) и абдоминальную боль ( $p=0,183$ ) не получено. У пациентов с ХСН наличие диареи, метеоризма и абдоминальной боли у 16 из 35 пациентов (45,7 %) не свидетельствовало о наличии СИБР, статистически значимой разницы в частоте выявления вышеуказанных жалоб в группах ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» не отмечено. У 15 человек из 25 (60 %) пациентов с ХСН СИБР протекал без клинических проявлений.

Таблица 1 - Клинические проявления СИБР

Жалобы (абс. число пациентов, процент от общего числа пациентов в данной группе)	Основная группа			p (ХСН- СИБР «+» vs ХСН- СИБР«-»)	Группа контроля n=20	p (основная группа vs контрольная группа)
	Все n=60	СИБР «+» n=25	СИБР «-» n=35			
Диарея	n=8; 13,3 %	n=4; 16 %	n=4; 11,4 %	0,708	n=1; 5 %	0,438
Метеоризм и вздутие живота	n=23; 38,3 %	n=9; 36 %	n=14; 40 %	1,000	n=2; 10%	<b>0,025</b>
Абдоминальная боль, дискомфорт	n=7; 11,7 %	n=3; 12 %	n=4; 11,4 %	1,000	n=0	0,183
Отсутствие гастроинтестиналь ных жалоб	n=34 56,7 %	n=15; 60 %	n=19; 54,3 %	0,4310	n=18; 90 %	<b>0,052</b>

Медиана баллов по шкале ШОКС в основной группе составила 7 [6; 10,5] баллов. Значимых различий по результатам оценки с применением шкалы ШОКС между пациентами группы ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» выявлено не было (7 [4; 13] и 7 [5; 9];  $p=0,505$ ).

При сравнительном анализе лабораторных данных пациентов основной и контрольной группы выявлены статистически значимые различия в значениях NT-proBNP (1500,0 [1004,0; 2809,5] и 98,0 [54,5; 116,0],  $p=0,000$ ), альбумина (41,2 [38,3; 44,3] и 43,1 [41,0; 45,9],  $p=0,046$ ), натрия (143,0 [141,0; 145,0] и 145,5 [144,0; 146,0],  $p=0,009$ ). Значимых различий между группами ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» по ключевым лабораторным показателям не получено.

При оценке уровня воспалительных маркеров в основной группе в сравнении с контрольной выявлены более высокие значения СРБ (2,9 [0,4; 5,1] и 1,7 [0,9; 2,5] мг/л соответственно,  $p=0,027$ ) (рисунок 2), лейкоцитов (6,9 [5,6; 8,2] и 5,9 [5,2; 6,8]  $10^9/л$ ,  $p=0,044$ ), нейтрофилов (4,0 [3,26; 5,0] и 3,2 [2,9; 3,5]  $10^9/л$ ,  $p=0,002$ ), отношения нейтрофилов к лимфоцитам (2,27 [1,7; 2,9] и 1,7 [1,2; 2,2],  $p=0,001$ ). Значимых различий в концентрации фибриногена ( $p=0,250$ ) и уровне лимфоцитов ( $p=0,199$ ) не выявлено. В группе ХСН-СИБР«+» в сравнении с группой ХСН-СИБР«-» выявлены более высокие значения СРБ (3,6 [2,5; 4,1] и 2,15 [0,4; 5,1] мг/л соответственно,  $p=0,041$ ) (рисунок 2). Значимых различий в концентрациях других воспалительных маркеров для данных групп не получено. Показатель отношения нейтрофилы/лимфоциты более 3 в основной группе выявлен у 12 пациентов. В контрольной группе ни у одного пациента данный показатель не превышал 3 ( $p=0,0314$ ). При сравнении групп ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» статистически значимой разницы в частоте выявления повышенных значений индекса нейтрофилы/лимфоциты не было ( $p=0,745$ ).

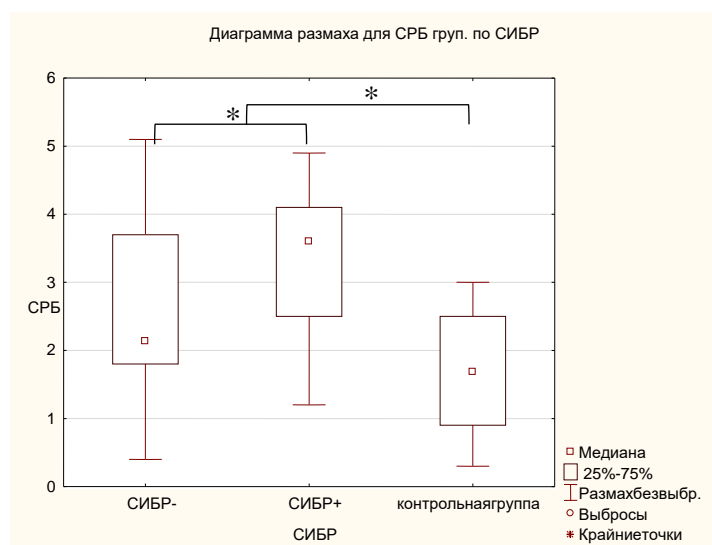


Рисунок 2 - Диаграммы размаха для СРБ в группе ХСН-СИБР «-», ХСН-СИБР«+» и контрольной группе. Значимые различия ( $p<0,05$ ) отмечены знаком \*

Сравнительный анализ данных эхокардиографического исследования пациентов основной и контрольной группы показал ожидаемые различия по размерам камер сердца, фракции выброса левого желудочка, систолическому давлению в легочной артерии (СДЛА). Значимых различий по данным эхокардиографии между пациентами с наличием и отсутствием СИБР не получено.

При рассмотрении результатов холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов групп ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» выявлены различия по распространенности желудочковой тахикардии: среди пациентов с ХСН и СИБР желудочковая тахикардия выявлена у 45 % (9 из 20) обследованных пациентов, в то время как у пациентов без СИБР- лишь у 10,71 % (3 из 28) ( $p=0,016$ ). Распределение пациентов с положительным и отрицательным тестом на СИБР в зависимости от наличия/отсутствия желудочковой тахикардии представлено в виде гистограмм на рисунке 3.

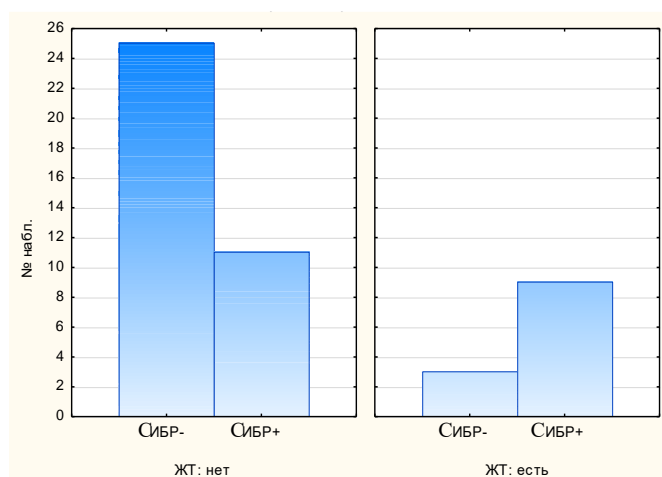


Рисунок 3 – Категоризированная гистограмма, иллюстрирующая распределение пациентов с положительным и отрицательным тестом на СИБР в зависимости от наличия/отсутствия желудочковой тахикардии (ЖТ)

Расчет отношения шансов (отношение шансов развития ЖТ в группе с СИБР к шансам ЖТ в группе ХСН без СИБР) показал, что у больных группы ХСН-СИБР«+» в 6,8 раз выше риск развития ЖТ, чем у пациентов группы ХСН-СИБР«-» (ОШ= 6.818, 95 % ДИ: от 1.542 до 30.153;  $P = 0.011$ ).

Значимых различий между исследуемыми группами по другим нарушения ритма и проводимости (количество наджелудочковых ( $p=0,888$ ) и желудочковых ( $p=0,327$ ) экстрасистол, паузы ритма более 2000 мс и фибрилляция предсердий) не отмечено.

Для выявления возможных причин большей распространенности желудочковой тахикардии среди пациентов с СИБР проведена оценка корреляций между наличием желудочковой тахикардии по данным суточного мониторирования ЭКГ и показателями лабораторных и инструментальных исследований, а также функциональными показателями

пациентов. У больных ХСН существует прямая средняя по силе корреляционная связь с NT-proBNP ( $R=0,361$ ,  $p=0,012$ ) и уровнем СРБ ( $R=0,536$ ,  $p=0,001$ ). В группе ХСН-СИБР«+» корреляция между ЖТ и NT-proBNP была слабой и незначимой ( $R=0,148$ ,  $p=0,533$ ), в то время как у пациентов группы ХСН-СИБР«-» между этими показателями выявлена связь средней силы ( $R=0,500$ ,  $p=0,007$ ). Обратная зависимость наблюдалась при оценке корреляции между значениями СРБ и ЖТ: в группе с наличием СИБР отмечалась связь средней силы между ЖТ и СРБ ( $R=0,454$ ,  $p=0,044$ ), а в группе без СИБР корреляция была слабой и незначимой ( $R=0,331$ ,  $p=0,194$ ).

Особого внимания заслуживает связь воспалительных маркеров и показателей лабораторных и инструментальных исследований при ХСН, а также их зависимость от СИБР. Воспалительные маркеры коррелировали с клинической тяжестью ХСН (СРБ как в группе ХСН-СИБР«+» (СРБ & баллы ШОКС:  $R=0,341$ ,  $p=0,180$ ; СРБ & ФК:  $R=0,462$ ,  $p=0,062$ )), так и в группе ХСН-СИБР«-» (СРБ & баллы ШОКС:  $R=0,449$ ,  $p=0,093$ ; СРБ & ФК:  $R=0,639$ ,  $p=0,010$ ), числом лимфоцитов (Лимфоциты & ШОКС, баллы:  $R=-0,470$ ,  $p=0,018$ ; Лимфоциты & ФК:  $R=-0,500$ ,  $p=0,011$ ) и индексом нейтрофилы/лимфоциты (баллы ШОКС:  $R=0,465$ ,  $p=0,019$ ) в группе ХСН-СИБР«+»).

Также выявлена ассоциация маркеров воспаления с уровнем маркера сердечной недостаточности NT-proBNP (СРБ ( $R=0,627$ ,  $p=0,000004$ - для всех пациентов основной группы (рисунок 4); в группе ХСН-СИБР«+»:  $R=0,589$ ,  $p=0,002$ ; в группе ХСН-СИБР«-»:  $R=0,799$ ,  $p=0,00002$ ), уровнем лимфоцитов во всех группах с ХСН ( $R=-0,414$ ,  $p=0,013$ - для всех пациентов основной группы,  $R=-0,522$ ,  $p=0,008$ - для пациентов в группе ХСН-СИБР«+»,  $R=-0,414$ ,  $p=0,013$ - для пациентов группы ХСН-СИБР«-»), индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам в основной группе ( $R=0,366$ ,  $p=0,004$ ) и некоторыми другими лабораторными данными (СРБ с уровнем белка ( $R=-0,413$ ,  $p=0,040$ ) и альбумина в группе ХСН-СИБР«+» ( $R=-0,399$ ,  $p=0,048$ ); индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам коррелировал с уровнем натрия ( $R=-0,296$ ,  $p=0,021$ ) и калия ( $R=0,326$ ,  $p=0,011$ )).

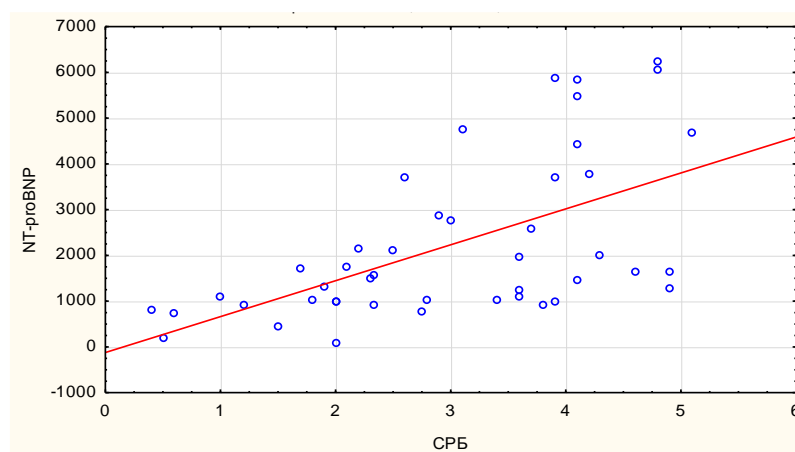


Рисунок 4 - Корреляция между значениями СРБ и NT-proBNP в основной группе

Выявлена взаимосвязь показателей эхокардиографического исследования и воспалительных маркеров, в частности, величина ударного объема была ассоциирована с уровнем лейкоцитов (у всех пациентов с ХСН ( $R=0,297$ ,  $p=0,022$ ), пациентов группы ХСН-СИБР«+» ( $R=0,461$ ,  $p=0,024$ )), лимфоцитов (у всех пациентов с ХСН ( $R=0,276$ ,  $p=0,034$ ), пациентов группы ХСН-СИБР«+» ( $R=0,460$ ,  $p=0,024$ ), нейтрофилов (для основной группы ( $R=0,243$ ,  $p=0,063$ ), пациентов группы ХСН-СИБР«+» ( $R=0,384$ ,  $p=0,064$ )). Значения конечного диастолического (КДО ЛЖ) и конечного систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) были ассоциированы с числом нейтрофилов (у всех пациентов с ХСН: КДО ЛЖ ( $R=0,274$ ,  $p=0,034$ ), КСО ЛЖ ( $R=0,260$ ,  $p=0,045$ ); пациентов группы ХСН-СИБР«+»: КДО ЛЖ ( $R=0,364$ ,  $p=0,074$ ), КСО ЛЖ ( $R=0,286$ ,  $p=0,166$ )). Таким образом, у больных с ХСН выявлены корреляционные зависимости между воспалительными маркерами, функциональным классом ХСН и данными инструментально-лабораторных исследований. При рассмотрении в отдельности групп ХСН-СИБР«+» и ХСН-СИБР«-» значимые корреляции между воспалительными маркерами и функциональным статусом пациентов и значениями NT-proBNP получены в обеих группах, в то время как ассоциация с другими лабораторно-инструментальными данными была получена в основном для пациентов с СИБР, а у пациентов без СИБР схожих зависимостей не наблюдалось.

#### Микробный состав кишки у пациентов исследуемых групп

Микробиота в образцах фекалий пациентов всех исследуемых групп была представлена преимущественно доменом *Bacteria* (99,94 [99,42; 100] % в основной и 99,91 [99,87; 100] % в контрольной группе,  $p=0,2$ ). В меньшей степени представлен домен *Archea* (0,03 [0,00; 0,56] % в основной группе и 0,00 [0,00; 0,071] % в контрольной группе,  $p=0,04$ ).

Основными типами бактерий в образцах фекалий пациентов как основной, так и контрольной групп были *Firmicutes* (78,15 [69,3; 85,27] % в основной и 69,31 [63,34; 80,95] % в контрольной группе) и *Bacteroidetes* (10,97 [5,12; 19,23] и 17,08 [7,62; 24,26] % соответственно).

Менее представленными типами были *Verrucomicrobia* (1,81 [0,00; 6,34] и 3,38 [0,03; 11,97] %), *Proteobacteria* (1,30 [0,64; 3,43] и 1,93 [0,54; 3,07] %), *Actinobacteria* (0,55 [0,36; 1,26] и 0,89 [0,36; 1,52] %) (рисунок 5).

У пациентов с ХСН в сравнении с лицами из группы контроля наблюдалось повышение содержания *Euryarchaeota* (0,03 [0,00; 0,56] % в группе ХСН и 0,00 [0,00; 0,07] % в контрольной группе,  $p=0,02$ ), *Firmicutes* (77,59 [68,68; 85,47] и 73,71 [66,03; 80,95] % соответственно,  $p=0,03$ ). Кроме того, отмечено снижение пропорции *Tenericutes* ( $p=0,02$ ), однако в связи с тем, что данный таксон был выявлен лишь у единичных пациентов, эти изменения было решено не учитывать.

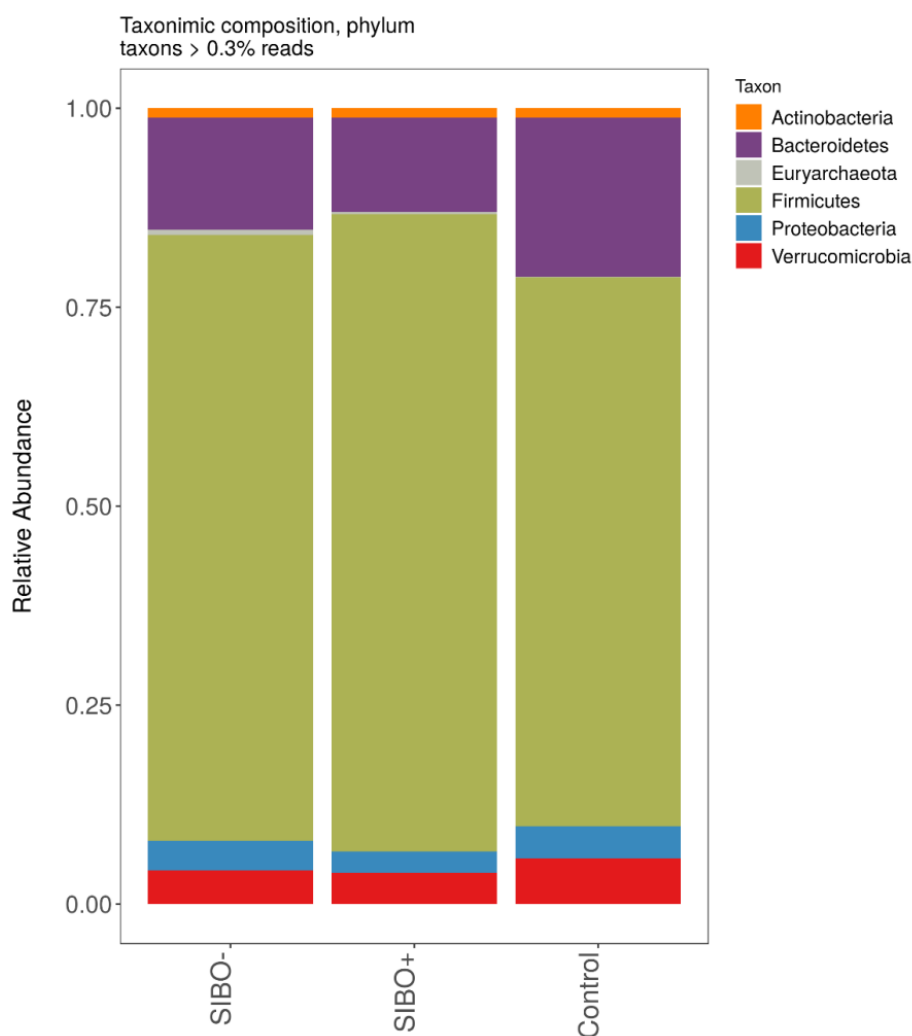


Рисунок 5 - Типы бактерий в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп (СИБР+ и СИБР-)

Основными семействами бактерий в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп были *Ruminococcaceae* (35,83 [27,01; 43,94] % у больных ХСН и 32,57 [23,27; 43,44] % у пациентов контрольной группы), *Lachnospiraceae* (19,41 [13,56; 26,66] и 22,59 [14,89; 32,08] % соответственно), *Bacteroidaceae* (4,78 [1,60; 10,81] и 7,73 [4,17; 19,28] %),

Verrucomicrobiaceae (1,81 [0,00; 6,34] и 3,38 [0,027;11,97] %), Enterobacteriaceae (0,41 [0,066; 2,00] и 0,37 [0,11; 1,21] %), Prevotellaceae (0,39 [0,04; 1,74] и 0,57[0; 4,41] %), Veillonellaceae (1,81 [0,00; 6,34] и 0,57 [0; 1,93] %), Erysipelotrichaceae (1,13 [0,52; 2,64] и 1,19 [0,57;2,09] %), Rikenellaceae (0,87 [0,26; 3,06] и 0,93 [0,21; 2,42] %), Porphyromonadaceae (1,03 [0,50; 1,90] и 1,98 [0,41; 3,46] %), Eubacteriaceae (0,83 [0,12;1,78] и 0,31 [0; 1,04] %), Streptococcaceae (0,15 [0,00; 0,51] и 0,05 [0; 0,66] %), Peptostreptococcaceae (0,14 [0,00; 0,46] и 0,15 [0,04; 0,29] %), Coriobacteriaceae (0,35 [0,17; 0,67] и 0,35 [0,19; 0,51] %), Bifidobacteriaceae (0,15 [0,00; 0,37] и 0,36 [0; 0,65] %), Acidaminococcaceae (0,11 [0,00; 0,40] и 0,13 [0,00; 1,04] %), Clostridiaceae 1 (0,096 [0,00; 0,62] и 0,05 [0;0,19] %) и Methanobacteriaceae (0,29 [0,00; 0,56] и 0,00 [0,00; 0,07]%) (рисунок 6).

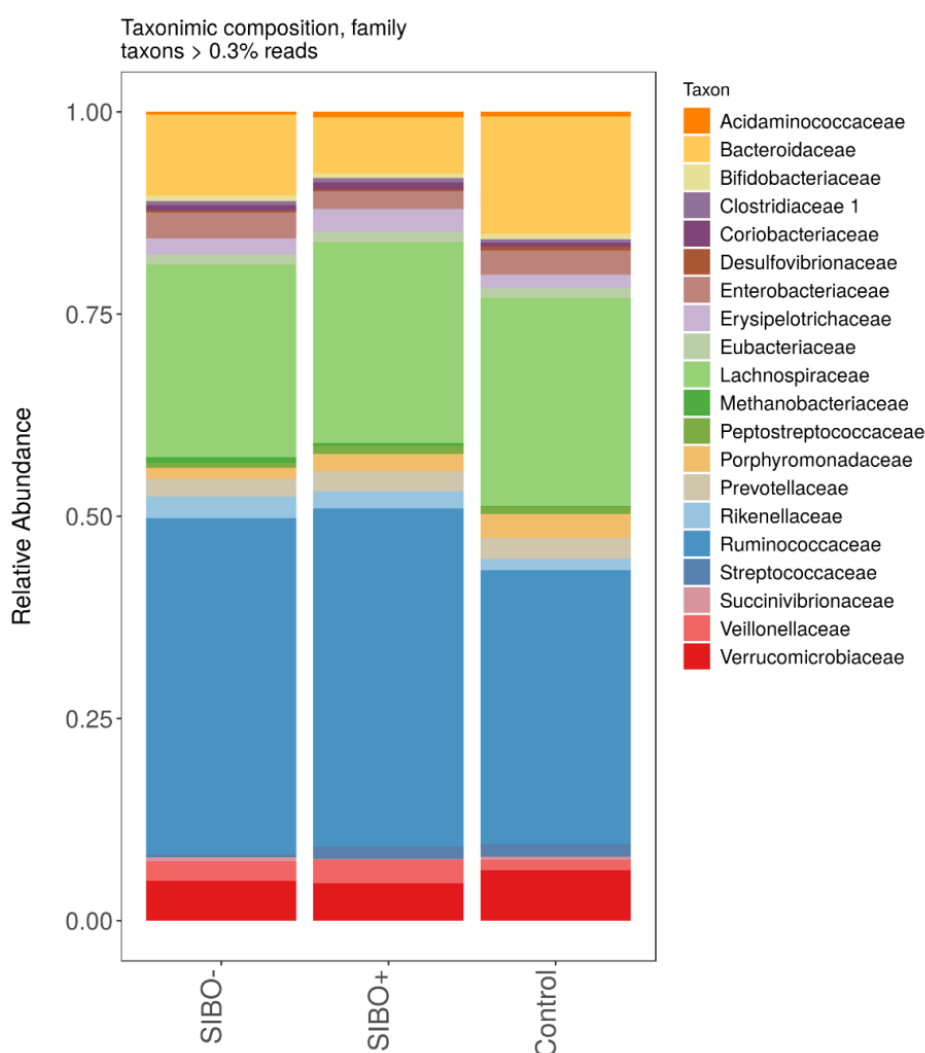


Рисунок 6 - Основные семейства бактерий в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп (СИБР+ и СИБР-)

У пациентов с ХСН в сравнении с пациентами из группы контроля выявлено повышение пропорции Methanobacteriaceae (0,29 [0,00; 0,56] % у больных ХСН и 0,00 [0,00; 0,07] % соответственно,  $p=0,03$ ), уменьшение пропорции Pseudomonadaceae (0,00 [0,00; 0,062] и 0,02

[0,00; 0,16] %,  $p=0,01$ ). Также отмечено уменьшение пропорции Moraxellaceae ( $p=0,01$ ), Anaeroplasmataceae ( $p=0,02$ ), Peptoniphilaceae ( $p=0,02$ ), Phyllobacteriaceae ( $p=0,02$ ), Brucellaceae ( $p=0,02$ ), Sphingobacteriaceae ( $p=0,01$ ), однако данные семейства были представлены лишь у небольшого числа пациентов.

У пациентов с ХСН были выше показатели соотношения фирмикуты/бактероиды (7,52 [3,79; 14,1] в основной группе; 4,25 [2,90; 8,42] в контрольной;  $p=0,05$ ). У пациентов с СИБР и пациентов без СИБР значимых различий по данному соотношению выявлено не было (7,83 [4,92; 13,31] у пациентов ХСН-СИБР«+»; 5,71 [3,51; 14,1] у пациентов ХСН-СИБР«-»;  $p=0,18$ ).

У пациентов с ХСН было снижено разнообразие на уровне типов бактерий (индекс Шеннона (Shannon) составлял 0,680246 [0,51; 0,79] в основной группе и 0,82 [0,63; 0,98] в контрольной группе;  $p=0,05$ ; по индексам Chao1 и ACE различия недостоверные). У пациентов с СИБР был ниже индекс Шеннона, чем у пациентов без СИБР (0,61 [0,49; 0,72] у пациентов ХСН-СИБР«+» и 0,75 [0,58; 0,86] у пациентов ХСН-СИБР«-»;  $p=0,03$ ). При исследовании микробного разнообразия на уровне семейств и видов также отмечалось снижение микробного разнообразия в группе ХСН, особенно в подгруппе ХСН-СИБР«+», однако выявленные различия не были достоверными ( $p>0,05$ ).

При сравнении микробного состава больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия СИБР выявлены следующие различия: у пациентов с СИБР снижена пропорция представителей типа *Verrucomicrobia* (0,21 [0,00; 4,03] % у пациентов с СИБР и 2,61 [0,95; 8,02],  $p=0,05$ ), в частности семейства *Verrucomicrobiaceae* (0,21 [0,00; 4,03] % у пациентов с СИБР и 2,61 [0,50; 8,42] % у пациентов без СИБР,  $p=0,05$ ). Представители данного семейства (в частности, *Akkermansiamuciniphila*- ключевой представитель *Verrucomicrobia* в составе кишечной микробиоты) участвуют в восстановлении барьерной функции стенки кишки за счет индукции экспрессии белков плотных контактов, способствуют уменьшению эндотоксинемии и системного воспаления (Li J. 2016, Zhang L. 2016). Таким образом, снижение относительного содержания *Verrucomicrobia* у пациентов с ХСН и СИБР может объяснять более высокий уровень СРБ в данной группе.

Не получено достоверных данных в пользу влияния микробного состава (на уровне типов, классов, порядков, семейств) на функциональный класс ХСН.

Корреляционный анализ содержания основных типов бактерий и гастроинтестинальных жалоб пациентов показал, что у пациентов с диареей в сравнении с пациентами без диареи отмечалось уменьшение пропорции *Firmicutes* ( $p=0,02$ ), преимущественно за счет уменьшения числа представителей семейства *Ruminococcaceae*, и увеличение пропорции *Spirochaetes*, в частности, семейства *Brachyspiraceae*. Причем отмечена сильная корреляционная связь ( $r=0,57$ )



с большой достоверностью ( $p=6,8E-07$ ) между представленностью типа *Spirochaetes*, в частности, семейства *Brachyspiraceae*, и наличием диареи.

На уровне типов бактерий значимых корреляций с наличием абдоминальной боли не получено. На уровне семейств с болью животе было ассоциировано снижение пропорции *Prevotellaceae* ( $p=0,03$ ) и увеличением *Marinilabiliaceae* ( $p=0,02$ ) и *Victivallaceae* ( $p=0,02$ ). У пациентов с метеоризмом в сравнении с пациентами без метеоризма отмечалось уменьшение пропорции *Actinobacteria* ( $p=0,05$ ). На уровне семейств метеоризм был ассоциирован со снижением пропорции *Prevotellaceae* ( $p=0,002$ ), *Veillonellaceae* ( $p=0,03$ ), *Rhodospirillaceae* ( $p=0,008$ ), *Pasteurellaceae* ( $p=0,007$ ), *Porphyromonadaceae* ( $p=0,008$ ) и увеличением пропорции семейства *Coriobacteriaceae* ( $p=0,03$ ).

Анализ лабораторных данных пациентов в зависимости от состава кишечной микробиоты выявил обратную корреляционную связь между представленностью *Proteobacteria* и значениями NT-proBNP ( $r=-0,554$ ,  $p=0,011$ ) (рисунок 7).

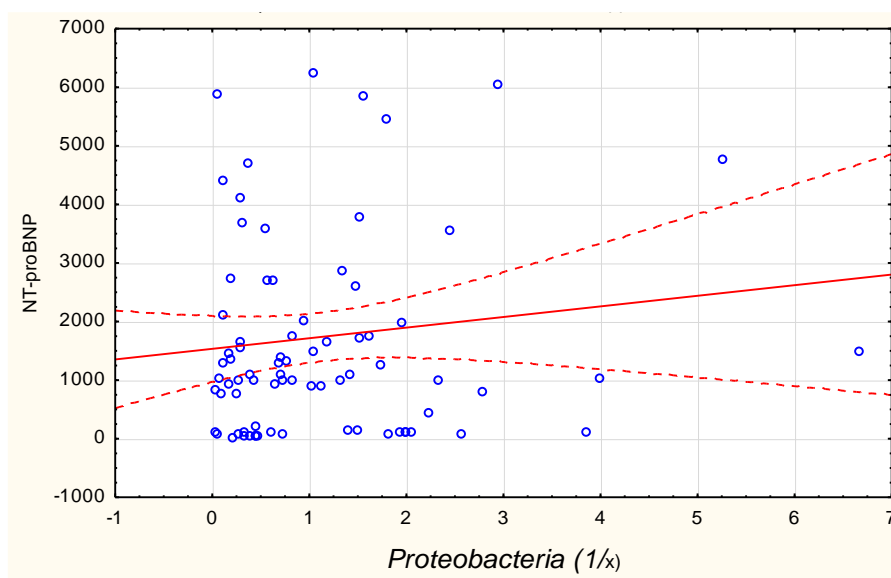


Рисунок 7 - Корреляция между значениями NT-proBNP и пропорцией типа *Proteobacteria* в составе кишечной микробиоты больных с ХСН. Значения доли *Proteobacteria* представлены в виде  $1/x$

Снижение пропорции *Proteobacteria* при более высоких значениях показателя NT-proBNP, характеризующего тяжелое течение ХСН, было обусловлено преимущественно уменьшением численности *Deltraproteobacteria*, представители которого участвуют в поддержании колонизационной резистентности кишечника. Эти нарушения при ХСН могут способствовать повышению содержания грамотрицательных бактерий, увеличивая выраженность бактериальной транслокации и высвобождения провоспалительных цитокинов.

В основной группе выявлена обратная корреляционная связь средней силы между уровнем NT-proBNP и семейством *Bdellovibrionaceae* ( $r=-0,573$ ,  $p=0,008$ ), в контрольной группе эта зависимость не была статистически значимой. У пациентов с ХСН выявлена корреляция с *Clostridiaceae* ( $r=0,274969$ ,  $p=0,035057$ ) и *Leuconostocaceae* ( $r=0,231$ ,  $p=0,041$ ); то же отмечено и в контрольной группе ( $r=0,262$ ,  $p=0,020$  для *Clostridiaceae*;  $r=0,231$ ,  $p=0,041$  для *Leuconostocaceae*). Помимо этого, в контрольной группе NT-proBNP коррелировал с *Eubacteriaceae* ( $r=-0,608$ ,  $p=0,004$ ), *Coriobacteriaceae* ( $r=-0,527$ ,  $p=0,017$ ), *Christensenellaceae* ( $r=-0,799$ ,  $p=0,00002$ ).

У пациентов, включенных в исследование, выявлена прямая корреляционная связь средней силы между численностью бактерий типа *Firmicutes* и уровнем СРБ ( $r=0,308$ ,  $p=0,006$ ) (рисунок 8). Схожие данные получены для пациентов с ХСН ( $r=0,318$ ,  $p=0,014$ ). В группе контроля корреляция между СРБ и *Firmicutes* была незначимой. Корреляций между другими воспалительными маркерами и бактериальными типами получено не было.

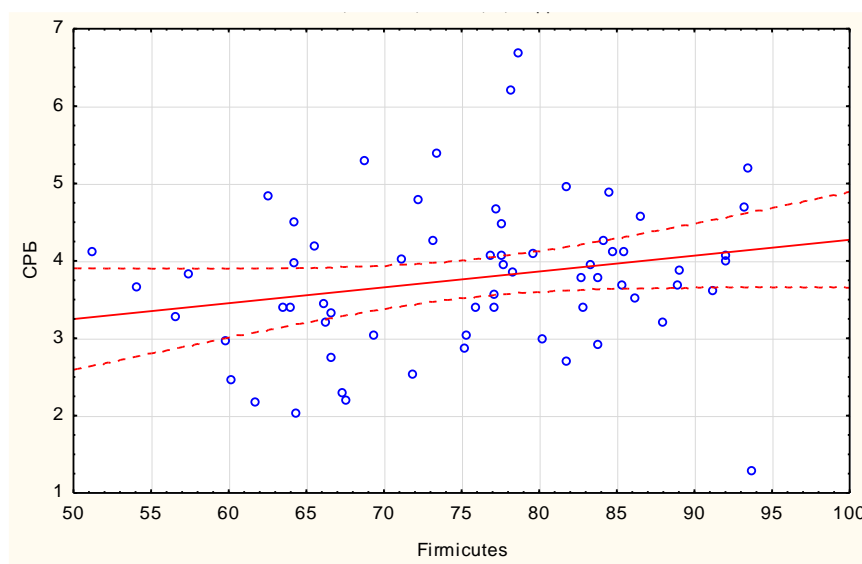


Рисунок 8 - Корреляция между значениями СРБ и пропорцией типа Firmicutes в составе кишечной микробиоты больных с ХСН

В основной группе уровень СРБ коррелировал с численностью семейств *Acidaminococcaceae* (прямая корреляционная связь,  $r=0,370$ ,  $p=0,004$ ), *Enterobacteriaceae* (обратная корреляционная связь,  $r=-0,248$ ,  $p=0,027$ ), *Desulfovibrionaceae* (прямая корреляционная связь,  $r=0,285$ ,  $p=0,029$ ), *Streptococcaceae* (обратная корреляционная связь,  $r=-0,305$ ,  $p=0,019$ ). В контрольной группе выявлены схожие корреляции для семейств *Enterobacteriaceae* ( $r=-0,664$ ,  $p=0,001$ ), *Streptococcaceae* ( $r=-0,305$ ,  $p=0,019$ ) и *Desulfovibrionaceae* ( $r=0,285$ ,  $p=0,029$ ). Значимой корреляции с *Acidaminococcaceae* не получено, однако выявлена обратная корреляционная связь с *Coriobacteriaceae* ( $r=-0,599$ ,  $p=0,005$ ).

В основной и контрольной группе выявлена обратная корреляционная связь между уровнем фибриногена и численностью *Eubacteriaceae* ( $r=-0,302$ ,  $p=0,020$ ). Кроме того, в контрольной группе корреляции с содержанием фибриногена выявлены для семейств *Prevotellaceae* ( $r=-0,548$ ,  $p=0,012$ ), *Bacteroidaceae* ( $r=0,544$ ,  $p=0,013$ ), *Coriobacteriaceae* ( $r=-0,545$ ,  $p=0,013$ ), чего не отмечалось в основной группе.

У пациентов с ХСН отмечена прямая корреляционная связь между числом лейкоцитов и семействами *Ruminococcaceae* ( $r=0,279$ ,  $p=0,032$ ) и *Eubacteriaceae* ( $r=0,445$ ,  $p=0,0004$ ), обратная корреляционная связь с *Clostridiaceae* ( $r=-0,307$ ,  $p=0,018$ ) и *Catabacteriaceae* ( $r=-0,275$ ,  $p=0,035$ ). Уровень лейкоцитов в контрольной группе не коррелировал с *Ruminococcaceae*, но выявлена прямая корреляция с *Rikenellaceae* ( $r=0,494$ ,  $p=0,027$ ).

В основной группе число нейтрофилов коррелировало с численностью семейств *Eubacteriaceae* ( $r=0,447$ ,  $p=0,00003$ ), *Catabacteriaceae* ( $r=-0,229$ ,  $p=0,043$ ), *Ruminococcaceae* ( $r=0,284$ ,  $p=0,029$ ). В контрольной группе таких данных не получено.

У пациентов с ХСН статистически значимых корреляций между микробными семействами и числом лимфоцитов не было.

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам в основной группе было связано с численностью представителей семейства *Eubacteriaceae* ( $r=0,257$ ,  $p=0,050$ ). Кроме того, у пациентов без ХСН выявлена обратная корреляционная связь с *Prevotellaceae* ( $r=-0,662$ ,  $p=0,001$ ) и *Veillonellaceae* ( $r=-0,457$ ,  $p=0,043$ ).

Корреляционный анализ показателей эхокардиографического исследования и состава кишечной микробиоты у пациентов ХСН выявил обратную корреляционную связь между численностью представителей типа *Euryarchaeota* и размерами левого предсердия ( $r= -0,268$ ,  $p=0,040$ ) и правого предсердия ( $r= -0,336$ ,  $p=0,009$ ), а также прямая корреляционная связь с КДО ЛЖ ( $r= 0,273$ ,  $p=0,036$ ), КСО ЛЖ ( $r= 0,272$ ,  $p=0,037$ ) и ударным объемом ( $r= 0,271$ ,  $p=0,037$ ). В контрольной группе значимых корреляций с показателями эхокардиографии для *Euryarchaeota* не получено. Кроме того, содержание типа *Actinobacteria* у больных ХСН коррелирует с толщиной задней стенки левого желудочка (обратная корреляционная связь,  $r= -0,298$ ,  $p=0,022$ ), *Fusobacteria* с толщиной межжелудочковой перегородки ( $r= -0,258$ ,  $p=0,049$ ), *Proteobacteria* с размерами правого желудочка ( $r= -0,276$ ,  $p=0,034$ ), *Synergistetes* с размерами правого предсердия ( $r= -0,276$ ,  $p=0,034$ ). Корреляции эхокардиографических данных и бактериальных семейств представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Корреляции между пропорцией бактериальных семейств и основными показателями эхокардиографического исследования

Показатели эхокардиографии	Типы бактерий, в составе которых выявлены корреляционные связи	Бактериальные семейства, с которыми выявлены положительные (+) и отрицательные (-) корреляционные связи
Левое предсердие, см	Firmicutes	Christensenellaceae (-) Peptostreptococcaceae(-)
	Actinobacteria	Bifidobacteriaceae (-)
	Euryarchaeota	Methanobacteriaceae(+)
Правое предсердие, см	Firmicutes	Christensenellaceae (-) Lactobacillaceae (+) Peptostreptococcaceae (-)
	Proteobacteria	Comamonadaceae (-)
	Euryarchaeota	Methanobacteriaceae (-)
	Synergistetes	Synergistaceae (-)
Правый желудочек, см	Firmicutes	Christensenellaceae (-)
	Actinobacteria	Bifidobacteriaceae (-)
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	Firmicutes	Catabacteriaceae (-)
	Proteobacteria	Enterobacteriaceae (-) Pasteurellaceae (+)
	Euryarchaeota	Methanobacteriaceae (-)
Конечный систолический объем левого желудочка, мл	Firmicutes	Catabacteriaceae (-) Lachnospiraceae (-)
	Proteobacteria	Pasteurellaceae (-) Enterobacteriaceae (-)
	Euryarchaeota	Methanobacteriaceae (+)
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	Firmicutes	Lactobacillaceae (+)
	Proteobacteria	Enterobacteriaceae (-) Pasteurellaceae (-)
Конечный систолический размер левого желудочка, см	Firmicutes	Lactobacillaceae (+)
	Proteobacteria	Enterobacteriaceae (-) Pasteurellaceae(-) Xanthomonadaceae (-)
Ударный объем, мл	Firmicutes	Catabacteriaceae (-) Desulfovibrionaceae (+) Streptococcaceae (-)
	Proteobacteria	Enterobacteriaceae (-) Pseudomonadaceae (-)
	Euryarchaeota	Methanobacteriaceae (-)
Фракция выброса левого желудочка, %	Firmicutes	Clostridiaceae (-) Peptostreptococcaceae (-) Streptococcaceae (-)
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт ст	Proteobacteria	Comamonadaceae (-)

У пациентов с желудочковой тахикардией в сравнении с пациентами без желудочковой тахикардии, на уровне отделов и классов бактерий значимых различий не выявлено. На уровне порядка бактерий отмечено увеличение пропорции *Actinomycetales* ( $p=0,02$ ), относящихся к типу *Actinobacteria*, вероятно, обусловленное увеличением представителей семейства *Micrococcaceae* ( $p=0,05$ ).

У пациентов с фибрилляцией предсердий наблюдалось уменьшение доли бактериальных представителей, относящихся к типам *Synergistetes* ( $p=0,008$ ), *Euryarchaeota* ( $p=0,04$ ). Выявлено расширение пропорции семейств *Lachnospiraceae* ( $p=0,01$ ), *Enterobacteriaceae* ( $p=0,04$ ), *Streptococcaceae* ( $p=0,02$ ), *Catabacteriaceae* ( $p=0,03$ ), тенденция к увеличению *Erysipelotrichaceae* ( $p=0,06$ ), отмечено относительное уменьшение представителей семейств *Synergistaceae* ( $p=0,008$ ), *Methanobacteriaceae* ( $p=0,04$ ).

Выявлена корреляционная связь между числом наджелудочковых экстрасистол и представленностью класса *Bacilli* ( $r=0.43$ ,  $p=0.007$ ), в частности семейства *Streptococcaceae* ( $r=0.35$ ,  $p=0.03$ ). Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь средней силы с представленностью семейств *Phyllobacteriaceae* ( $r=0.32$ ,  $p=0.05$ ), *Defluviitaleaceae* ( $r=0.41$ ,  $p=0.01$ ), отрицательная корреляционная связь средней силы с численностью *Desulfovibrionaceae* ( $r=-0.34$ ,  $p=0.04$ ). Кроме того, существует отрицательная корреляционная связь между пропорцией класса *Deltaproteobacteria* ( $r=-0.33$ ,  $p=0.01$ ), в частности, семейства *Desulfovibrionaceae* ( $r=-0.29$ ,  $p=0.04$ ) и числом желудочковых экстрасистол. На уровне типов бактерий значимых корреляций для наджелудочковых экстрасистол и желудочковых экстрасистол не получено.

Наличие пауз сердечного ритма (более 2,5 сек) у пациентов с ХСН было ассоциировано с увеличением пропорции бактерий типа *Firmicutes* ( $r=0.28$ ,  $p=0.03$ ), что обусловлено увеличением численности порядка *Clostridiales* ( $r=0.27$ ,  $p=0.03$ ), в частности класса *Clostridia* ( $r=0.28$ ,  $p=0.03$ ), семейства *Ruminococcaceae* ( $r=0.30$ ,  $p=0.02$ ). Также выявлена положительная корреляционная связь с представленностью порядка *Erysipelotrichales* ( $r=0.25$ ,  $p=0.04$ ), в частности, класса *Erysipelotrichia* ( $r=0.25$ ,  $p=0.04$ ), семейства *Erysipelotrichaceae* ( $r=0.25$ ,  $p=0.04$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Частота выявления СИБР в тонкой кишке у пациентов с ХСН (42 %) значительно превышает таковую в контрольной группе (9 %) ( $p=0,0034$ ).

У 60 % пациентов с ХСН СИБР протекает без клинических симптомов.

Пациенты с наличием систолической дисфункции левого желудочка, независимо от наличия СИБР, чаще отмечают вздутие живота (38,3%), по сравнению с пациентами без ХСН (10,0%) ( $p=0,025$ ).

2. СИБР при ХСН не влияет на функциональный класс сердечной недостаточности, показатели клинического и биохимического анализов крови, данные эхокардиографии, но ассоциирован с повышением уровня СРБ и служит фактором риска развития желудочковой тахикардии.

3. Уровень воспалительных маркеров (лейкоцитов, нейтрофилов лимфоцитов, индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам, С-реактивного белка) у пациентов с ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия СИБР коррелирует с функциональным статусом пациентов, уровнем маркера сердечной недостаточности NT-proBNP; у пациентов с ХСН и наличием СИБР имеется ассоциация уровня воспалительных маркеров с величинами ударного объема, конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка и показателями холтеровского мониторирования ЭКГ (пробежки желудочковой тахикардии).

4. У пациентов с ХСН в сравнении с лицами контрольной группы выявлено повышение относительного содержания домена *Archea* ( $p=0,03$ ); на уровне бактериальных типов отмечено увеличение относительного содержания *Euryarchaeota* ( $p=0,02$ ), *Firmicutes* ( $p=0,03$ ); на уровне обнаружено повышение относительного содержания *Methanobacteriaceae* ( $p=0,03$ ) (тип *Euryarchaeota*), уменьшение относительного содержания *Pseudomonadaceae* ( $p=0,01$ ), *Moraxellaceae* ( $p=0,01$ ) (тип *Proteobacteria*); у пациентов с ХСН выявлено снижение микробного разнообразия на уровне бактериальных типов ( $p=0,05$ ) и семейств ( $p>0,05$ ).

5. У пациентов с ХСН и наличием СИБР отмечено уменьшение в составе толстокишечной микробиоты пропорции типа *Verrucomicrobia* ( $p=0,05$ ), в частности, семейства *Verrucomicrobiaceae* ( $p=0,05$ ), представители которого участвуют в восстановлении барьерной функции стенки кишки и в снижении уровня системного воспаления.

6. У пациентов с ХСН выявлена ассоциация между наличием гастроинтестинальных жалоб и представленностью ряда бактериальных таксонов: отмечена связь диареи с повышением относительного содержания семейства *Brachyspiraceae* (тип *Spirochaetes*), абдоминальной боли с уменьшением относительного содержания семейства *Prevotellaceae* (тип *Bacteroidetes*) и увеличением относительного содержания семейств *Marinilabiliaceae* (тип *Bacteroidetes*) и *Victivallaceae* (тип *Lenrisphaerae*), метеоризма - со снижением относительного содержания типа *Actinobacteria*, а также изменением относительного содержания ряда семейств внутри типов *Firmicutes* (снижение относительного содержания *Veillonellaceae*), *Actinobacteria* (увеличение относительного содержания семейства *Coriobacteriaceae*), *Proteobacteria* (снижение относительного содержания *Rhodospirillaceae*, *Pasteurellaceae*) и *Bacteroidetes* (снижение относительного содержания *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae*).

7. Не получено достоверных данных о прямом влиянии микробного состава на функциональный класс ХСН, однако, выявлены разнохарактерные корреляционные связи между

повышенными показателями NT-proBNP, уровнем воспалительных маркеров (СРБ, содержание лейкоцитов и нейтрофилов), параметрами нарушения сократительной функции миокарда по данным эхокардиографии (фракция выброса ЛЖ, ударный объем), нарушениями сердечного ритма (желудочковая тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий) и количественными изменениями в составе кишечной микробиоты на уровне типов, классов, порядков и семейств, в том числе, выявлена корреляционная связь между относительным содержанием продуцентов ТМА и показателями сократительной функции левого желудочка и частотой выявления фибрилляции предсердий.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ХСН и выявленными при ХМ ЭКГ пробежками желудочковой тахикардии целесообразно проведение дыхательного теста для выявления СИБР.
2. Учитывая высокую распространенность СИБР у пациентов с ХСН, проведение данного теста может быть рекомендовано в качестве скрининга. Возможность воздействия на нарушения ритма и прогноз пациентов путем коррекции данного синдрома требует уточнения.
3. Изменения в составе кишечной микробиоты при ХСН и СИБР ассоциированы с особенностями клинического течения заболевания. Изучение различных направлений коррекции микробного состава с целью влияния на течение ХСН может служить перспективой для дальнейших исследований.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Фадеева, М.В.** Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка / **Фадеева М.В.**, Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2019. – Т. 29. – № 3. – с. 38-48.
2. Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией / **Фадеева М.В.**, Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2020. – Т. 30. – № 2. – с. 35-44.
3. Ivashkin, V. Intestinal microbiota in the pathogenesis of chronic heart failure / V. Ivashkin, **M. Fadeeva**, M. Skhirtladze, O. Zolnikova // **Italian Journal of Medicine.** – 2020. –Т.14. – № 1. – р. 1-8 [Scopus].

4. **Фадеева, М.В.** Микробиота кишечника в патогенезе хронической сердечной недостаточности / **М. В. Фадеева**, М. Р. Схиртладзе, О. Ю. Зольникова, В. Т. Ивашкин // Молекулярная медицина. – 2022. – Т. 20. – № 2. – с. 11–18.
5. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых / Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Зольникова О.Ю., Корочанская Н.В., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Ивашкин К.В., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., **Фадеева М.В.**, Ульянин А.И. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** –2022. – Т. 32. – № 3. –с. 68-85. [Scopus].