

# Прогностическая значимость показателя активности эндотоксина у больных сепсисом после операций на сердце и сосудах

М.Г.Плющ, Н.Н.Самсонова, М.В.Абрамян, З.В.Попок, Е.И.Назарова, О.С.Ступченко,  
М.Б.Ярустовский

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва

**Резюме.** Эндотоксин играет одну из ключевых ролей в патогенезе септического процесса. В последние годы при оценке концентрации эндотоксина стал использоваться анализ уровня активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay – EAA), основанный на применении хемилюминесцентного метода.

**Цель исследования** – оценка прогностической значимости данных EAA и эффективности проведения комплексной интенсивной терапии сепсиса у больных после кардиохирургических операций.

**Материалы и методы.** Обследовано 35 пациентов с инфекционно-септическими осложнениями после операций на сердце и сосудах. 21-му больному в комплекс интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений были включены методики LPS-сорбции (по 2 процедуры). Динамику EAA в крови проводили на следующих этапах: до начала, через 24 ч после 1-й процедуры и 24 ч после 2-й процедуры. Исследование EAA (Spectral Diagnostics Inc, Canada) проводилось методом хемилюминесцентной люминесценции.

**Результаты.** 8,6% (1-я группа) пациентов имели низкий EAA – 0,31 (0,28–0,33); 28,5% (2-я группа) – умеренный уровень EAA 0,52 (0,45–0,59); у 62,9% (3-я группа) больных отмечался высокий EAA – 0,79 (0,69–0,85). EAA снижался на 18% после включения в комплекс интенсивной терапии пациентов LPS-сорбции. У пациентов с низким EAA 28-дневная выживаемость составила 100%. Среди пациентов 2 и 3-й групп после проведения LPS-сорбции выживаемость составляла 80 и 27,3% соответственно.

**Заключение.** В работе показано высокое диагностическое и прогностическое значение современной тест-системы для определения EAA, позволяющей на ранних сроках определить показания к проведению этиопатогенетической интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений после кардиохирургических вмешательств и способствующей оценке ее эффективности.

**Ключевые слова:** анализ уровня активности эндотоксина, LPS-сорбция, эффективность лечения.

## Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with sepsis after operations on the heart and vessels

M.G.Plyushch, N.N.Samsonova, M.V.Abramyan, Z.V.Popok, E.I.Nazarova, O.S.Stupchenko,  
M.B.Yarustovsky

A.N.Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences,  
Moscow

**Summary.** Endotoxin plays a key role in the pathogenesis of a septic process. Endotoxin activity assay (EAA) based on the use of a chemiluminescent test has recently come into use to measure endotoxin concentrations.

**Objective:** to assess the prognostic value of EAA data and to evaluate the efficiency of complex intensive therapy for sepsis in patients after cardiac surgery.

**Subjects and methods.** Thirty-five patients with infectious and septic complications after operations on the heart and vessels were examined. LPS adsorption techniques (2 procedures) were incorporated into a complex of intensive therapy for infectious and septic complications in 21 patients. The time course of blood EAA changes were examined at the following time points: before, 24 hours after the first procedure and 24 hours after the second procedure. EAA (Spectral Diagnostics Inc., Canada) was carried out by chemiluminescence.

**Results.** 8,6% of Group 1 patients had a low EAA level [0,31 (range 0,28–0,33)]; 28,5% in Group 2 had a moderate EAA level [0,52 (range 0,45–0,59)]; 62,9% in Group 3 had a high EAA one [0,79 (range 0,69–0,85)]; The EAA level decreased by 18% after LPS adsorption being included into a complex of intensive therapy. In the patients with a low EAA level, 28-day survival was 100%. After LPS sorption, the survival rates were 80 and 27.3% in Groups 2 and 3 patients, respectively.

**Conclusion.** The study has shown the high diagnostic and prognostic value of the current test system for EAA that can define indications for the etiopathogenetic intensive therapy of infectious and septic complications in the early periods after cardiac surgical interventions and contribute to the evaluation of its efficiency.

**Key words:** endotoxin activity assay, LPS adsorption, efficiency of treatment.

Сепсис на протяжении многих лет остается одной из сложных медицинских проблем, являясь причиной высокой летальности, несмотря на достижения в разработке методов диагностики и совершенствование форм лечения [1–5]. По данным J.Hurley более 50% септических состояний вызвано грамотрицательными бактериальными инфекциями, причем летальность этих больных в 2 раза

выше, чем при грамположительных, в силу значительно более патогенного влияния эндотоксина на организм больного [6, 7].

Роль эндотоксина в патогенезе сепсиса общеизвестна [2, 8]. Вступая во взаимодействие с LPS-связывающим белком клеток, он активизирует выброс цитокинов и других биологически активных веществ. Это запускает каскад реакций системного воспалительного ответа, приводя к

нарушению проницаемости мембран с развитием синдрома полиорганной недостаточности и нередко смерти пациента. Безусловно, в этой связи клиницистам требуется точная лабораторная диагностика для своевременного начала патогенетически обоснованной терапии.

Впервые эндотоксин был описан в конце XIX в. R.Pfeiffer и E.Centanni, которые отметили, что после гибели холерного вибриона его токсиче-

ская субстанция вызывает реакцию, подобную живому микроорганизму. Этот «внутренний» токсин был назван эндотоксином, который является постоянным структурным компонентом клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов и его высвобождение происходит при разрушении клеточной оболочки микробной клетки. По структуре это липополисахарид, состоящий из длинной цепи жирной кислоты (липид А), соединенной с сахарной цепью, которая одинакова у всех грамотрицательных бактерий. К сердцевине сахарной цепи прикреплена переменная углеводная цепочка (О-антиген). О-антиген уникален для каждой бактерии и определяет ее серотип [9].

Методы количественного определения уровней эндотоксина в плазме больных сепсисом известны более 40 лет [9, 10] и основаны на применении LAL-теста (Limulus Amebocyte Lysate). Идея использования LAL-теста принадлежит Bang [11], который в 1956 г. отметил, что грамотрицательная инфекция у крабов-меченосцев рода *Limulus polyphemus* приводит к внутрисосудистой коагуляции. В основе LAL-теста лежит реакция взаимодействия эндотоксина и лизата амёбоцитов крови краба рода *Limulus*. В ходе реакции эндотоксин вызывает помутнение лизата и образование геля. Концентрация эндотоксина измеряется в единицах эндотоксина на 1 мл (едЭ/мл). Контролем качества реакции является эндотоксин из *E. coli* штамма 055:B5.

Существует несколько модификаций LAL-теста: качественный гел-тест, количественный гел-тест, кинетический турбидиметрический тест, кинетический хромогенный тест.

Основным предназначением LAL-теста является определение количества эндотоксинов в инъекционных препаратах для человека и животных, LAL-тест также применяется для валидации растворов и сырья, используемых в производстве фармпрепаратов.

В плазме или цельной крови эндотоксин связывается со многими плазменными белками, что требует специальной пробоподготовки при выполнении теста, а также оказывает влияние на результаты анализа. Поэтому исследователями был продолжен поиск новых методов более быстрой и точной диагностики эндотоксемии [12–14].

В последние годы при оценке концентрации эндотоксина стал использоваться анализ уровня активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay – ЕАА) [12, 15–17, 18–22], предложенный компанией Spectral Diagnostics Inc. (Канада).

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что повышение ЕАА *in vitro* соответствует увеличению концентрации LPS в крови. Так, при значении ЕАА до 0,39 концентрация эндотоксина достаточно низкая и составляет около 100 пг/мл, а при увеличении ЕАА до 1,0 концентрация эндотоксина возрастает до 8000 пг/мл [18].

Определение ЕАА способствует раннему выявлению пациентов с высоким риском развития тяжелого сепсиса и септического шока грамотрицательной этиологии, а также дает возможность оценить эффективность проводимой интенсивной терапии. ЕАА менее 0,4 представляет низкий риск развития тяжелого сепсиса и чаще всего исключает наличие грамотрицательной инфекции. ЕАА в пределах 0,4–0,59 является средним и определяет повышенный риск развития тяжелого сепсиса. ЕАА, соответствующий 0,6 и более, является высоким и говорит о высоком риске развития тяжелого сепсиса и септического шока. Эти данные находят отражение и в оценке тяжести состояния пациентов, основанной на интегральной шкале АРАСНЕ II. По данным исследования Marshall и соавт. [18] низкий ЕАА соответствовал летальности 11% и 13,3 балла по шкале АРАСНЕ II, тогда как при среднем и высоком ЕАА летальность составляла уже 13 и 17% соответственно и тяжесть состояния по АРАСНЕ II – 15,3 и 17,6 балла. Проведенное в 2007–2008 гг. D.Klein и соавт. проспективное исследование среди 53 пациентов с септическим шоком выявило летальность 16% при значении ЕАА менее 0,4, и 34% в интервале 0,4–0,59, тогда как при ЕАА более 0,6 летальность возрастала до 50% и выше [16, 17].

В настоящее время в клинической практике принято комплексное лечение сепсиса, включающее гемодинамическую и респираторную поддержку, гормональную и иммунокорректирующую терапию, профилактику тромбозов, защиту желудочно-кишечного тракта, нутритивную поддержку, детоксикационную терапию, одной из форм которой является экстракорпоральная гемокоррекция, основанная на применении селективных сорбентов [5, 23–31].

Лабораторные показатели эндотоксемии совместно с клинической картиной и данными других исследований используют в качестве критериев оценки тяжести сепсиса, прогноза заболевания и эффективности лечения. На сегодняшний день мало исследований, дающих возможность оценить прогностическую значимость ЕАА-теста.

Цель исследования – оценка прогностической значимости показателя активности эндотоксина – ЕАА и эффективности проведения комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений у больных после кардиохирургических операций.

## Материалы и методы

В рамках одноцентрового проспективного исследования нами было обследовано 35 пациентов с инфекционно-септическими осложнениями после операций на сердце и сосудах. Средний возраст исследуемых больных составил 54,4 (43,7–68,9) года.

Среди обследуемых 29 пациентов были оперированы по поводу клапанной патологии сердца, причем 11 из них осуществлена сочетанная операция по реваскуляризации миокарда; 3 больным выполнены операции по изолированной коррекции коронарной патологии; 2 больных оперированы по поводу гипертрофической кардиомиопатии с устранением обструкции выводящего отдела левого желудочка и 1 пациенту с дилатационной кардиомиопатией осуществлена ортотопическая трансплантация сердца.

У всех пациентов в послеоперационном периоде наблюдались инфекционно-септические осложнения с наличием синдрома системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности (недостаточности двух и более органов), положительными результатами бактериологических исследований, повышенным уровнем прокальцитонина (более 2 нг/мл), что указывает на избыточную микробную нагрузку. Ранний послеоперационный период у всех больных осложнился развитием синдрома низкого сердечного выброса (фракция выброса левого желудочка 15–28%), что требовало кардиотонических поддержек двумя или более симпатомиметическими препаратами, в ряде случаев применялась внутриаортальная баллонная контрапульсация. Наличие дыхательной недостаточности с ухудшением газового состава крови требовало проведения пролонгированной вентилиляции легких.

Из всех пациентов 21 больному (13 мужчин и 8 женщин), средний возраст которых составил 55,0 (53,0–61,0) лет, в комплекс интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений были включены методики LPS-сорбции (по 2 процедуры). Гемоперфузия с использованием Alteco-LPS-adsorber (ALTECO Medical AB, Lund, Sweden) проводилась 5 пациентам, а 16 больным применялась сорбционная колонка Toraymyxin – PMX-F (Toray,

Japan). Оба картриджа являются селективными в отношении сорбции эндотоксинов грамотрицательных бактерий: Alteco-LPS-adsorber иммобилизован специальным пептидом HAE27, а Toraymuхin – PMX-F – полимиксином В, способным связывать и адсорбировать эндотоксин. Влияние процедур селективной сорбции на динамику активности эндотоксина в крови проводили на следующих этапах: до начала, через 24 ч после 1-й процедуры и 24 ч после 2-й процедуры.

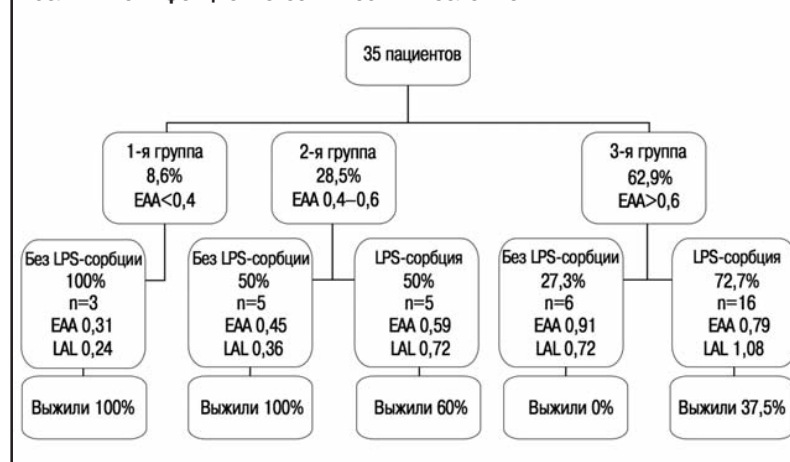
Все пациенты были старше 18 лет, с диагностированным тяжелым сепсисом (SIRS + очаг инфекции + недостаточность двух и более органов), обусловленным грамотрицательной инфекцией. На момент включения в исследование у 100% пациентов ЕАА составлял 0,6 и более, титр по LAL-тесту – 0,72 UE/ml и выше, а показатель прокальцитонина превышал 2 нг/мл. В день начала процедуры производилась смена антибактериальной терапии согласно микробиологическому статусу пациента.

Ряд больных не были включены в исследование по причине либо наличия несанированного очага хирургической инфекции, либо активно продолжающегося кровотечения. Кроме того, из исследования были исключены больные с терминальной сердечной недостаточностью (сердечный индекс менее 2,0 л/мин/м<sup>2</sup> и среднее артериальное давление менее 65 мм рт. ст.; при условии зависимости от высоких доз катехоламинов: адреналин более 0,2 мкг/кг/мин, норадреналин более 0,2 мкг/кг/мин, дофамин более 15 мкг/кг/мин, добутамин более 15 мкг/кг/мин), а также с тяжестью состояния по шкале APACHE II более 32 баллов.

## Методики

В настоящем исследовании применяли методику оценки ЕАА в плазме крови при помощи диагностических наборов, выпускаемых компанией Cambrex (Biowhittaker, USA): LAL-тест, гель-тромб тест. Гель-тромб тест – оригинальный полуквантитативный метод LAL-теста, не требующий применения специального оборудования. Лиофилизированный LAL-реактив растворяют в LAL-воде, а затем добавляют его в пробирки с серийным разведением исследуемого образца (например, плазма крови, моча). Далее пробирки помещают на водяную баню и инкубируют 60 мин при температуре 37°C. Положительной считается реакция, при которой плотный гель на дне пробирки не разрушается при ее переворачивании на 180°, это означает, что

**Рис. 1. Мониторинг концентрации эндотоксина у кардиохирургических больных с инфекционно-септическими осложнениями.**



концентрация эндотоксина в пробе больше или равна чувствительности LAL-реактива. Отрицательной реакцией теста считается отсутствие плотного геля или его разрушение при переворачивании, это означает, что концентрация эндотоксина в данной пробе слегка или значительно ниже чувствительности LAL-реактива.

Исследование ЕАА (Spectral Diagnostics Inc., Canada) проводилось методом хемоллюминальной люминисценции, принцип которого заключается в том, что присутствующий в крови эндотоксин распознается и связывается антиэндотоксиновыми антителами (иммуноглобулины М), после чего доставляется к нейтрофилам через комплексные рецепторы. В присутствии зимозана нейтрофилы подвергаются респираторному взрыву, который сопровождается излучением света. Количество испускаемого света, определяемого на хемоллюминиметре, пропорционально количеству эндотоксина. Чувствительность данного теста при диагностике грамотрицательной инфекции составляет 85,3%, чувствительность – 44,0%.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Для описания и анализа данных применялись методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, минимального и максимального значений.

## Результаты исследования

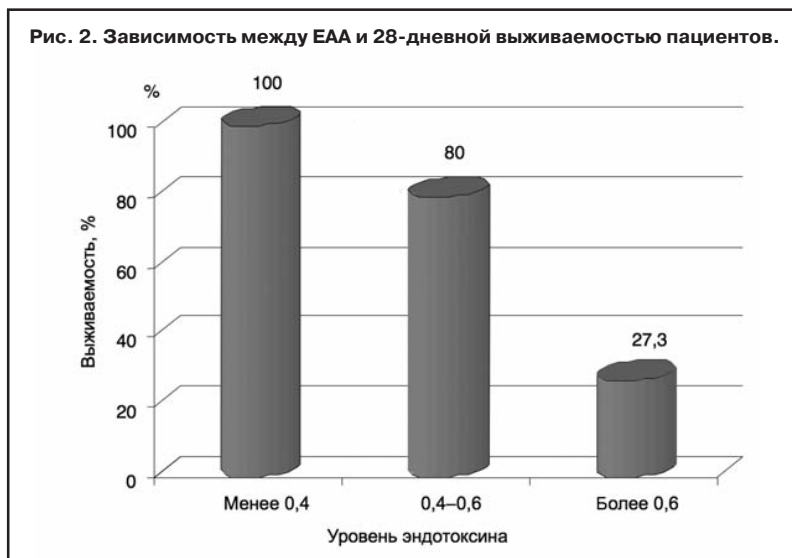
На основании лабораторной оценки эндотоксиновой нагрузки нами были определены группы исследования. Для оценки уровня эндотоксемии и в дальнейшем эффективности проводимого лечения лабораторный мониторинг включал специальные тесты: LAL-тест и ЕАА-

тест. В 1-ю группу вошли пациенты (8,6%), у которых ЕАА был низкий – 0,31 (0,28–0,33); во 2-ю группу включены больные (28,5%) с умеренным ЕАА – 0,52 (0,45–0,59); 3-ю группу составили пациенты (62,9%) с высоким ЕАА 0,79 (0,69–0,85). Средние значения LAL-теста в 1 и 2-й группах находились в пределах нормальных границ – 0,24 (0,18–0,36) едЭ/мл и 0,72 (0,36–0,72) едЭ/мл соответственно; в 3-й группе отмечались высокие концентрации эндотоксина – 0,72 (0,72–1,44) едЭ/мл (рис. 1).

В результате исследования мы придерживались следующих лабораторных критериев включения в комплексную терапию инфекционно-септических осложнений сорбционных методов: ЕАА более 0,6 и значение LAL-теста более 0,72 едЭ/мл [18, 30].

В ходе проведенного исследования у пациентов 1-й группы, несмотря на наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-септического процесса, были выявлены низкие уровни эндотоксиновой нагрузки в крови: ЕАА 0,31 (0,28–0,33) и значение LAL-теста – 0,24 (0,18–0,36) едЭ/мл. В связи с этим им проводилась стандартная консервативная терапия согласно рекомендациям кампании «Переживем сепсис» [32]. Половина пациентов 2-й группы (n=5), у которых ЕАА составлял в среднем 0,45 (0,43–0,47) и значение LAL-теста 0,36 (0,36–0,36) едЭ/мл, также находились на стандартной консервативной терапии без экстракорпорального лечения.

При лечении других 5 пациентов 2-й группы использовались методы селективной LPS-сорбции, показаниями к которым являлись клиническое состояние больного и высокие уровни ЕАА – в среднем 0,59 (0,54–0,59) – и LAL-теста 0,72 (0,72–1,08) едЭ/мл.



Среди пациентов 3-й группы включение в интенсивную терапию процедур селективной LPS-сорбции было у 16 пациентов (72,7%). ЕАА у этих больных составлял 0,79 (0,69–0,85), значение LAL-теста также было высоким – 1,08 (0,72–2,88) едЭ/мл.

Оценку степени тяжести пациентов из 2 и 3-й групп, которым проводились процедуры селективной сорбции, по интегральной шкале APACHE II соответствовала 27 (22,5–33) баллам, а степень органной недостаточности, связанной с сепсисом, по шкале SOFA – 14 (10–15) баллам.

Оставшимся 6 пациентам 3-й группы, несмотря на высокие значения показателей ЕАА и концентрации эндотоксина по LAL-тесту: 0,91 (0,63–1,07) и 0,72 (0,72–1,44) едЭ/мл соответственно, сорбционные процедуры не проводились из-за тяжести клинического состояния. Тяжесть клинического состояния (по APACHE II более 30 баллов) оценивалась как терминальная (сердечный индекс менее 2,0 л/мин/м<sup>2</sup> и среднее артериальное давление менее 65 мм рт. ст; при условии зависимости от высоких доз катехоламинов: адреналин более 0,2 мкг/кг/мин, норадреналин более 0,2 мкг/кг/мин, дофамин более 15 мкг/кг/мин, добутамин более 15 мкг/кг/мин), и эта когорта пациентов подходила под критерии исключения для подключения экстракорпорального лечения.

В итоге процедура LPS-сорбции не выполнялась 14 больным (7 мужчинам и 7 женщинам), средний возраст которых составил 53,3 (49,9–57,1) года. Среди них – пациенты, у которых уровень эндотоксина был менее 0,5 (n=8), а также больные с высоким уровнем эндотоксина, но находящиеся в терминальном состоянии.

Лабораторная оценка эндотоксической нагрузки позволяла нам определить показателя для экстракорпоральной терапии, в частности LPS-сорбции.

В процессе проведения комплексной интенсивной терапии, включающей применение селективных сорбентов, отмечалось достоверное снижение ЕАА и уровня концентрации эндотоксина ( $p < 0,05$ ) после двух сеансов селективной гемоперфузии: до проведения процедуры LPS-сорбции уровень ЕАА – 0,72 (0,61–0,84), через 24 ч после 1-й процедуры – 0,61 (0,46–0,91), через 24 ч после 2-й процедуры – 0,59 (0,45–0,72). Аналогичная динамика сопровождалась в изменении показателя LAL-теста – 1,08 (0,72–2,88) едЭ/мл до начала сорбционной терапии и 0,72 (0,36–1,44) после ее окончания (см. таблицу).

После завершения гемосорбции (после двух процедур) концентрация эндотоксина в крови пациентов была на 18% меньше, чем до начала LPS-сорбции. С положительной динамикой этого показателя коррелировало улучшение клинического состояния и других лабораторных параметров (снижение уровня прокальцитонина и количества лейкоцитов).

Все пациенты в группе с низким ЕАА в крови (1-я группа) и пациенты 2-й группы со средним уровнем концентрации эндотоксина в крови 0,45 (0,43–0,47) были переведены из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в профильные отделения, и 28-дневная выживаемость у них составила 100%.

У больных 2-й группы с ЕАА 0,59 (0,54–0,59), которым была проведена сорбционная терапия, летальность в ОРИТ составила 60%. Общая 28-дневная госпитальная выживаемость во 2-й группе – 80%.

У 16 пациентов 3-й группы, несмотря на применение в комплексе лечения LPS-сорбции, была отмечена высокая летальность в ОРИТ, и показатель 28-дневной выживаемости составил 27,3% (рис. 1, 2).

У остальных пациентов 3-й группы с септическими осложнениями, находившимися в ОРИТ в терминальном состоянии, наблюдались высокие значения ЕАА 0,91 (0,63–1,07) и летальность в ОРИТ составила 100%.

## Обсуждение

При диагностике и лечении инфекционно-септических осложнений в широком спектре лабораторно-диагностических анализов сегодня все большее внимание уделяется точной и своевременной оценке уровня эндотоксемии. На протяжении многих лет определение содержания бактериальных эндотоксинов проводилось на основании данных LAL-теста [33]. В настоящее время канадской компанией Spectral Diagnostics создана новая иммунодиагностическая система для хемолюминесцентного определения ЕАА, позволяющая быстро и объективно оценить изменения концентрации эндотоксина в крови пациента.

Разработанные для теста ЕАА интерпретации результатов указывают, что ЕАА, достигающий 0,6 и более, является значимым и говорит о риске развития тяжелого сепсиса и септического шока. Полученные нами данные позволяют предположить, что ЕАА выше 0,5 при наличии других клинических признаков инфекционного процесса является достоверным критерием в диагностике септических состояний и предрасполагает к более раннему введению в комплекс лечения больных селективной LPS-сорбции как метода, позволяющего воздействовать на этиологические механизмы развития и прогрессирования сепсиса.

Своевременное применение селективной гемоперфузии позволяет улучшить результаты комплексной интенсивной терапии сепсиса и полиорганной недостаточности. Следует отметить, что в процессе проведения селективной LPS-сорбции наблюдалась положительная динамика ЕАА и LAL-теста, что, вероятно, обусловлено эффективным удалением эндотоксина из крови пациентов с инфекционно-септическими осложнениями в послеоперационном периоде. Аналогичные результаты достоверного снижения ЕАА (с 0,69 до 0,43) после двух процедур селективной LPS-сорбции были отмечены и в других исследованиях [20]. Снижение ЕАА на 33–80% также продемонстрировано в по-

## Изменение концентрации эндотоксина у больных после проведения LPS-сорбции (n=21)

Показатель	До проведения LPS-сорбции	После проведения LPS-сорбции
ЕАА	0,72 (0,61–0,84)	0,59 (0,45–0,72)
LAL-тест, едЭ/мл	0,72 (0,72–1,44)	0,72 (0,36–1,44)

следнем Европейском многоцентровом исследовании EURHAS. Одновременное снижение уровня прокальцитонина и количества лейкоцитов у пациентов, на наш взгляд, связано с эффективной элиминацией эндотоксина как основного этиологического фактора прогрессирования грамотрицательного инфекционного процесса.

J.Marshall и соавт. (2004 г.) при оценке прогностической значимости ЕАА показали, что летальность пациентов при уровнях эндотоксина менее 0,4 в ОРИТ составляла 10%, а госпитальная летальность – 14%; при среднем ЕАА (0,4–0,6) летальность в ОРИТ и госпитальная летальность были 12 и 29% соответственно, а при высоких значениях ЕАА (более 0,6) показатели летальности в ОРИТ и госпитальной летальности составили 15,5 и 30%. В исследовании D.Klein и соавт. (2009 г.) представлена зависимость летальности больных с инфекционно-септическими осложнениями от ЕАА: при низком ЕАА – (менее 0,4) ее значение составило 16%, при ЕАА 0,4–0,6 – 34%, при высоком ЕАА более 0,6 – 50%.

Снижение показателя выживаемости во 2 и 3-й группах после перевода пациентов из ОРИТ в основном было связано с развитием осложнений неинфекционного генеза – нарушение ритма, кровотечение, прогрессирование сердечной недостаточности.

В результате исследования показано, что пациенты с инфекционно-септическими осложнениями после кардиохирургических вмешательств с низким уровнем эндотоксина в крови (до 0,5) имеют благоприятный прогноз. Больным, ЕАА в крови которых составляет 0,5 и выше, необходима более ранняя целенаправленная интенсивная терапия с применением методов экстракорпоральной гемокоррекции, что положительно коррелирует с клиническим улучшением состояния и 28-дневной выживаемостью пациентов.

В работе показано высокое диагностическое и прогностическое значение современной тест-системы для определения ЕАА, позволяющей на ранних сроках определять показания к проведению этиопатогенетической интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений после кардиохирургических вмешательств и способствующей оценке ее эффективно-

сти. Появление быстрого (30 мин), информативного экспресс-теста в комплексе лабораторной диагностики уровня эндотоксемии является значимым для диагностики и оценки результатов лечения.

Кроме того, применение ЕАА-теста позволяет объективно оценивать эффективность комплексной интенсивной терапии больных с тяжелым сепсисом после кардиохирургических операций.

## Литература

1. Бокерия ЛА, Белобородова НВ. Инфекция в кардиохирургии. М.: НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН, 2007.
2. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. М.: Медицина, 2002.
3. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Int Care Med* 2004; 30 (4): 580–8.
4. Engel Cbr, Brunkhorst F, Bone H-G. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606–618.
5. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344–53.
6. Hurley J. Endotoxemia: Methods of Detection and Clinical Correlates. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8 (2): 268–92.
7. Hurley J. Endotoxemia and gram-negative bacteremia as predictors of outcome in sepsis: CALL for DATA. *J of Endotoxin Research* 2001; 7: 467.
8. Guadagni G, Cruz D, Sboji H, Ronco C. Toramycin and other endotoxin adsorption systems. *Critical Care Neph* 2009; 284: 1557–60.
9. Ситников АГ, Травина ЛА, Багирова ВЛ. ЛАЛ-тест. Современные подходы к определению титренности. М., 1997.
10. Douglas GW, Seller FK, Debrovner CH. The demonstration of endotoxin in the circulating blood of patients with septic abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 780.
11. Bang FB. A bacterial disease of *Limulus polyphemus*. *Bull John Hopkins Hosp* 1956; 98 (5): 325–37.
12. Romaschin A, Harris D, Ribeiro M et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods* 1998; 212: 169–85.
13. Roth RL, Levin FC, Levin J. Optimization of detection of bacterial endotoxin in plasma with the *Limulus* test. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 153–61.
14. Tamura H, Tanaka S, Obayashi T et al. A new sensitive method for determining endotoxin in whole blood. *Clin Chim Acta* 1991; 200: 35–42.
15. Kjellgaard-Hansen M, Wijnberg B, Aalbek B et al. Endotoxin activity in whole blood measured by neutrophil chemiluminescence is applicable to canine whole blood. *Comparat Immunol Microbiol Infect Dis* 2008; 31 (6): 477–85.
16. Klein D, Derzko A, Foster D et al. Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients. *Shock* 2007; 28: 524–9.
17. Klein D, Monti G, Bottiroli S et al. Clinical assessment does not predict endotoxemia in

septic shock. *Crit Care Med (Suppl)* 2009; 37 (12): 462.

18. Marshall J, Foster D, Vincent J et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004; 190: 527–34.

19. Marshall J, Walker P, Foster D et al. Measurement of endotoxin activity in critically ill patients using whole blood neutrophil dependent chemiluminescence. *Crit Care* 2002; 6 (4): 342–8.

20. Monti G. PMX use for endotoxemic critically ill patients. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl 2): 134.

21. Nadbari Z, Takats A, Offenmuller K, Bertok L. Plasma endotoxin level of healthy donors. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2002; 49 (1): 151–7.

22. Romaschin A, Foster D, Walker P, Marshall J. Let the cells speak: neutrophils as biological markers of the inflammatory response. *Sepsis* 1998; 2: 119–25.

23. Потцов ВН, Сукова ВС, Воронина ИВ и др. Результаты применения липополисахаридной адсорбции в кардиохирургии с пролонгированным искусственным кровообращением. Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания (Прил.). 2009. Т.10; 3: 125.

24. Ярустовский МБ, Абрамян МВ, Попок ЗВ и др. Первый опыт применения селективных сорбентов в комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений у больных после кардиохирургических операций. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 6: 49–55.

25. Ярустовский МБ, Абрамян МВ, Попок ЗВ и др. Эффективность применения селективной гемоперфузии с иммобилизованным Полимиксином В при комплексном лечении инфекционно-септических осложнений у кардиохирургических больных. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009; 6: 27–34.

26. Blomquist S, Gustafsson V, Manopolos T, Pierre L. Clinical experience with lipopolysaccharide adsorber in cardiac surgery. *Crit Care* 2007; 11 (Suppl 4): 43. 10.1186/cc6022.

27. Kulabukhov V. The use of an endotoxin adsorption in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52 (7): 1024–5.

28. Kulabukhov V. Use of novel technique for adsorption of lipopolysaccharide in the combined treatment of patients with severe organ negative sepsis. *An International sepsis symposium, Paris, France, Sepsis 2008; Abstr* 78.

29. Yakovleva I, Gelfand B, Yaroustovsky M et al. The first experience of use of lipopolysaccharide adsorption in patients with severe sepsis. *Sepsis 2007; Programme and Abstract Book*: p. 64.

30. Yaroustovsky M, Abramyam M, Popok Z et al. Preliminary Report regarding the Use of Selective Sorbents in Complex Cardiac Surgery Patients with Extensive Sepsis and Prolonged Intensive Care Stay. *Blood Purif* 2009; 14: 28 (3): 227–33.

31. Yaroustovsky MB, Gelfand B, Popok Z et al. Lipopolysaccharide adsorption in combined therapy of patients with severe sepsis. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl 2): 178.

32. Dellinger P, Levy M, Carlet J et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17–60.

33. Levin J, Bang FB. Clottable protein in *Limulus*: its localization and kinetics of coagulation by endotoxin. *Thromb Diath Haemorrh* 1968; 19: 186–97.