

А.А. Власов¹, С.П. Саликова¹, В.Б. Гриневиц¹,
Г.А. Осипов², О.В. Быстрова², В.П. Шалупкина¹, Н.В. Головкин³



Взаимосвязь микробной эндотоксинемии и функционального статуса стационарных пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Международный аналитический центр, Москва

³Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург

Резюме. Известно, что липополисахарид грамотрицательных бактерий ассоциирован с более тяжелым течением и ухудшением прогноза больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Однако его происхождение и связь с тяжестью состояния пациентов остаются неясными. Рассматривается взаимосвязь микробной эндотоксинемии с параметрами функционального статуса пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации. Установлено, что у 90% пациентов суммарный уровень эндотоксина в крови находится в пределах нормальных значений и составляет $0,27 \pm 0,026$ нмоль/мл. Основными источниками эндотоксинемии являются *Prevotella* spp., *Kingella* spp., *Helicobacter pylori*. В крови больных определяются также компоненты эндотоксина *Fusobacterium* spp./*Haemophilus* spp., *Campylobacter mucosalis*, *Alcaligenes* spp., *Acinetobacter* spp., *Flavobacterium* spp. Выявлены достоверные корреляционные связи средней силы между численностью в тощей кишке пациентов *Prevotella* spp., *Kingella* spp., степенью эндотоксинемии и показателями функционального статуса: количеством баллов по шкале оценки клинического состояния и дистанцией пробы с 6-минутной ходьбой. Определено умеренное повышение аспаратаминотрансферазы, которое положительно коррелирует с уровнем микробных маркеров в крови больных. Для более точного понимания роли эндотоксина в развитии хронической сердечной недостаточности необходимо дальнейшее накопление фактов. Использование методов родоспецифической индикации, возможно, поможет объяснить разнообразие биологических эффектов эндотоксина.

Ключевые слова: липополисахарид грамотрицательных бактерий, эндотоксин, хроническая сердечная недостаточность, масс-спектрометрия микробных маркеров, кишечная флора, *Prevotella* spp., *Kingella* spp., *Helicobacter pylori*.

Введение. Имеются данные о прямой зависимости между уровнем эндотоксина и тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3, 16]. В исследованиях И.А. Аниховской и др. [1], N. Ebner et al. [15] было показано значение кишечного эндотоксина как предиктора смерти у пациентов, страдающих ХСН. Нарушения микроциркуляции и венозный застой в кишечнике, характерные для клинически выраженной ХСН, описаны в качестве факторов, приводящих к эндотоксинемии и прогрессированию хронического системного воспаления (СВ). Однако работы, касающиеся изучения проблемы патогенетической взаимосвязи микробной эндотоксинемии и ХСН, немногочисленны и противоречивы.

Выявлена взаимосвязь количества эндотоксина в крови и условно-патогенной флоры в кишечнике с выраженностью СВ и тяжестью состояния больных. Кишечное происхождение эндотоксина при ХСН подтверждено многими работами [3, 4, 6]. Описано повышение проницаемости кишечного барьера, коррелирующее с давлением в правом предсердии [17] и выраженностью застойных явлений, которые могут усугубляться NO-опосредованным релаксирующим действием эндотоксина на гладкомышечные клетки брыжеечных лимфатических сосудов [7].

В то же время интерпретация и анализ имеющихся фактов по этой проблеме не могут быть однозначными ввиду отсутствия общепринятого значения «нормы» для эндотоксина, а также единых методических подходов к его определению в крови как здоровых, так и больных людей разного пола и возраста. В большинстве посвященных изучению роли кишечного дисбиоза и эндотоксинемии в развитии ХСН исследований для определения уровня эндотоксина использовалась ЛАЛ-проба, основанная на коагуляции белков лизата амебоцитов мечехвоста в присутствии липополисахарида. Влиять на результаты реакции, вызывая похожий эффект или препятствуя ему, способен целый ряд биологических субстанций. Среди них факторы системы гемостаза, о нарушениях которых при ХСН хорошо известно. Кроме того, структура и активность липополисахарида разных бактерий может отличаться, что не учитывается в ЛАЛ-пробе [12].

Единичные исследования свидетельствуют о возможности сравнения уровней эндотоксина, определенных разными методами. Так, J.P. Barros et al. [14] установили корреляцию показателей, полученных с помощью ЛАЛ-пробы и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием в условиях экспериментальной эндотоксинемии и при развитии сепсиса у пациентов.

Авторы делают допущение о содержании в структуре эндотоксина всех граммотрицательных микроорганизмов 3-гидрокси-миристиновой кислоты.

Цель исследования. Определить генез и степень выраженности эндотоксинемии, установить ее взаимосвязь с параметрами функционального статуса пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации (ХСНД).

Материал и методы. Обследовано 20 стационарных пациентов, страдающих ХСНД ишемического генеза. Критерием включения явилось наличие у наблюдаемых объективных признаков задержки жидкости. В исследование не включались пациенты старше 75 лет, больные сахарным диабетом, острыми заболеваниями и обострением хронической внекардиальной патологии, злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной и печеночной недостаточностью, острым коронарным синдромом и нарушением мозгового кровообращения в последние 6 месяцев. Пациентам в первые 3 дня от момента поступления в стационар проводилось полное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Функциональный класс (ФК) ХСН определялся с учетом данных, полученных при использовании шкалы оценки клинического состояния больного (ШОКС), а также пробы с 6-минутной ходьбой (ПШХ). Всем пациентам назначалась стандартная терапия ХСН согласно рекомендациям профессионального сообщества [8].

Количество граммотрицательных бактерий в пристеночном слое тонкой кишки рассчитывали по уровню специфических жирных кислот в крови, используя масс-спектрометрию микробных маркеров (МСММ) [9]. На основании содержания гидроксикислот в крови вычисляли количество эндотоксина бактерий каждого рода, затем суммировали и получали значение циркулирующего в крови эндотоксина [11]. Результаты представляли в виде среднего значения (M) ± стандартная ошибка (s).

Полученные данные обработаны с помощью про-

граммы Microsoft Office Excel, Statistica for Windows 7.0. Взаимосвязи между параметрами определяли при помощи корреляционного анализа по величине коэффициента корреляции (r). Значения считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследуемых составил $61 \pm 1,7$ год. Среди пациентов преобладали мужчины с тяжелой ХСН. Более чем в половине случаев декомпенсация ХСН наступила на фоне плохо контролируемой тахисистолической формы фибрилляции предсердий (ФП). У всех пациентов отмечалось снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), высокое давление в легочной артерии, признаки дезадаптивного ремоделирования ЛЖ, причем у 85% больных наблюдалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Суммарный уровень эндотоксина в крови превысил нормативные показатели (норма до 0,5 нмоль/мл) лишь у 2 пациентов с максимальным значением 0,56 нмоль/мл (табл. 1).

В крови пациентов определялись родоспецифические гидроксикислоты – компоненты эндотоксина условно-патогенных микроорганизмов. Так микробные маркеры (ММ) *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.* идентифицировались у 30% пациентов, *Acinetobacter spp.* и *Flavobacterium spp.* – у 10%. У 90% пациентов обнаруживались ММ *Kingella spp.*, при этом в 70% случаев их уровень превышал норму. Маркер *Helicobacter pylori* выявлялся у 95% пациентов, при этом лишь в 5% случаев отмечалось превышение его нормы. ММ *Prevotella spp.* фиксировались у всех пациентов, страдающих ХСНД, при этом их уровень ни в одном случае не превышал нормативный. Также уровень нормы не был превышен ни у одного пациента по маркерам *Alcaligenes spp.*, *Campylobacter mucosalis*, притом что они определялись у 15 и 30% пациентов соответственно. В исследуемых образцах крови ММ *Porphyromonas spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Enterobacteriaceae spp.* обнаружено не было (табл. 2).

Основными источниками эндотоксинемии в ис-

Таблица 1

Исходные показатели обследованных пациентов

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Возраст, лет	$61 \pm 1,7$	ШОКС, баллов	$9,85 \pm 2,3$
Мужчин/женщин	17/3	ПШХ, м	282 ± 125
ИМТ, кг/м ²	$28 \pm 1,2$	Синусовый ритм / ФП, %	40 / 60
Эндотоксин, нмоль/мл	$0,27 \pm 0,026$	ФВ ЛЖ (Simpson), %	$31,9 \pm 2,3$
II ФК, %	5	СДЛА, мм рт. ст.	58 ± 12
III ФК, %	50	Концентрическое ремоделирование ЛЖ, %	5
IV ФК, %	45	Концентрическая гипертрофия ЛЖ, %	10
ХСН IIa стадии, %	5	Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, %	85
ХСН IIб стадии, %	80	АСТ, Ед/л	$69,4 \pm 157$
ХСН III стадии, %	15	АЛТ, Ед/л	$39,7 \pm 54$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, СДЛА – среднее давление в легочной артерии; АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

следуемой выборке явились *Prevotella spp.*, *Kingella spp.*, *Helicobacter pylori* (рис. 1).

Похожие данные получили И.А. Аниховская с соавт. [1], которые в качестве источника эндотоксинемии у больных после инфаркта миокарда отмечали верифицированные серологически *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *E. Coli*. Данные классических бактериологических методов также свидетельствуют об увеличении в кале и биоптатах толстой кишки при ХСН грамотрицательных микроорганизмов: энтеробактерий (*E. cloacae*), клебсиелл (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*), эшерихий (*E. coli (lac+/hem-)*, *E. coli (lac-/hem-)*, *E. coli(lac-/hem+)*), *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas spp.*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica* [3, 6, 17].

Различия в микроэкологии, выявленные, с одной стороны, при изучении кала и биоптатов кишки классическими бактериологическими и молекулярно-генетическими методами, с другой стороны, при серологическом и масс-спектрометрическом исследовании крови, отражают, на наш взгляд, лишь разные методологические подходы к ее оценке, что диктует необходимость накопления масс-спектрометрических данных. Тенденция к активации пула грамотрицательных микробов в кишечнике у больных ХСН прослеживается во всех работах.

Для оценки линейной связи численности основных грамотрицательных бактерий и уровня эндотоксина с клиническими показателями пациентов проведен многофакторный корреляционный анализ. Выявлены достоверные связи средней силы между численностью *Prevotella spp.*, *Kingella spp.*, уровнем эндотоксина и показателями функционального статуса: ШОКС и дистанцией ПШХ (табл. 3).

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем эндотоксина и оценкой по ШОКС ($r=0,52$; $p<0,05$) и обратная – между уровнем эндотоксина и дистанцией ПШХ ($r= -0,47$; $p<0,05$), рисунок 2.

Несмотря на отсутствие в анамнезе обследуемых пациентов заболеваний печени, у 40% из них на фоне декомпенсации ХСН имело место умеренное повышение АСТ (см. табл. 1), которое коррелировало с уровнем ММ (см. табл. 3).

Наши результаты, касающиеся изучения связи тяжести ХСН со степенью эндотоксинемии, в большинстве своем согласуются с данными других авторов. Так, Е.Н. Егорова с соавт. [7] выявили прямые корреляционные связи уровня эндотоксина, определенного хромогенной LAL-пробой, и маркеров СВ со стадией ХСН. При этом уровень эндотоксина, как и в нашем случае, не выходил за пределы референтных значений. Похожие факты были получены Г.П. Арутюновым и др. [3], установившими повы-

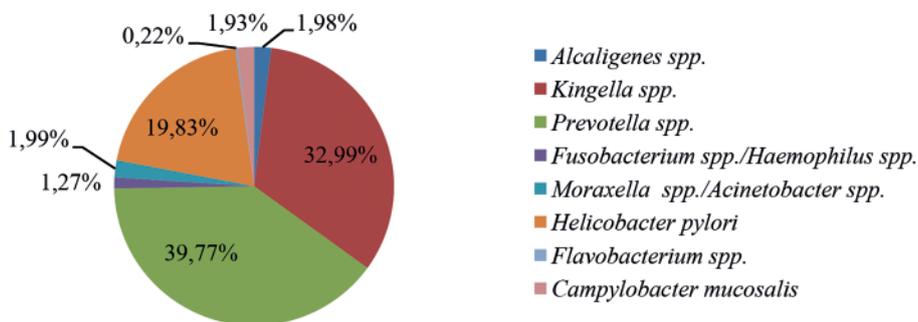


Рис. 1. Вклад грамотрицательных бактерий пристеночного слоя тощей кишки в суммарное количество циркулирующего в крови эндотоксина

Таблица 2

Бактерии продуцирующие эндотоксин

Микроорганизм	Маркер, кислота	Норма	M±s*	Доля лиц, %
<i>Alcaligenes spp.</i>	2-гидроксн-тетра-декановая	48	1,12±2,8	15
<i>Kingella spp.</i>	косвенно по 7-тетрадеценовой	10	19±24	90
<i>Prevotella spp.</i>	3-гидроксн-пальмитиновая	38	23±5,7	100
<i>Fusobacterium/Haemophilus spp.</i>	3-гидроксн-миристиновая	0	0,72±1,4	30
<i>Moraxella / Acinetobacter spp.</i>	3-гидроксн-лауриновая	0	1,13±3,6	10
<i>Helicobacter pylori</i>	3-гидроксн-стеариновая	14	11,2±9,7	95
<i>Flavobacterium spp.</i>	2-гидроксн-изо-пентадекановая, гидроксн-изо-гептадекановая	0	0,13±0,4	10
<i>Campylobacter mucosalis</i>	косвенно по изо-гептадеценковой	99	1,1±2,6	30

Примечание: * – расчетная величина микроорганизма в пристеночном слое тощей кишки, количество клеток 10⁵/грамм кишечного содержимого.

Взаимосвязь численности основных грамотрицательных бактерий и уровня эндотоксина с клиническими показателями пациентов

Показатель	ПШХ	р	ШОКС	р	АСТ	р
<i>Prevotella spp.</i>	$r = -0,49$	$p < 0,05$	$r = 0,47$	$p < 0,05$	$r = 0,4$	$p > 0,05$
<i>Helicobacter pylori</i>	$r = -0,29$	$p > 0,05$	$r = 0,39$	$p > 0,05$	$r = 0,5$	$p < 0,05$
<i>Kingella spp.</i>	$r = -0,49$	$p < 0,05$	$r = 0,51$	$p < 0,05$	$r = 0,87$	$p < 0,001$
Эндотоксин	$r = -0,47$	$p < 0,05$	$r = 0,52$	$p < 0,05$	$r = 0,5$	$p < 0,05$

шение эндотоксина у пациентов с более тяжелыми симптомами ХСН по сравнению с пациентами I–II ФК. Пациенты в исследовании Г.П. Арутюнова с III–IV ФК были сопоставимы с наблюдаемыми нами по возрасту, полу, ФК, ФВ ЛЖ, СДЛА, о большей тяжести их клинического состояния свидетельствовала худшая оценка по ШОКС ($15,7 \pm 0,5$ балла), меньшая дистанция ПШХ ($85,5 \pm 4,03$ м). При этом абсолютные величины эндотоксина даже у этих терминальных больных оставались на верхней границе нормы. В приведенных работах Е.Н. Егоровой и Г.П. Арутюнова пациенты не были разделены по признаку наличия задержки жидкости. Ранее J. Niebauer et al. [16] установили двукратное повышение уровня эндотоксина у пациентов с выраженными явлениями застоя по сравнению со стабильными пациентами, которое после проведения курса диуретической терапии практически полностью нивелировалось. Е.Н. Егорова и др. [6] считают, что уровень эндотоксина, равный $0,51$ EU/ml у больных ХСН в 90% случаев свидетельствует о застойных явлениях в большом круге кровообращения. Эта точка зрения, основанная на обследовании достаточно большой выборки пациентов, имеет право на существование. Однако не менее убедительными выглядят данные И.А. Аниховской и др. [2], которые считают нормальным для практически здоровых ровесников – пациентов опытных групп вышецитированных исследований уровень эндотоксина, равный $0,94$ EU/ml, связывая его повышение с процессами естественного старения. В работах К.И. Теблоева и др. [1, 13] уровень

эндотоксина в группе относительно здоровых людей в возрасте $64 \pm 6,9$ лет составил $0,70 \pm 0,03$ EU/ml, а у пациентов при инфаркте миокарда он возрастал до $2,16 \pm 0,18$ EU/ml, при этом содержание эндотоксина в крови женщин было выше, чем у мужчин. Смертность больных после острого инфаркта миокарда была ассоциирована с более высоким уровнем антител к антигенам молекулы липополисахарида [1].

Неоднозначные данные по содержанию эндотоксина у больных ХСН высоких ФК получены Л.Ф. Панченко и др. [10]. Авторы отмечают значительное повышение концентрации эндотоксина у больных с алкогольной кардиомиопатией (АКМП) в сравнении с пациентами, страдающими ХСН ишемического генеза при сопоставимых показателях их функционального статуса, а также систолической дисфункции и геометрии миокарда ЛЖ. Так, у больных АКМП с ХСН III и IV ФК уровень эндотоксина составил $5,74 \pm 1,7$ и $10,5 \pm 4,2$ EU/ml, а у пациентов с ишемической природой ХСН – $0,58 \pm 0,07$ и $0,76 \pm 0,1$ EU/ml соответственно (LAL-проба). Это связано с увеличением проницаемости слизистой кишечника для эндотоксина и нарушением функции печени на фоне злоупотребления алкоголем, что иллюстрируется более высоким уровнем трансаминаз у пациентов с АКМП. Корреляция уровня АСТ сыворотки с уровнем гидроксикислот в крови исследуемых нами пациентов согласуется с этим фактом и может свидетельствовать о роли застойного повреждения печени при ХСНД. Приведенные значения демонстрируют прямую взаимосвязь ФК и уровня эндотоксина вне зависимости от этиологии ХСН.

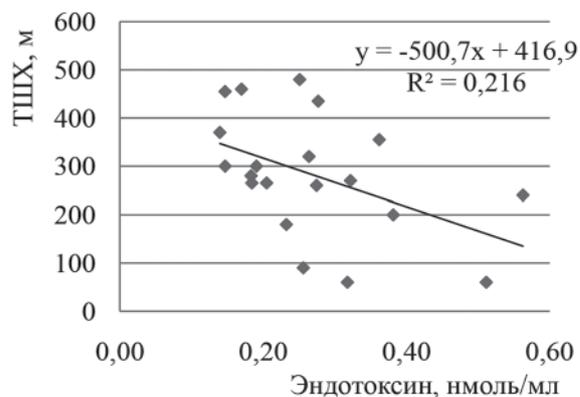
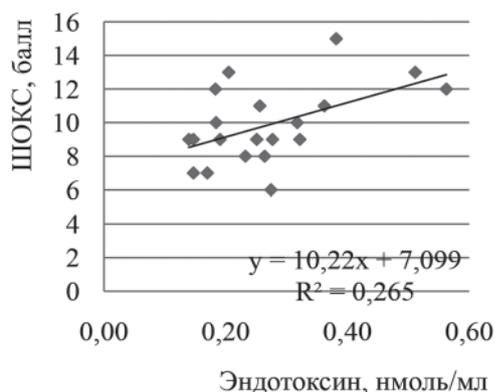


Рис. 2. Взаимосвязь эндотоксинемии с оценкой по ШОКС и дистанцией ПШХ

Заключение. У больных ХСН в стадии декомпенсации в 90% случаев уровень эндотоксина находится в пределах нормальных значений. Установлена взаимосвязь уровня эндотоксина в крови и численности грамотрицательных микроорганизмов в тощей кишке с функциональным статусом пациентов при ХСН в стадии декомпенсации. Основными источниками эндотоксинеми являются *Prevotella spp.*, *Kingella spp.*, *Helicobacter pylori*. Необходимо дальнейшее накопление фактов для более точного понимания роли эндотоксина при сердечной недостаточности. Использование методов родоспецифической индикации, возможно, поможет объяснить разнообразие биологических эффектов эндотоксина.

Литература

1. Аниховская, И.А. Роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе острого инфаркта миокарда / И.А. Аниховская [и др.] // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 3. – С. 129–132.
2. Аниховская, И.А. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении / И.А. Аниховская, И.М. Салахов, М.Ю. Яковлев // Вестн. РАЕН. – 2016. – № 1. – С. 19–24.
3. Арутюнов, Г.П. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности / Г.П. Арутюнов [и др.] // Журн. серд. недостат. – 2005. – № 5. – С. 176–180.
4. Власов, А.А. Динамика эндотоксинеми и микробиологического статуса крыс на фоне применения рифаксимины в условиях экспериментальной сердечной недостаточности / А.А. Власов [и др.] // Мед. академ. журн. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 88–95.
5. Пат. № 2449289 Российская Федерация. Способ определения венозного застоя по большому кругу кровообращения у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Егорова [и др.]; опубл. 27.04.2012, БИ № 12.
6. Егорова, Е.Н. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Егорова [и др.] // Росс. кардиол. журн. – 2012. – № 3. – С. 25–27.
7. Кубышкина, Н.А. Эндотоксин-индуцированные изменения функциональной активности лимфатических сосудов / Н.А. Кубышкина, В.В. Гайворонская, В.Я. Апчел // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2014. – № 3 (47), С. 155–159.
8. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев [и др.] // Журн. серд. недостат. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379–472.
9. Осипов, Г.А. Опыт применения масс-спектрометрии микробных маркеров в лабораторной диагностике / Г.А. Осипов, Н.Н. Зыбина, Г.Г. Родионов // Мед. алфавит. – 2013. – Т.1, № 3. – С. 64–67.
10. Панченко, Л.Ф. Содержание маркеров воспаления и цитокинов в крови больных алкогольной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца на разных стадиях сердечной недостаточности / Л.Ф. Панченко [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 3. – С. 41–48.
11. Платонова, А.Г. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микробных жирных кислот в биологических жидкостях человека и их клиническая значимость / А.Г. Платонова [и др.] // Клин. лаб. диагн. – 2015. – Т. 60, № 12. – С. 46–55.
12. Русанова, Е.В. Роль эндотоксина в развитии гнойно-септических заболеваний и методы его выявления в крови / Е.В. Русанова, А.Г. Ниязатов, И.М. Протас // Альм. клин. мед. – 2013. – № 29. – С. 70–73.
13. Теблов, К.И. Эндотоксинемиа у больных острым неосложненным Q-инфарктом миокарда / Теблов К. И. [и др.] // Мед. вестн. МВД. – 2015. – Т. 75, № 2. – С. 37–41.
14. Barros, J.P. Quantitative lipopolysaccharide analysis using HPLC/MS/MS and its combination with the limulus amoebocyte lysate assay / J.P. Barros [et al.] // J. Lipid. Res. – 2015. – Vol. 56, № 7. – P. 1363–1369.
15. Ebner, N. Lipopolysaccharide responsiveness is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure / N. Ebner [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2015. – № 87. – P. 48–53.
16. Niebauer, J. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study / J. Niebauer [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 9167. – P. 1838–1842.
17. Pasini, E. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure / E. Pasini [et al.] // JACC Heart Fail. – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 220–227.

A.A. Vlasov, S.P. Salikova, V.B. Grinevich, G.A. Osipov, O.V. Bystrova, V.P. Shalupkina, N.V. Golovkin

Relationship between microbial endotoxemia and functional status in hospitalized patients with acute decompensated heart failure

Abstract. Lipopolysaccharide of gram-negative bacteria associated with a more severe course and poor prognosis of patients with chronic heart failure. However, its origin and relation to the functional status of patients remains unclear. Goal. To determine the origin and the severity of endotoxemia, and to establish its correlation with parameters of functional status of patients with acute decompensated heart failure. Materials and methods. Examined 20 in-patients with acute decompensated heart failure with reduced ejection fraction of the left ventricle at the age of $61 \pm 1,7$ years. With the help of the standard tests in the first 3 days of treatment was assessed the functional status of patients, level and origin of endotoxin was determined using the method of mass spectrometry microbial markers. Results. The total level of endotoxin in the blood were $0,27 \pm 0,026$ nmol/ml, exceeding the reference values only 10% of patients. The main sources of endotoxemia in the study sample were *Prevotella spp.*, *Kingella spp.*, *Helicobacter pylori*. Also defined components of endotoxin *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus spp.*, *Campylobacter mucosalis*, *Alcaligenes spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Flavo spp.* The identified significant medium-strength connection between the number of *Prevotella spp.*, *Kingella spp.* level of endotoxin and indicators of functional status: the number of points on the scale of assessment of clinical status and distance test six-minute walk. Revealed a moderate increase in aspartate aminotransferase, also correlated with the level of microbial markers. Conclusion. In patients with acute decompensated heart failure failure in 90% of cases the level of endotoxin is in the range of normal values, thus there is a relationship of the level of endotoxin in the blood and the number of gram-negative microorganisms in the jejunum intestine with functional status of patients. Further accumulation of facts for a more accurate understanding of the role of the er in heart failure. The use of methods modespecific display may help to explain the diversity of biological effects of endotoxin.

Key words: lipopolysaccharide gram-negative bacteria, endotoxin, acute decompensated heart failure, mass-spectrometry of microbial markers, gut microbiota, *Prevotella spp.*, *Kingella spp.*, *Helicobacter pylori*.

Контактный телефон: 8-950-016-09-47; e-mail: vlasovandrej@mail.ru