



Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка

М.В. Фадеева*, М.Р. Схиртладзе, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: выявить взаимосвязь нарушений ритма, в том числе желудочковой тахикардии (ЖТ), с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с систолической дисфункцией левого желудочка.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов с ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка менее 50 %). Проведены стандартные биохимические и гематологические тесты, исследован уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и неспецифических маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, лейкоциты, лимфоциты, отношение нейтрофилов к лимфоцитам), выполнены ЭКГ и эхокардиографическое исследование, водородный дыхательный тест с лактулозой для выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). При наличии жалоб на сердцебиение и перебои в работе сердца или других показаний проводили мониторинг ЭКГ по Холтеру. Группу контроля составили 20 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту и основным заболеваниям при отсутствии ХСН и СИБР.

Результаты. Распространенность СИБР среди пациентов с ХСН значительно превышала его распространенность в группе пациентов без ХСН (СИБР выявлен у 25 из 60 пациентов с ХСН (42 %) и у 2 из 22 пациентов без ХСН (9 %); $p = 0,0034$). Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке при ХСН не оказывал значимого влияния на функциональный класс, показатели клинического и биохимического анализа крови, данные эхокардиографического исследования, количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. Однако у пациентов с СИБР отмечались более высокие значения СРБ (медиана и интерквартильный размах: 3,6 (2,5;4,1) vs 2,15 (0,4;5,1); $p = 0,041$). Кроме того, среди пациентов с ХСН и положительным тестом на СИБР значительно чаще выявлялась желудочковая тахикардия (у 45 % пациентов с СИБР и у 10,71 % пациентов без СИБР; $p = 0,01557$). Наличие СИБР повышало риски возникновения ЖТ у пациентов с ХСН (ОШ = 6,818, 95 % ДИ: 1,542–30,153; $p = 0,011$). Развитие ЖТ у пациентов с СИБР в большей степени было ассоциировано с системным воспалением, чем с тяжестью ХСН, характеризующейся высокими цифрами NT-proBNP, в то время как при отсутствии СИБР отмечено обратное.

Заключение. Развитие ЖТ у пациентов с СИБР в большей степени ассоциировано с системным воспалением, чем с тяжестью ХСН. СИБР можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития системного воспаления и желудочковой тахикардии у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста; сердечная недостаточность; С-реактивный белок; нарушения ритма; желудочковая тахикардия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке как фактор риска развития желудочковой тахикардии при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):38–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48>

Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome as a Risk Factor for Ventricular Tachycardia in Chronic Heart Failure with Left Ventricular Systolic Dysfunction

Maria V. Fadeeva*, Manana R. Skhirtladze, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. To identify the relationship between rhythm disturbances, including ventricular tachycardia (VT), and the small intestinal bowel bacterial overgrowth syndrome in chronic heart failure (CHF) with left ventricular systolic dysfunction.

Materials and methods. The study included 60 patients with CHF with systolic dysfunction of the left ventricle (left ventricular ejection fraction less than 50 %). Conventional biochemical and hematological tests, ECG and echocardiography were performed. The level of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and nonspecific inflammatory markers (C-reactive protein (CRP), fibrinogen, leukocytes, lymphocytes, neutrophil to lymphocyte ratio) were studied. Lactulose hydrogen breath test was fulfilled to detect the small intestinal bowel bacterial overgrowth syndrome (SIBOS). In the presence of complaints of palpitation and interruptions in the heart work or other indications, Holter ECG monitoring was performed. The control group consisted of 20 patients comparable to the main group by sex, age and major diseases in the absence of CHF and SIBOS.

Results. The prevalence of SIBOS among patients with CHF significantly exceeded its prevalence in the group of patients without CHF (SIBOS was detected in 25 of 60 patients with CHF (42 %) and in 2 of 22 patients without CHF (9 %); $p = 0.0034$). The small bowel bacterial overgrowth syndrome with CHF did not have a significant impact on the functional class and the indicators of clinical and biochemical analysis of blood as well as on echocardiographic data and the number of supraventricular and ventricular extrasystoles. However, in patients with SIBOS, higher CRP values were observed (median and interquartile range: 3.6 (2.5; 4.1) vs 2.15 (0.4; 5.1); $p = 0.041$). In addition, among patients with CHF and a positive SIBOS test, ventricular tachycardia was significantly more common (in 45 % of patients with SIBOS and in 10.71 % of patients without SIBOS; $p = 0.01555$). The presence of SIBOS increased the risk of VT in patients with CHF (OR = 6.818, 95 % CI: 1.542 - 30.153; $P = 0.011$). The development of VT in patients with SIBOS was associated rather with systemic inflammation than with the severity of CHF characterized by high NT-proBNP numbers, while in the absence of SIBOS the opposite trend was noted.

Conclusion. The development of VT in patients with SIBOS is associated rather with systemic inflammation rather than with the severity of CHF. SIBOS can be considered as an additional risk factor in the development of systemic inflammation and ventricular tachycardia in patients with CHF.

Keywords: small bowel bacterial overgrowth syndrome; heart failure; C-reactive protein; rhythm disturbances; ventricular tachycardia

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Fadeeva M.V., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome as a Risk Factor for Ventricular Tachycardia in Chronic Heart Failure with Left Ventricular Systolic Dysfunction. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(3):38–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-38-48>

Введение

Численность бактериальных видов в кишечнике по данным литературы варьирует от 400 до 1500 видов [1–3]. В тонкой кишке (в зависимости от ее отдела) обнаруживают 10^3 – 10^7 КОЕ бактерий/г [4]. Повышение содержания бактерий в тонкой кишке при нарушении ее колонизационной резистентности, происходящем под воздействием ряда патологических факторов, называют синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) [5].

К факторам риска развития СИБР относят как структурно-анатомические изменения в кишке (дивертикулы, стриктуры тонкой кишки, последствия хирургических вмешательств), так и функциональные нарушения, обусловленные снижением транзита и расстройством моторики, связанными с метаболическими нарушениями, рядом заболеваний (цирроз печени, почечная недостаточность, панкреатит, воспалительные заболевания кишечника, целиакия и др.), приемом некоторых лекарственных препаратов (антибактериальные препа-

раты, ИПП и др.), возрастом пациентов (пожилой возраст) [5].

Гемодинамические нарушения при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с отеком и гипоксией кишечной стенки приводят к повышению проницаемости кишечного барьера и нарушению моторики кишки. ХСН также может служить фактором риска развития синдрома избыточного бактериального роста. В свою очередь, СИБР сам по себе служит фактором повышения проницаемости кишечной стенки, способствует развитию эндотоксинемии с повышением уровня воспалительных цитокинов, коррелирующих с тяжестью ХСН [6]. Таким образом, СИБР и ХСН могут служить звеньями одного порочного круга.

В исследовании А. Mollag и соавт. частота СИБР при ХСН по результатам дыхательного теста варьирует в пределах от 38,2 % (по результатам теста с лактулозой) до 47,1 % (при проведении метанового теста). Положительный водородный дыхательный тест с лактулозой при ХСН был ассоциирован с более высоким риском отдаленных осложнений ХСН, в частности повторной

госпитализации и смерти. Значимой корреляции между наличием синдрома избыточного бактериального роста, воспалительными маркерами в крови, NT-proBNP, показателями эхокардиографии получено не было [7]. В данном исследовании не оценивали степень выраженности симптомов ХСН, особенности клинического течения, в частности нарушения ритма и проводимости. В российской популяции изучение частоты СИБР при ХСН ранее не проводили.

Цель исследования: выявить взаимосвязь нарушений ритма, в том числе желудочковой тахикардии (ЖТ), с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с систолической дисфункцией левого желудочка.

Для выполнения цели исследования оценивали частоту выявления СИБР в изучаемых группах, устанавливали связь СИБР с особенностями клинического течения ХСН, в том числе с нарушениями ритма и проводимости, выявляли корреляцию СИБР с результатами лабораторно-инструментальных исследований.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 04-19 от 06.03.2019).

В исследование было включено 60 пациентов кардиологического отделения Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (мужчины и женщины в возрасте от 55 до 75 лет) с ХСН с систолической дисфункцией. Критериями включения в исследование была ФВ ЛЖ менее 50 % (по Симпсону) по данным эхокардиографического исследования.

Критериями невключения пациентов в исследование служили тяжелые нарушения функции печени и почек, наличие онкологического заболевания, заболевания ЖКТ (язвенная болезнь в стадии обострения, прием ИПП по поводу заболеваний верхних отделов ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника), психического заболевания, злоупотребление алкоголем, прием антибактериальных 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).

У пациентов оценивали выраженность симптомов ХСН. Для этого проводили оценку функционального класса с применением Шкалы оценки

клинического состояния (ШОКС) и теста шести-минутной ходьбы.

Всем больным были проведены стандартные биохимические и гематологические тесты, исследован N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как маркера тяжести ХСН, выполнены ЭКГ и эхокардиографическое исследование.

Для оценки уровня воспаления пациентам проводилось исследование неспецифических маркеров воспаления: С-реактивного белка, фибриногена, оценивалось число лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов в клиническом анализе крови. Проводился расчет отношения нейтрофилов к лимфоцитам, который коррелирует с тяжестью ХСН [8] и является предиктором смертности от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью [9].

При наличии жалоб на сердцебиение и перебои в работе сердца или других показаний проводили мониторинг ЭКГ по Холтеру.

Для диагностики избыточного бактериального роста в тонкой кишке выполняли водородный дыхательный водородный тест с лактулозой с применением аппарата Gastrolyzer (фирма Bedfont, Великобритания) в соответствии с инструкцией эксплуатации аппарата. Измерение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе проводили утром натощак с последующими повторными исследованиями на 15, 30, 60, 90 и 120-й минуте после приема 15 мл 66,7 % раствора лактулозы. Тест считался положительным при повышении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm [10].

В группу контроля было включено 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 отрицательным результатом водородного дыхательного теста с лактулозой.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). В связи с тем что распределение ряда показателей было отличным от нормального, результаты в данном исследовании представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)). Сравнение групп проводилось с применением непараметрических критериев (критерий Манна – Уитни для количественных показателей и точный критерий Фишера для сравнения по качественным признакам). Для выявления корреляций между показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Отношение шансов вычислялось с помощью программы MedCalc. Значимость определялась по вероятности совершить ошибку первого рода (p): $p \leq 0,05$ считалось значимым. Значимые

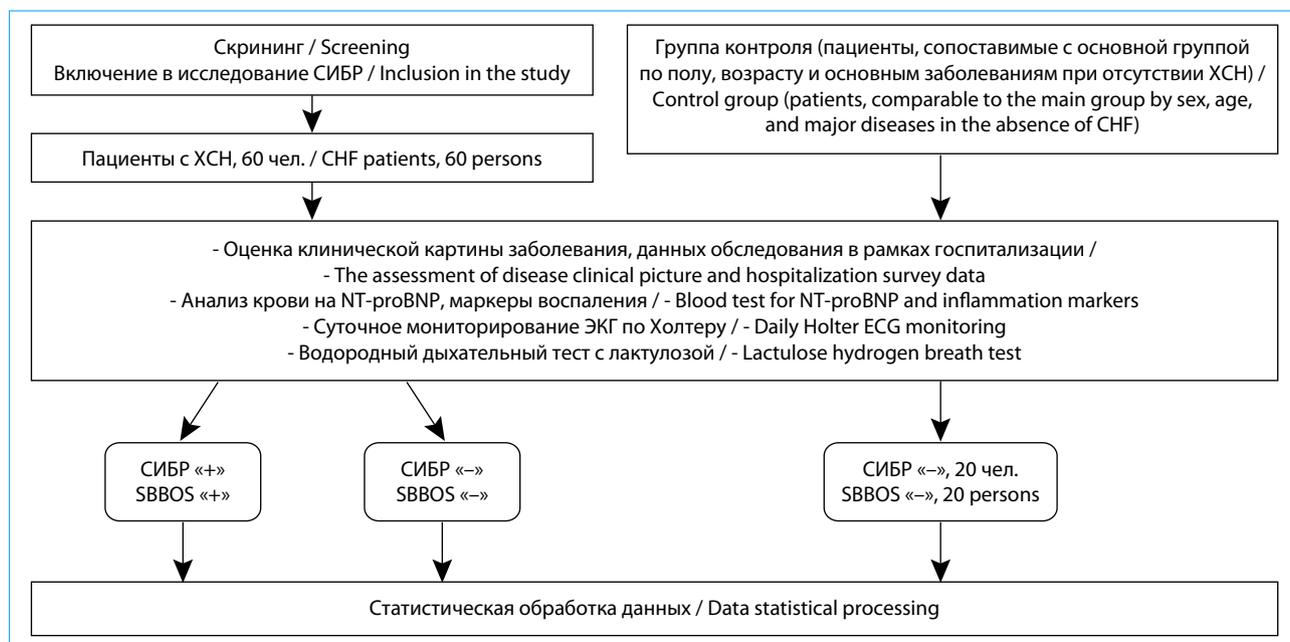


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Research design

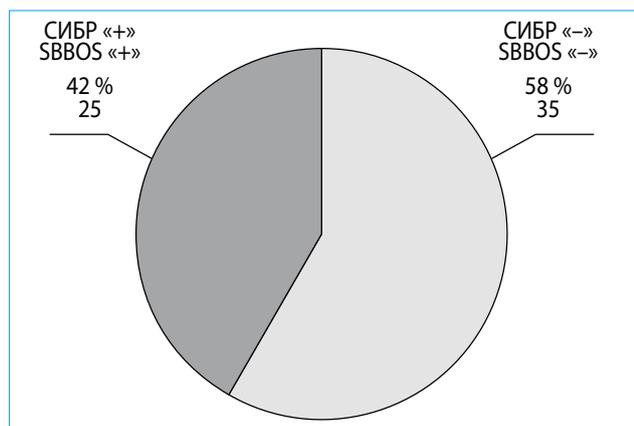


Рис. 2а. Результаты водородного дыхательного теста у пациентов основной группы

Fig. 2a. Results of hydrogen breath test in the main group

различия в таблицах выделялись жирным курсивом, а на диаграммах отмечались знаком *.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Результаты

Характеристика пациентов

Пациенты в основной и контрольной группе были сопоставимы по полу (муж/жен: 33/27 vs 9/11, $p = 0,453$), возрасту (70 (63; 75) vs 65,5 (59; 73,5), $p = 0,144$) и ИМТ (29,7 (26,42; 34,05) vs 32,14 (29,6; 36), $p = 0,115$).

Основными этиологическими факторами ХСН у пациентов, включенных в исследование были хронические формы ИБС (выявлена у 91,7 % пациентов), в том числе перенесенный в про-

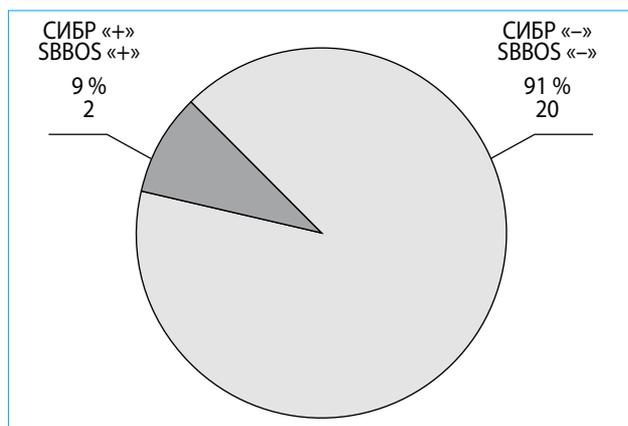


Рис. 2б. Результаты водородного дыхательного теста у пациентов без ХСН

Fig. 2б. Results of hydrogen breath test in the patients without CHF

шлом инфаркт миокарда, артериальная гипертензия (у 65 %), фибрилляция предсердий (48,3 %), реже — постмиокардитический кардиосклероз (3,3 %), пороки сердца (10 %), некомпактный миокард (5 %); среди внекардиальных причин, ведущих к ХСН, наиболее часто встречалась ХОБЛ (выявлена у 23,3 % пациентов).

Среди 60 пациентов с ХСН у 25 пациентов (42 %) выявлен избыточный бактериальный рост в тонкой кишке по данным дыхательного теста (рис. 2а) (подгруппа СИБР «+»). 35 пациентов основной группы с отрицательным тестом на СИБР составили подгруппу СИБР «-». Из обследованных 22 пациентов без ХСН только у 2 пациентов (9 %) был выявлен СИБР (рис. 2б). 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 только пациенты с отрицательным результатом теста на СИБР (20 пациентов из 22 обследованных лиц).

Пациенты с СИБР и без СИБР были сравнимы по полу (16 мужчин и 9 женщин с СИБР vs 17 мужчин и 18 женщин без СИБР; $p = 0,300$), возрасту (68 (61;74) vs 70 (64;75); $p = 0,283$), ИМТ (29,7 (27,9;33,1) vs 29,7 (25,8;37); $p = 0,840$), а также заболеваниям, вызвавшим ХСН.

Учитывая тяжесть состояния пациентов, в ходе исследования у большей части пациентов тест шестиминутной ходьбы не проводили, в связи с чем результаты этого теста при статистической обработке решено не учитывать. Все пациенты были оценены по шкале ШОКС. Медиана баллов по шкале ШОКС в основной группе составила 7 (6;10,5).

Значимых различий по результатам оценки с применением шкалы ШОКС между пациентами с СИБР и пациентами без СИБР не было

(7 (4;13) vs 7 (5;9); $p = 0,505$). Среди пациентов с ХСН у 21 пациента выявлена ХСН 2 ФК, у 25 пациентов – 3 ФК, у 14 пациентов – 4 ФК по Нью-Йоркской классификации. Статистически значимых различий между подгруппами СИБР «+» и СИБР «-» выявлено не было (3 (2;3) vs 3 (2;4); $p = 0,505$).

При анализе лабораторных данных между пациентами с ХСН и пациентами группы контроля выявлены статистически значимые различия в значениях NT-proBNP (1500,0 (1004,0; 2809,5) vs 98,0 (54,5; 116,0), $p = 0,000$), альбумина (41,2 (38,3; 44,3) vs 43,0500 (41,0; 45,9), $p = 0,046$), натрия (143,0 (141,0; 145,0) vs 145,5 (144,0; 146,0), $p = 0,009$) и лейкоцитов (6,9 (5,6; 8,2) vs 5,9 (5,2; 6,8), $p = 0,044$). При сравнении пациентов с наличием и отсутствием СИБР значимых различий по основным лабораторным показателям (NT-proBNP, белок, альбумин, натрий, калий, креатинин, АЛТ, АСТ, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) выявлено не было.

Таблица 1. Показатели эхокардиографического исследования
Table 1. Echocardiography indicators

Показатели (значения представлены в виде Me (25 %; 75 %) Indicators (values are given as Me (25 %; 75 %))	Результаты / Results					P основная vs контрольная P main vs control
	основная группа / main group				контрольная группа control group	
	СИБР «+» SIBOS «+»	СИБР «-» SIBOS «-»	P СИБР «+» vs СИБР «-» P SIBOS «+» vs SIBOS «-»	все пациенты all patients		
ЛП, см LA, cm	6,8 (6,3; 7,4)	6,7 (6,2; 7,2)	0,707	6,7 (6,2; 7,3)	6,0 (5,7; 6,4)	0,0004
ПП, см RA, cm	5,9 (5,4; 6,7)	5,9 (5,3; 6,4)	0,650	5,9 (5,3; 6,7)	5,0 (4,8; 5,6)	0,0003
ПЖ, см RV, cm	3,1 (3,0; 3,3)	3,0 (2,8; 3,3)	0,308	3,1 (2,9; 3,3)	2,9 (2,8; 3,1)	0,031
МЖП, см IS, cm	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,2; 1,6)	0,787	1,3 (1,2; 1,5)	1,4 (1,2; 1,5)	0,730
ЗС ЛЖ, см LV PW, cm	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	0,467	1,1 (1,0; 1,2)	1,0 (0,9; 1,0)	0,003
КДР ЛЖ, см LV EDD, cm	5,4 (4,8; 6,3)	5,0 (4,7; 5,4)	0,114	5,1 (4,8; 5,8)	4,6 (4,3; 4,8)	0,0001
КСР ЛЖ, мл LV ESD, ml	3,8 (3,4; 5,1)	3,8 (3,1; 4,3)	0,304	3,8 (3,1; 4,6)	2,7 (2,5; 3,0)	0,0000
КДО ЛЖ, мл LV EDV, ml	110,0 (91,0; 178,0)	103,0 (74,0; 140,0)	0,138	110,0 (78,0; 156,0)	68,0 (63,0; 80,5)	0,0001
КСО ЛЖ, мл LV ESV, ml	58,0 (47,0; 114,0)	64,0 (39,0; 95,0)	0,236	64,0 (42,0; 100,0)	25,0 (23,0; 30,5)	0,0000
УО, мл SV, ml	49 (37,5; 61)	41,0 (33,0; 53,0)	0,104	45,0 (37,0; 59,0)	44,0 (38,0; 47,0)	0,933
ФВ (по Симпсону), % EF (using the Simpson's method), %	44,0 (38,0; 46,0)	41,0 (35,0; 47,0)	0,624	42,0 (35,0; 47,0)	62,0 (60,5; 64,5)	0,0000
СДЛА, мм рт.ст. PASP, mm Hg	40,0 (33,0; 60,0)	46,5 (35,0; 60,0)	0,640	45,0 (35,0; 60,0)	32,5 (30,0; 35,0)	0,0001

Оценка данных эхокардиографического исследования пациентов основной и контрольной групп показала значимые различия по размерам предсердий, правого и левого (конечный систолический и конечный диастолический размер) желудочка, объемным показателям левого желудочка (конечный диастолический и конечный систолический объем), толщине задней стенки, фракции выброса левого желудочка, давлению в легочной артерии. Достоверных различий по значениям ударного объема и толщине межжелудочковой перегородке не выявлено. Значимых различий по данным эхокардиографии между пациентами с наличием и отсутствием СИБР в данном исследовании не получено. Показатели эхокардиографии в исследуемых группах представлены в таблице 1.

СИБР и маркеры воспаления при ХСН

В группе ХСН в сравнении с контрольной группой выявлены более высокие значения СРБ ($p = 0,027$), лейкоцитов ($p = 0,044$), нейтрофилов ($p = 0,002$), отношения нейтрофилов к лимфоцитам ($p = 0,001$). Значимых различий в концентрации фибриногена ($p = 0,250$) и уровне лимфоцитов ($p = 0,199$) не выявлено. Подробные данные по воспалительным маркерам в исследуемых группах представлены в таблице 2.

При сравнении уровня воспалительных маркеров в группах ХСН СИБР «+» и СИБР «-» получены следующие данные:

- значимых различий в концентрациях фибриногена ($p = 0,184$), лейкоцитов ($p = 0,507$)

(в т. ч. нейтрофилов ($p = 0,823$) и лимфоцитов ($p = 0,649$), значении отношения нейтрофилов к лимфоцитам ($p = 0,817$) не получено;

- при оценке по качественному признаку значение отношения нейтрофилы/лимфоциты более 3 в основной группе выявлено у 12 пациентов, в то время как ни у одного пациента контрольной группы данный показатель не превышал 3 ($p = 0,031$). При сравнении внутри основной группы пациентов СИБР «+» (4 пациента из 25) и СИБР «-» (8 пациентов из 35) статистически значимой разницы в частоте выявления высоких значений отношения нейтрофилов к лимфоцитам не было ($p = 0,745$);

- в группе СИБР «+» наблюдаются более высокие значения СРБ ($p = 0,041$) (рисунок 3).

В группе ХСН выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем СРБ и функциональными показателями пациентов как в группе СИБР «+» (СРБ & баллы ШОКС: $R = 0,341$, $p = 0,180$; СРБ & ФК: $R = 0,462$, $p = 0,062$), так и в группе СИБР «-» (СРБ & баллы ШОКС: $R = 0,449$, $p = 0,093$; СРБ & ФК: $R = 0,639$, $p = 0,010$).

В основной группе также выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и NT-proBNP ($R = 0,627$, $p = 0,000$ для всех пациентов основной группы; в группе СИБР «+»: $R = 0,589$, $p = 0,002$; в группе СИБР «-»: $R = 0,799$, $p = 0,000$). В группе контроля корреляция между СРБ и NT-proBNP практически отсутствовала ($R = 0,119$, $p = 0,698$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследуемых групп по уровню воспалительных маркеров
Table 2. Comparative characteristics of studied groups according to their level of inflammatory markers

Показатели (значения представлены в виде Me (25 %; 75 %)) Indicators (values are given as Me (25 %; 75 %))	Результаты / Results					
	основная группа / main group				контрольная группа control group	P основная vs контрольная P main vs control
	СИБР «+» SIBOS «+»	СИБР «-» SIBOS «-»	P СИБР «+» vs СИБР «-» P SIBOS «+» vs SIBOS «-»	все пациенты all patients		
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	3,7 (3,1; 4,1)	3,9 (3,3; 4,8)	0,184	3,8 (3,2; 4,5)	3,6 (2,9; 4,1)	0,250
СРБ, мг/л CRP, mg/l	3,6 (2,5; 4,1)	2,15 (0,4; 5,1)	0,041	2,9 (0,4; 5,1)	1,7 (0,9; 2,5)	0,027
Лейкоциты, 10^9 /л Leukocytes, 10^9 /l	6,8 (5,6; 7,7)	6,9 (5,8; 8,8)	0,507	6,9 (5,6; 8,2)	5,9 (5,2; 6,8)	0,044
Лимфоциты, 10^9 /л Lymphocytes, 10^9 /l	1,8 (1,4; 2,2)	1,8 (1,5; 2,3)	0,649	1,8 (1,5; 2,2)	1,9 (1,7; 2,4)	0,199
Нейтрофилы, 10^9 /л Neutrophils, 10^9 /l	3,95 (3,3; 4,9)	4,0 (3,1; 5,3)	0,823	4,0 (3,26; 5,0)	3,2 (2,9; 3,5)	0,002
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам Neutrophil to lymphocyte ratio	2,3 (1,7; 2,9)	2,3 (1,7; 3,0)	0,817	2,27 (1,7; 2,9)	1,7 (1,2; 2,2)	0,001

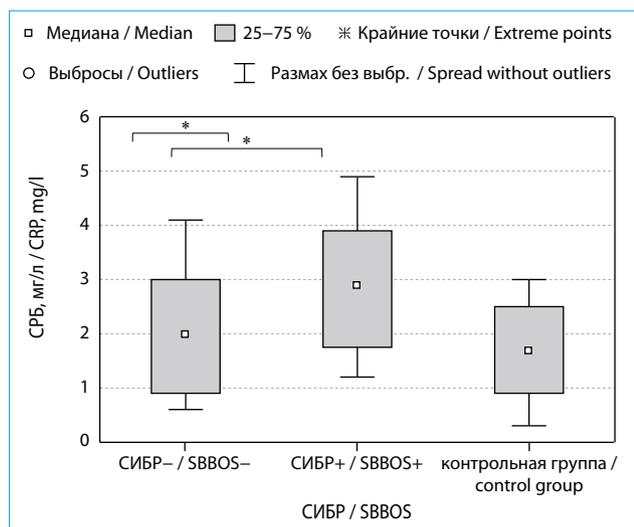


Рис. 3. Диаграммы размаха для СРБ в группе ХСН-СИБР «-», ХСН-СИБР «+» и контрольной группе. Значимые различия ($p < 0,05$) отмечены знаком *

Fig. 3. CRP box and whisker plots in the CHF-SIBOS «-», CHF-SIBOS «+», and the control group. Significant differences ($p < 0,05$) are marked by asterisks *

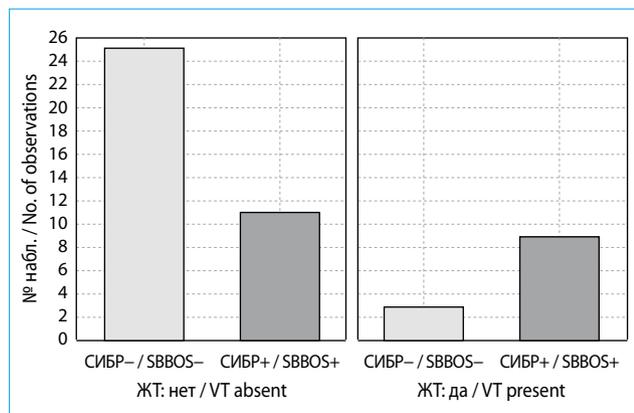


Рис. 4. Категоризированная гистограмма, иллюстрирующая распределение пациентов с положительным и отрицательным тестом на СИБР в зависимости от наличия/отсутствия желудочковой тахикардии

Fig. 4. Categorized histogram illustrating the distribution of patients with positive and negative SIBOS tests depending on the presence/absence of ventricular tachycardia

Нарушения ритма и проводимости сердца и СИБР

Из 60 пациентов с ХСН показания для проведения холтеровского мониторирования ЭКГ были у 48 пациентов (20 пациентов СИБР «+» и 28 пациентов СИБР «-»).

Значимых различий по количеству наджелудочковых ($p = 0,888$) и желудочковых ($p = 0,327$) экстрасистол не выявлено. Значимых различий по наличию пауз ритма более 2000 мс и фибрилляции предсердий также не отмечено.

Среди пациентов с ХСН и положительным тестом на СИБР желудочковая тахикардия (ЖТ) 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 на рисунке 4.

При расчете отношения шансов (отношение шансов развития ЖТ в группе с СИБР к шансам ЖТ в группе ХСН без СИБР) выявлено, что у больных ХСН с СИБР в 6,8 раза выше риск развития ЖТ, чем у пациентов без СИБР (ОШ = 6,818, 95 % ДИ: от 1,542 до 30,153; $p = 0,011$).

При поиске корреляций между желудочковой тахикардией и показателями лабораторный и инструментальных исследований, а также функциональными показателями пациентов получены следующие данные:

- у пациентов с ХСН существует прямая средняя по силе корреляционная связь с NT-proBNP ($R = 0,361$, $p = 0,012$) и уровнем СРБ ($R = 0,536$, $p = 0,001$);

- у пациентов с СИБР корреляция между ЖТ и NT-proBNP была слабой и незначимой ($R = 0,148$, $p = 0,533$), в то время как у пациентов без СИБР между этими показателями выявлена связь средней силы ($R = 0,500$, $p = 0,007$);

- обратная зависимость наблюдалась при оценке корреляции СРБ и ЖТ в группах СИБР «+» и СИБР «-»: 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 незначимой ($R = 0,331$, $p = 0,194$).

На рисунке 5 представлены диаграммы размаха значений СРБ и NT-proBNP в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой тахикардии по данным ХМ ЭКГ у пациентов с ХСН и у пациентов ХСН с СИБР.

Обсуждение

Распространенность избыточного бактериального роста в тонкой кишке среди пациентов с ХСН в российской популяции (42 %) была сопоставима с данными, полученными в более раннем исследовании А. Mollag и соавт., в котором СИБР при ХСН по результатам теста с лактулозой был выявлен у 38,2 % пациентов [7]. В нашем исследовании также не получено значимых различий между группами СИБР «+» и СИБР «-» по основным лабораторным показателям, данным эхокардиографического исследования, функциональному классу ХСН. Однако в проведенном нами исследовании у пациентов с СИБР отмечены более высокие значения С-реактивного белка (СРБ).

В эксперименте, проведенном М. Cevikel и соавт. на животной модели с кишечной непроходимостью, уровень СРБ в крови коррелирует с выраженностью бактериальной транслокации.

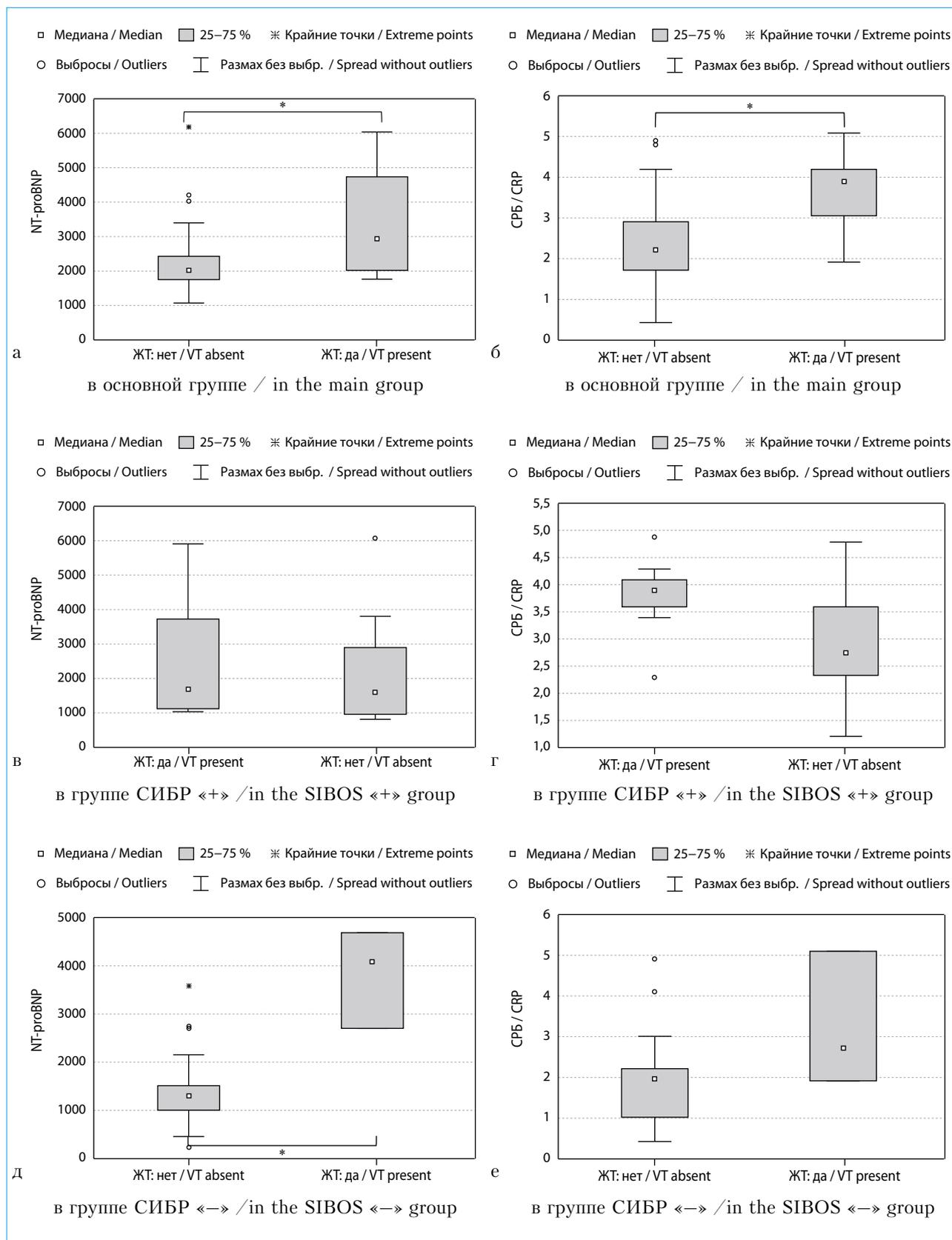


Рис. 5. Диаграммы размаха NT-proBNP и СРБ в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой тахикардии. Значимые различия отмечены знаком *

Fig. 5. NT-proBNP and CRP/CRP box and whisker plots depending on the presence/absence of ventricular tachycardia. Significant differences are marked by asterisks *

У исследуемых крыс повышение содержания бактерий в мезентериальных лимфатических узлах и печени сочеталось с возрастанием уровня СРБ в крови ($p < 0,01$). В группе с кишечной непроходимостью отмечалась более выраженная воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки кишки ($p < 0,01$) и чаще встречались положительные посевы крови ($p < 0,005$) [11]. В нашем исследовании СРБ можно также рассматривать как критерий выраженности бактериальной транслокации, усиление которой при ХСН отмечено в ряде исследований [12, 13].

Положительный водородный дыхательный тест с лактулозой при ХСН был ассоциирован с более высоким риском отдаленных осложнений ХСН [7]. Развитие тяжелых нарушений ритма может служить одним из механизмов, определяющих неблагоприятный прогноз при ХСН.

Патогенез развития желудочковой тахикардии при СИБР требует уточнения. Учитывая, что нарушения ритма при СИБР больше коррелируют с воспалительным маркером, чем с уровнем NT-proBNP, вероятно, именно бактериальная транслокация и системное воспаление служат факторами, повышающими риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма (желудочковой тахикардии) при СИБР у больных ХСН.

Воспалительные цитокины (например, интерлейкин (ИЛ)-1 β [14, 15], ИЛ-10 [16], ИЛ-18 [17–20]) участвуют в развитии воспалительных изменений в миокарде.

Системное воспаление ассоциировано с развитием острых и хронических ишемических состояний в миокарде [21–23], которые потенцируют развитие аритмий. В литературе описана роль цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (ФНО)- α [24], ИЛ-2 [25–27], ИЛ-8 [28–30], в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда.

Кроме того, на фоне тяжелого системного воспаления развивается дисфункция миокарда, обусловленная усилением оксидативного стресса, нарушением синтеза оксида азота с развитием ангиопатии и склонности к спазму коронарных артерий, которая является триггером аритмогенеза [31–33].

Показатели системного воспаления также коррелируют с развитием фиброзных изменений в сердечной мышце и проводящей системе. Ряд исследований указывает на участие повышенной экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в развитии фиброза сердца [34, 35]. Повышенный уровень ИЛ-4 ассоциирован с фиброзом при сердечной недостаточности [36, 37].

У пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором по поводу желудочковых аритмий в плазме были значительно повышены уровни ИЛ-6 [38]. В другом исследовании у малосимптомных пациентов с ХСН и ИКД не найдено значимой корреляции между желудочковыми аритмиями и циркулирующими уровнями ФНО- α , ИЛ-6, СРБ [39]. Уровень ИЛ-6 и СРБ также не был

ассоциирован с идиопатическими желудочковыми или наджелудочковыми нарушениями ритма у детей [40]. Вероятно, пациенты со структурными нарушениями сердца более чувствительны к развитию аритмии на фоне системного воспаления.

Аритмогенное действие цитокинов, в том числе ФНО- α , на клеточном уровне сопряжено с рядом электрофизиологических нарушений, включая гиперактивацию натриевых каналов и нарушение выхода из клетки кальция. Эти изменения обуславливают пролонгирование потенциала действия, повышением автоматизма кардиомиоцитов и повторный вход возбуждения (механизм re-entry) [41]. В условиях эндотоксинемии отмечено существенное снижение тока кальция по каналам L-типа на животных моделях за счет прямого действия липополисахарида бактериальной стенки и посредством воздействия на toll-подобный рецептор 4-го типа с последующим высвобождением цитокинов [32, 42, 43].

Таким образом, механизм развития желудочковой тахикардии при синдроме избыточного бактериального роста можно представить следующим образом: повышение проницаемости сосудистой стенки с усилением бактериальной транслокации и системного воспаления вызывает изменения в миокарде и проводящей системе сердца (фиброз, воспалительные изменения миокарда, атеросклероз коронарных артерий, коронарит и ангиопатия с явлениями ишемии миокарда), на фоне чего в миокарде нарушаются процессы де- и реполяризации, что является основой для развития нарушений ритма. Также возможно прямое воздействие ЛПС на ионные каналы.

Ограничением данного исследования является небольшой размер выборки. В нашем исследовании не изучены эффекты устранения СИБР (например, путем селективной деконтаминации ЖКТ) на желудочковую тахикардию при ХСН и СИБР. Однако такой механизм воздействия на нарушения ритма, сочетающиеся с высоким уровнем системного воспаления, на наш взгляд, является перспективным и требует дальнейшего исследования.

Заключение

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке при ХСН не влияет на функциональный класс, показатели клинического и биохимического анализа крови, данные эхокардиографического исследования, но ассоциирован с усилением воспалительных процессов, характеризующихся повышением уровня С-реактивного белка (СРБ). СРБ при ХСН коррелирует с функциональными показателями пациентов (баллы по ШОКС, функциональный класс ХСН), уровнем NT-proBNP. Развитие ЖТ у пациентов с СИБР в большей степени ассоциировано с системным воспалением, чем с тяжестью ХСН, характеризующейся высокими цифрами NT-proBNP, в то время как при отсут-

ствии избыточного бактериального роста отмечено обратное. Наличие СИБР повышает риски возникновения ЖТ у пациентов с ХСН (ОШ = 6,818, 95 % ДИ: от 1,542 до 30,153; $p = 0,011$). Таким

образом, СИБР можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития желудочковой тахикардии и неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

Литература / References

1. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., Mende D. R., Li J., Xu J., Li S., Li D., Cao J., Wang B., Liang H., Zheng H., Xie Y., Tap J., Lepage P., Bertalan M., Batto J. M., Hansen T., Le Paslier D., Linneberg A., Nielsen H. B., Pelletier E., Renault P. A human gut microbial gene catalogue. *Nature*. 2010;464:59–65.
2. Turnbaugh P.J., Quince C., Faith J.J., Mchardy A.C., Yatsunenko T., Niazi F., Affourtit J., Egholm M., Henriksat B., Knight R., Gordon J.I. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(16):7503–8.
3. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., Gordon J.I., Relman D.A., Fraser-Liggett C.M., Nelson K.E. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–9.
4. Issacs P. E., Kim Y.S. Blind loop syndrome and small bowel bacterial contamination. *Clin Gastroenterol*. 1983;12:395–414.
5. Andrew C. Dukowicz, Brian E. Lacy, Gary M. Levine. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Comprehensive Review. *Gastroenterology & Hepatology*. 2007;3(2):112–20.
6. Lauritano E.C., Valenza V., Sparano L., Scarpellini E., Gabrielli M., Cazzato A., Ferraro P.M., Gasbarrini A. Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(9):1131–2.
7. Mollar A., Villanueva M. P., Nunez E., Carratala A., Mora F., Bayes-Genis A., Minguez M., Marrachelli V. G., Monleon D., Navarro D., Sanchis J., Nunez J. Hydrogen- and Methane-Based Breath Testing and Outcomes in Patients with Heart Failure. *J Card Fail*. 2018; [Epub ahead of print]
8. Çakıcı M., Çetin M., Dogan A., Oylumlu M., Aktürk E., Polat M., Suner A., Abuş S. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor functional capacity in patients with heart failure. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2014;42(7):612–20.
9. Wang X., Fan X., Ji S., Ma A., Wang T. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2018;485:44–9. doi: 10.1016/j.cca.2018.06.021
10. Bures J., Cyrany J., Kohoutov D., Forstl M., Rejchrt S., Kvetina J., Vorisek V., Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2978–90.
11. Cevikel M. H., Ozgun H., Boylu S., Demirkiran A. E., Aydın N., Sari C., Erkuş M. C-reactive protein may be a marker of bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *ANZ Journal of Surgery*. 2004;74(10):900–4.
12. Niebauer J., Volk H.D., Kemp M., Dominguez M., Schumann R.R., Rauchhaus M., Poole-Wilson P.A., Coats A.J., Anker S.D. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353:1838–42.
13. Sandek A., Bjarnason I., Volk H. D., Crane R., Meddings J. B., Niebauer J., Kalra P. R., Buhner S., Herrmann R., Springer J., Doehmer W., Von Haehling S., Anker S.D., Rauchhaus M. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2010;57(1):80–5.
14. Matsumori A., Yamada T., Suzuki H., Matoba Y., Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1994;72(6):561–6.
15. Satoh M., Tamura G., Segawa I., Tashiro A., Hiramori K., Satodate R. Expression of cytokine genes and presence of enteroviral genomic RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Virchows Arch*. 1996;427(5):503–9.
16. Izumi T., Nishii M. Diagnostic and prognostic biomarkers in acute myocarditis. *Interleukin-10*. *Herz*. 2012;37(6):627–31.
17. Kanda T., Tanaka T., Sekiguchi K., Seta Y., Kurimoto M., Wilson McManus J. E., Nagai R., Yang D., McManus B. M., Kobayashi I. Effect of interleukin-18 on viral myocarditis: enhancement of interferon- gamma and natural killer cell activity. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32(12):2163–71.
18. Yoshida A., Kand T., Tanaka T., Yokoyama T., Kurimoto M., Tamura J., Kobayashi I. Interleukin-18 reduces expression of cardiac tumor necrosis factor-alpha and atrial natriuretic peptide in a murine model of viral myocarditis. *Life Sci*. 2002;70(11):1225–34.
19. Glück B., Schmidtke M., Merkle I., Stelzner A., Gemsa D. Persistent expression of cytokines in the chronic stage of CVB3-induced myocarditis in NMRI mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(9):1615–26.
20. Fairweather D., Yusung S., Frisancho S., Barrett M., Gatewood S., Steele R., Rose N.R. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication. *J Immunol*. 2003;170(9):4731–7.
21. Dong M., Liu T., Li G. Association between acute infections and risk of acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2011;147(3):479–82.
22. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(10):601–10.
23. Yalta K., Sivri N., Yetkin E. Acute coronary syndromes in the setting of acute infections: is there an overdiagnosis with overtreatment? *Int J Cardiol*. 2011;149(3):383.
24. Monden Y., Kubota T., Inoue T., Tsutsumi T., Kawano S., Ide T., Tsutsui H., Sunagawa K. Tumor necrosis factor-alpha is toxic via receptor 1 and protective via receptor 2 in a murine model of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H743–53.
25. Kragel A.H., Travis W.D., Steis R.G., Rosenberg S.A., Roberts W.C. Myocarditis or acute myocardial infarction associated with interleukin-2 therapy for cancer. *Cancer*. 1990;66(7):1513–6.
26. Eisner R. M., Husain A., Clark J.I. Case report and brief review: IL-2-induced myocarditis. *Cancer Investig*. 2004;22(3):401–4.
27. Yan W., Song Y., Zhou L., Jiang J., Yang F., Duan Q., Che L., Shen Y., Song H., Wang L. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Int J Med Sci*. 2017;14(2):181–90.
28. Abe Y., Kawakami M., Kuroki M., Yamamoto T., Fujii M., Kobayashi H., Yaginuma T., Kashii A., Saito M., Matsushima K. Transient rise in serum interleukin-8 concentration during acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1993;70(2):132–4.
29. Dybdahl B., Slordahl S. A., Waage A., Kierulf P., Espevik T., Sundan A. Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction. *Heart*. 2005;91(3):299–304.
30. Kukielka G.L., Smith C.W., LaRosa G.J. et al. Interleukin-8 gene induction in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo. *J Clin Invest*. 1995;95(1):89–103.
31. Ruiz-Baile'n M., Romero-Bermejo F. J., Rucabado-Aguilar L., Pearez-Valenzuela J., Ferrezuelo-Mata A., Ramirez-

- Sánchez M., Ramos Cuadra, J. A., Martínez Ramírez M.J.* Myocardial dysfunction in the critically ill patient: is it really reversible? *Int J Cardiol.* 2010;145(3):615–6.
32. *Okazaki R., Iwasaki Y. K., Miyauchi Y., Hirayama Y., Kobayashi Y., Katoh T., Mizuno K., Sekiguchi A., Yamashita T.* Lipopolysaccharide induces atrial arrhythmogenesis via down-regulation of L-type Ca²⁺-channel genes in rats. *Int Heart J.* 2009;50(3):353–63.
33. *Court O., Kumar A., Parrillo J. E., Kumar A.* Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002; 6(6):500–8.
34. *Khalil H., Kanisicak O., Prasad V., Correll R. N., Fu X., Schips T., Vagnozzi R. J., Liu R., Huynh T., Lee S. J., Karch J., Molkentin J.D.* Fibroblast-specific TGF- β -Smad2/3 signaling underlies cardiac fibrosis. *J Clin Invest.* 2017;127(10):3770–83.
35. *Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H.* Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta1. *Mol Genet Metab.* 2000;71(1–2):418–35.
36. *Roselló-Lletí E., Rivera M., Bertomeu V., Cortés R., Jordán A., González-Molina A.* Interleukin-4 and cardiac fibrosis in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(7):777–80.
37. *Peng H., Sarwar Z., Yang X.P., Peterson E.L., Xu J., Janic B., Rhaleb N., Carretero O.A., Rhaleb N.E.* Pro-fibrotic role for interleukin-4 in cardiac remodeling and dysfunction. *Hypertension.* 2015;66(3):582–9.
38. *Streitner F., Kuschyk J., Veltmann C., Brueckmann M., Streitner I., Brade J., Neumaier M., Bertsch T., Schumacher B., Borggreffe M., Wolpert C.* Prospective study of interleukin-6 and the risk of malignant ventricular tachyarrhythmia in ICD-recipients—a pilot study. *Cytokine.* 2007;40(1):30–4.
39. *Konstantino Y, Kusniec J, Reshef T., David-Zadeh O., Mazur A., Strasberg B., Battler A., Haim M.* Inflammatory biomarkers are not predictive of intermediate-term risk of ventricular tachyarrhythmias in stable CHF patients. *Clin Cardiol.* 2007; 30(8):408–13.
40. *Szydłowski L., Skierska A., Markiewicz-Loskot G., Mazurek B., Morka A., Undas A.* The role of Interleukin-6, its -174 G>C polymorphism and C-reactive protein in idiopathic cardiac arrhythmias in children. *Adv Med Sci.* 2013;58(2):320–5.
41. *Xiao H., Liao Y. H., Chen Z. J.* Tumor necrosis factor-alpha: a new mechanism of ischemic ventricular fibrillation? *Chin Med J.* 2008;121(18):1848–1851.
42. *Zhong J., Hwang T.C., Adams H.R., Rubin L.J.* Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. *Am J Physiol.* 1997;273(5 Pt 2):H2312–24.
43. *Lew W.Y., Yasuda S., Yuan T., Hammond H.K.* Endotoxin-induced cardiac depression is associated with decreased cardiac dihydropyridine receptors in rabbits. *J Mol Cell Cardiol.* 1996;28(6):1367–71.

Сведения об авторах

Фадеева Мария Владимировна* — врач кардиологического отделения клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: maria.fad@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Схиртладзе Манана Ревазовна — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Maria V. Fadeeva* — Physician, Cardiology Department, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Post-graduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maria.fad@yandex.ru; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Manana R. Skhirtladze — Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology Department, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of Department, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Principal gastroenterologist.

Поступила: 30.04.2019 Принята после доработки: 13.05.2019 Опубликовано: 30.06.2019
Submitted: 30.04.2019 Revised:13.05.2019 Published: 30.06.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author