

*На правах рукописи*

*Раутбарт Сергей Александрович*

**РОЛЬ ИНВАЗИВНОГО МОНИТОРИНГА В КОРРЕКЦИИ  
ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва — 2023

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского».

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Козлов Игорь Александрович**

**Официальные оппоненты:**

**Бабаев Максим Александрович** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии №2 государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»

**Кричевский Лев Анатольевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделения анестезиологии и реанимации №2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27 и на сайте [www.vishnevskogo.ru](http://www.vishnevskogo.ru)

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

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.044.01  
доктор медицинских наук

Сапелкин С.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Летальность при сепсисе остается высокой даже в самых развитых странах мира [Руднов В.А. и др., 2016; Fleischmann-Struzek C. et al., 2020], что поддерживает постоянный интерес к улучшению в этой клинической ситуации мер интенсивной терапии [Руднов В.А. и др., 2016; Evans L. et al., 2021]. Важным компонентом последней является мониторинг кровообращения, однако его оптимальный вариант однозначно не установлен. Широкое применение катетеризации легочной артерии и препульмональной термодилуции не улучшило результаты лечения сепсиса [Velissaris D. et al., 2016]. В результате отношение к инвазивному контролю центральной гемодинамики остается крайне сдержанным, его рекомендуют только наиболее тяжелым больным, когда становятся неэффективными стандартные диагностические и лечебные меры, проявляются рефрактерность к симпатомиметическим препаратам [Cecconi M. et al., 2019; Virág M. et al., 2021].

Вместе с тем в настоящее время не вызывает сомнений высокая вероятность развития при сепсисе нарушений функции миокарда [Плоткин Л. Л. и др., 2016; Fenton K.E. et al., 2016; Kakihana, Y. et al., 2016; Martin L. et al., 2019; Poveda-Jaramillo R., 2021; Werdan K. et al., 2011]. При этом сохраняется неопределенное отношение к поддержанию насосной функции сердца: с одной стороны, ее не рекомендуют целенаправленно корригировать [Greenwood J.C. et al., 2017]; с другой — указывают, что назначение инотропных лекарственных средств показано при миокардиальной дисфункции [Evans L. et al., 2021], методика выявления которой не уточняется, а эффективность тех или иных препаратов остается дискуссионной [Belletti A. et al., 2017; Belletti A. et al., 2015; Sato R. et al., 2021; Wilkman E. et al., 2013]. Поэтому отдельные исследователи подчеркивают необходимость поиска новых гемодинамических показателей, более информативно отражающих снижение инотропизма миокарда при сепсисе [Werdan K. et al., 2011].

В этой связи привлекает интерес транспульмональная термодилуция, менее ятрогенная по сравнению с катетеризацией легочной артерии и легко реализуемая в практике отделений анестезиологии и реаниматологии [Кузьков В.В. и др., 2015; Хромачева Н.О. и др., 2019]. Есть основания полагать, что такой вариант инвазивного мониторинга центральной гемодинамики, используемый не как крайняя мера, а как важный диагностический компонент интенсивного лечения тяжелых больных, позволит выявить нарушения функции сердца, требующие целенаправленной коррекции [Lee E.P. et al., 2017; Liu X. et al., 2016; Ritter S. et al., 2009]. Объективизация показаний к назначению лекарственных средств, стимулирующих сократимость миокарда, может благоприятно сказаться на результатах лечения больных с абдоминальным сепсисом. Сообщения о реализации подобного подхода, основанного на четком определении показаний к инотропной терапии, крайне немногочисленны [Nandhabalan P. et al., 2018].

Изложенное определяет научно-практическую актуальность темы настоящего исследования, его цель и задачи.

**Цель исследования:** улучшить результаты лечения больных с абдоминальным сепсисом путем коррекции нарушений центральной гемодинамики, выявляемых с помощью инвазивного мониторинга.

Для реализации цели исследования решали следующие задачи:

1. Установить показания для раннего начала инвазивного мониторинга как диагностической меры у больных с риском неблагоприятного исхода абдоминального сепсиса.

2. Выявить параметры, отражающие нарушение функции сердца при сепсисе, и исследовать их прогностическую значимость.

3. Изучить возможность и клиническую эффективность целенаправленной коррекции показателей нарушенной функции сердца с помощью инотропных лекарственных средств.

4. Оценить влияние мер по оценке и коррекции центральной гемодинамики на исходы абдоминального сепсиса.

**Научная новизна результатов исследования.** Впервые изучены факторы риска неблагоприятного исхода абдоминального сепсиса как показания к началу инвазивного мониторинга и представлена ассоциированность оценки по шкале *SOFA* (*Sequential Organ Failure Assessment*) и лактаемии с прогностически неблагоприятным уровнем индекса функции сердца, определяемым с помощью транспульмональной термодилуции.

Впервые доказано, что прогностическую значимость в отношении риска летальности при абдоминальном сепсисе имеют значения большинства измеряемых и расчетных показателей центральной гемодинамики, находящиеся в диапазоне нормальных значений. Продемонстрировано, что в течение первых четырех суток интенсивного лечения среди всех гемодинамических параметров только индекс функции сердца устойчиво обеспечивает прогностическую модель хорошего качества со стабильным пороговым значением, имеющим удовлетворительные и сбалансированные чувствительность и специфичность.

Впервые установлено, что целенаправленная коррекция прогностически неблагоприятного уровня индекса функции сердца с помощью инотропных лекарственных средств обеспечивает нормализацию центральной гемодинамики и снижает тяжесть состояния больных. Доказано, что раннее начало инвазивного мониторинга с помощью транспульмональной термодилуции по объективным показаниям ассоциируется с улучшением выживаемости больных с абдоминальным сепсисом.

**Практическая значимость работы.** В результате исследования разработан и внедрен в практику алгоритм оценки показаний и раннего начала инвазивного мониторинга центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе. Доказано, что раннее начало транспульмональной термодилуции у больных с риском дисфункции сердца и неблагоприятного исхода сепсиса обеспечивает возможность более активной инфузионной и инотропной терапии, а также снижение 28-суточной и общей госпитальной летальности.

В результате сравнительного изучения прогностической значимости в отношении летальности различных измеряемых и расчетных параметров центральной гемодинамики определены показатели и их значения, которые могут использоваться для скрининга неблагоприятных изменений насосной функции сердца на ранних этапах интенсивного лечения абдоминального сепсиса. Установлен прогностический неблагоприятный уровень индекса функции сердца, который сохраняет информативность после стандартных мер по стабилизации кровообращения и может рассматриваться как показатель для целенаправленной коррекции. Выработаны практические рекомендации по целенаправленной инотропной терапии, обеспечивающей оптимизацию центральной гемодинамики и улучшение общего состояния больных.

Разработанный комплексный алгоритм раннего начала инвазивного мониторинга, оценки и коррекции центральной гемодинамики в достаточной степени безопасен, эффективен, он может быть рекомендован для интенсивного лечения тяжелых больных с абдоминальным сепсисом в специализированных хирургических стационарах и многопрофильных больницах. Материалы диссертации могут быть использованы при подготовке клинических ординаторов и в циклах повышения квалификации врачей анестезиологов-реаниматологов.

Методика выявления показаний для раннего начала транспульмональной термодиллюции и алгоритм комплексной оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе внедрены и используются в практической деятельности отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова ДЗМ города Москвы», отделения кардиореанимации и интенсивной терапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского».

**Методология и методы исследования.** Диссертационная работа основана на госпитальном наблюдении и лечении пациентов с абдоминальным сепсисом, с применением алгоритма, направленного на установление показаний к инвазивному мониторингу центральной гемодинамики как диагностической мере, выявление нарушений функции сердца и их целенаправленную коррекцию. При проведении исследования были использованы клинические, лабораторные и инструментальные показатели, производилась обработка результатов при помощи современных статистических методов. Были использованы шкалы, предназначенные для определения степени выраженности полиорганной дисфункции и тяжести состояния пациентов.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. У тяжелых больных с абдоминальным сепсисом инвазивный мониторинг центральной гемодинамики с помощью транспульмональной термодиллюции следует рассматривать как раннюю диагностическую меру, направленную на выявление нарушений насосной функции сердца, ухудшающих клинический прогноз.

2. После стандартных корригирующих мер наиболее устойчивым предиктором неблагоприятного исхода абдоминального сепсиса является сниженный до уровня  $5,75-5,8 \text{ мин}^{-1}$  индекс функции сердца, отражающий соотношение сердечного выброса и преднагрузки.

3. Инотропная терапия симпатомиметическими препаратами в индивидуально подобранных дозах, направленная на повышение индекса функции сердца, в течение четырех суток обеспечивает статистически значимое уменьшение лактатемии и тяжести состояния больных по шкале SOFA.

4. Диагностическое применение инвазивного мониторинга центральной гемодинамики с помощью транспульмональной термодилуции является предиктором повышения выживаемости больных с абдоминальным сепсисом, позволяет оптимизировать инотропную терапию и улучшить переносимость инфузионной терапии.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования сформулированы на основании проведенного анализа достаточного клинического материала. При проведении диссертационного исследования были использованы современные методы обработки и анализа данных, которые позволили выполнить задачи, поставленные в исследовании. Достоверность результатов была верифицирована в соответствие с современными принципами доказательной медицины.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» 29.12.2018 (протокол № 15).

Материалы исследования были представлены в докладах на научно-практических конференциях: I Московском городском съезде анестезиологов и реаниматологов (г. Москва, 2016), II Московском городском съезде анестезиологов и реаниматологов (г. Москва, 2017), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Санкт-Петербургский септический форум — 2017» (г. Санкт-Петербург, 2017), III Московском городском съезде анестезиологов и реаниматологов (г. Москва, 2018), IV Московском городском съезде анестезиологов и реаниматологов (г. Москва, 2019), Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020), VI Московском городском съезде анестезиологов и реаниматологов (г. Москва, 2021), I Конгрессе «Безопасность в анестезиологии и интенсивной терапии», посвященному памяти академика РАН А. А. Бунятына. Сессия молодых ученых (г. Москва, 2021).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Положения диссертационной работы, выносимые на защиту, используются при обучении ординаторов, аспирантов и врачей-специалистов курсов повышения квалификации на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского». Методика оценки и коррекции гемодинамики при абдоминальном сепсисе внедрена и

активно применяется в практической деятельности отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ», отделения кардиореанимации и интенсивной терапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского».

**Личный вклад автора.** Автор самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной тематике диссертации, и применил его для обоснования данной работы. Им был самостоятельно выполнен отбор пациентов в группы согласно дизайну исследования, составлен план проведения необходимых клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, проведен анализ полученных результатов и статистическую обработку данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автор лично участвовал в лечебно-диагностическом процессе у обследованных больных. Результаты были лично представлены автором в виде публикаций в профильных журналах, докладов на научных съездах и конференциях.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, отражающих результаты диссертации, — все в журналах, входящих в Перечень рецензируемых изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, и в перечень международных изданий, индексируемых в базе данных Scopus.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки) — области науки, занимающейся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями, вызванными различными заболеваниями, травмами, отравлениями. Диссертация соответствует паспорту научной специальности.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Материал изложен на 128 страницах, включает 13 таблиц, 24 рисунка. Список использованной литературы содержит 199 источников, из которых 35 отечественных, 164 зарубежных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с разрешением этического комитета ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского, протокол от 13.12.2018 № 11, выполнили диссертационное исследование на базе отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии — ОРИТ № 3 ГБУЗ ГКБ имени В. М. Буянова ДЗМ и ОРИТ № 1 ГБУЗ МО МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского.

**Общая характеристика клинических наблюдений.** В ходе исследования проанализировали данные обследования и лечения 463 больных (272 мужчины и 191 женщина) в возрасте 21–90 (59,0 [44,0–72,0] ( $58,2 \pm 0,78$ )) лет с абдоминальным сепсисом, осложнившим различные хирургические заболевания (*таблица 1*).

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 85 лет;
- наличие абдоминального сепсиса или септического шока в соответствии с критериями «Сепсис-3»;
- наличие в медицинской карте письменного информированного согласия больного на использование инвазивных мер наблюдения и лечения.

Критерии невключения:

- смерть в первые часы после поступления в ОРИТ до выполнения лабораторных исследований;
- терминальная стадия онкологического заболевания;
- наличие по данным медицинской карты сопутствующих клапанных заболеваний сердца, осложненных форм ишемической болезни сердца и /или хронической недостаточности кровообращения;
- беременность.
- невозможность выполнить катетеризацию бедренной артерии.

Критерии исключения:

- летальный исход в первые четверо суток от поступления в ОРИТ;
- перевод больного в другое отделение или стационар;
- вынужденное прекращение мониторинга ЦГД в первые четверо суток от поступления в ОРИТ;
- отказ больного от участия в исследовании.

Дополнительные критерии включения, невключения и исключения варьировались в зависимости от задач конкретных разделов исследования.

При остром деструктивном панкреатите на начальных этапах лечения оперативные вмешательства не выполняли. В 1-е сутки нахождения в ОРИТ больным с острым холангитом выполняли эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию с папиллосфинктеротомией, а больным с обструктивным пиелонефритом — чрескожную пункционную нефростомию. Остальные больные поступали в ОРИТ из операционной после выполнения оперативных вмешательств по поводу основного заболевания.



**Хирургические заболевания, осложнившиеся сепсисом**

Заболевание	Количество наблюдений, n	Количество наблюдений, %
Острый деструктивный панкреатит	151	32,6 %
Острый гангренозный аппендицит	27	5,8 %
Перфоративная язва двенадцатиперстной кишки или желудка	91	19,7 %
Перфорация кишки	71	15,3 %
Кишечная непроходимость	32	6,9 %
Острый деструктивный холецистит	18	3,9 %
Острый холангит	36	7,8 %
Обструктивный пиелонефрит	11	2,4 %
Язвенный колит	5	1,1 %
Мезентериальный тромбоз	15	3,2 %
Перфорация мочевого пузыря	6	1,3 %
ВСЕГО	463	100 %

Развитие сепсиса диагностировали в соответствии с критериями Сепсис-3 [Singer M. et al., 2016], наличие инфекционного процесса подтверждалось уровнем прокальцитонина (ПКТ). Тяжесть состояния при поступлении в отделение по шкале APACHE II составила 4–31 (13 [10–16]) баллов, по шкале SOFA — 1–16 (6 [6–9]) баллов.

Септический шок в соответствии с критериями Сепсис-3 диагностировали в 303 (65,4 %) наблюдениях, все эти больные нуждались в активной симпатомиметической вазопрессорной терапии, лактатемия колебалась в диапазоне 2,0–8,2 (2,9 [2,3–3,4] (3,2 ± 0,1)) ммоль/л.

Длительность пребывания в отделении составила 4–47 (13 [8–20] (14,8 ± 0,6)). Летальность составила: 28-суточная — 161 (34,7 %), общая госпитальная — 180 (38,9 %). Летальный исход наступил в течение 4–52 (13 [7–21] (15,0 ± 1,2)) суток.

**Общая характеристика мер интенсивной терапии.** При микробиологическом скрининге биологических сред в 304 (65,5 %) наблюдениях был выявлен рост микроорганизмов. В 79 % наблюдений выявили грамотрицательные микроорганизмы (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*) и 21 % — грамм-положительные (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*).

Антимикробную терапию проводили в соответствии с рекомендациями Сепсис-3 [Rhodes A. et al., 2016; Evans L. et al., 2021] и стратегии контроля антибактериальной терапии (СКАТ) [Яковлев С. В. и др., 2018.]. Больные получали стандартную стартовую антибиотикотерапию препаратом широкого спектра, имеющего антианаэробный эффект (44 % наблюдений), либо комбинацию, один из компонентов которой имел антианаэробный эффект (56 %). В дальнейшем при необходимости меняли препараты согласно результатам бактериологических посевов.

Меры интенсивной терапии, включая инфузии и введение симпатомиметиков, проводили в соответствии с протоколом коррекции нарушений в системе кровообращения по рекомендациям «Сепсис-3» с дополнениями [Evans L. et al., 2021; Rhodes A. et al., 2016; Singer M. et al., 2016].

ИВЛ осуществляли по общепринятой методике в индивидуально подбираемом протективном режиме. Все больные ( $n = 417$ ), находившиеся на ИВЛ, получали седативную терапию пропофолом в дозах 0,75–3,2 (2 [1,0–2,1]) мг/кг/ч, других седативных препаратов и миорелаксантов не назначали. Длительность ИВЛ составила 4–39 (12 [8,0–19,0 (13,9 ± 0,7)]) суток. Экстубацию трахеи выполняли по общепринятым показаниям. В 10 % наблюдений применяли кислородотерапию путем инсуффляции увлажненного кислорода через носовые канюли или с использованием аппарата для высокопоточной кислородотерапии.

Норэпинефрин в дозах 0,07–2,7 (0,2 [0,1–0,36 (0,3 ± 0,04)]) был назначен в 76 % наблюдений, эпинефрин в дозах 0,01–0,55 (0,09 [0,05–0,2 (0,14 ± 0,03)]) — в 14 %, допамин в дозах 1,8–19 (5 [4,0–8,6 (7,0 ± 0,75)]) — в 14,9 %, добутамин в дозах 1,0–15 (5 [3,0–7,25 (5,7 ± 0,49)]) — 8 %.

Во всех наблюдениях осуществляли комплексный мониторинг. Регистрировали ЭКГ, частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) неинвазивным методом, сатурацию крови (Sat) методом пульсоксиметрии, температуру тела, темп диуреза, частоту спонтанных дыхательных движений. Не менее двух раз в сутки контролировали показатели газов крови и КОС, уровень  $K^+$  и  $Na^+$ , лактатемию и гликемию в центральной венозной крови, по показаниям исследовали газы крови и КОС артериальной крови. Один раз в сутки выполняли общий клинический и биохимический анализы и исследование плазменного коагуляционного звена венозной крови и один раз в трое суток — общий анализ мочи. Уровень ПКТ определяли иммуноферментным методом.

**Дизайн и общая характеристика разделов исследования.** В рамках диссертационного исследования для решения поставленных задач выполнили четыре исследования с различным дизайном: ретроспективное обсервационное, проспективное обсервационное, проспективное рандомизированное (пилотное) и ретроспективное когортное (*рисунок 1*).

**Методики исследования и анализируемые показатели.** Центральную гемодинамику (ЦГД) исследовали с помощью транспульмональной термодилуции (ТПТД) с помощью модуля PiCCO-plus (фирма Pulsion Medical Systems) мониторной системы Infinity (фирма Drager). Больным выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и / или внутренняя яремная) стандартным полиуретановым катетером и бедренной артерии катетером Pulsioath PV2015L204F. Определение сердечного выброса (СВ) осуществляли по стандартной методике разведения холодного индикатора.

Регистрировали среднее АД (АД<sub>ср</sub>), ЧСС, СВ (л/мин), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), индексированные ОПСС (ИОПСС), ударный объем (ИУО), глобальный конечно-диастолический объем

(ИГКДО), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца (ИФС). Рассчитывали:

- ИМС по формуле:  $\text{ИМС (Вт)} = \text{СИ (л/мин/м}^2) \times \text{АДср (мм рт. ст.)} / 451$ ;

- показатель «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» (ПСОП, %) (англ. *afterload-related cardiac performance*) [Werdan K. et al., 2011], как отношение величин измеренного СВ ( $\text{СВ}_и$ ) и расчетного СВ ( $\text{СВ}_р$ ):  $\text{ПСОП (\%)} = \text{СВ}_и \text{ (л/мин)} / \text{СВ}_р \text{ (л/мин)} \times 100 \text{ (\%)}$ , где  $\text{СВ}_р = \text{ОПСС}^{-0,64} \times 394,07$ ;

- отношение АДср/доза НЭ, условные единицы (у.е.);

- инотропный индекс (ИИ) и вазоактивно-инотропный индексы (ВИИ) по формулам:  $\text{ИИ (у.е.)} = \text{доза допамина (мкг/кг/мин)} + \text{доза добутамина (мкг/кг/мин)} + \text{доза эpineфрина (мкг/кг/мин)} \times 100$ ;

$\text{ВИИ (у.е.)} = \text{доза НЭ (мкг/кг/мин)} \times 100 + \text{доза допамина (мкг/кг/мин)} + \text{доза добутамина (мкг/кг/мин)} + \text{доза эpineфрина (мкг/кг/мин)} \times 100$ .

**Методы статистической обработки данных.** Расчет выборки производили по формуле:  $n = 2 * (Z\alpha/2 + Z\beta)^2 / (d/SD)^2$ ,

где  $n$  — количество пациентов,  $\alpha$  — ошибка первого рода,  $\beta$  — ошибка второго рода,  $Z\alpha/2$  и  $Z\beta$  — значения нормального распределения при вероятности  $\alpha/2$  и  $\beta$  соответственно,  $d/SD$  — отношение клинически значимой разности групповых средних к среднеквадратическому отклонению. Мощность критерия была принята равной 0,8, в качестве максимально допустимого значения  $d/SD$  было принято 0,8. Для указанных условий был произведен расчет:  $Z\alpha/2 + Z\beta = 1,96 + 0,84 = 2,8$ . Необходимый размер выборки для каждой группы составил  $n > 25$  суммарное количество наблюдений в исследовании — не менее 50 человек.



**Рисунок 1.** Дизайн разделов исследования

Размер выборки, необходимый для валидности регрессионного анализа, рассчитывали согласно правилу —  $N > 50 + \text{число независимых переменных}$ .

Развернутый статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Соответствие данных закону нормального распределения в зависимости от объема выборки проверяли с помощью критериев Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка и ДеАгостини-Пирсона. Все данные представляли в виде максимального (max) и минимального (min) значений, медианы (Me), 25 и 75% квартилей (P25 — P75), а при нормальном распределении — дополнительно в виде средних величин (M) и ошибок средних (m). Частоту признаков представляли в виде средней частоты (P).

Значимость отличия данных несвязанных выборок при распределении, отличном от нормального, определяли с помощью критерия Манна-Уитни, при нормальном — с помощью критерия Стьюдента. Значимость поэтапных отличий при распределении, отличном от нормального, определяли с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони, а при нормальном распределении — с помощью критерия Стьюдента для парных сравнений с поправкой Бонферрони. Значимость отличия частотных признаков определяли с помощью точного критерия Фишера.

Для оценки прогностической значимости показателей оценивали влияние независимых переменных на зависимую, закодированную бинарно, с помощью метода логистической регрессии. При выполнении логистической регрессии рассчитывали ОШ, 95 %-й ДИ и значимость влияния (p). Для оценки разделительной способности независимых переменных выполняли ROC-анализ. В последний включали только те показатели, которые продемонстрировали предикторную значимость по данным логистической регрессии. Анализировали площади под ROC-кривыми (ППК), 95 %-е ДИ ППК и статистическую значимость (p). Качество прогностических моделей считали при ППК  $> 0,9$  — отличным,  $0,8-0,89$  — очень хорошим,  $0,7-0,79$  — хорошим,  $0,6-0,69$  — средним,  $0,5-0,59$  — неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной (точка *cut-off*) определяли по индексу Юдена, требованию чувствительности теста, приближающейся к 80 %, и сбалансированности чувствительности и специфичностью.

Отличия и выявленные зависимости считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### **Ранние клинико-лабораторные изменения как предикторы летальности.**

В первые 24 часа нахождения больных с абдоминальным сепсисом в ОРИТ оценка по шкалам SOFA и APACHE II подтверждала наличие сепсиса (таблица 2).

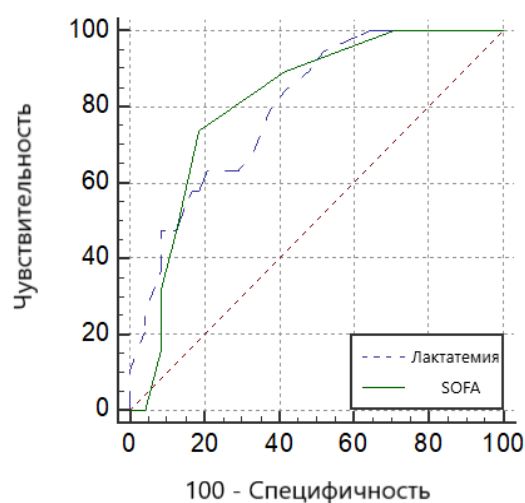
**Клинико-лабораторные показатели у больных (n = 134)  
с абдоминальным сепсисом при поступлении в ОРИТ**

Показатели	Min	Max	Me [P25 — P75] (M ± m)
SOFA, баллы	2	14	6 [4–8]
APACHE II, баллы	4	31	13 [11–17]
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	57	150	102 [90,3–112,8]
АДср, мм. рт. ст.	57	128	88 [77–101] (89,0 ± 1,8)
ИИ, у.е.	1	29,5	7,4 [4,25–14,5]
ВИИ, у.е.	3	240	27 [14–50]
Лактатемия, ммоль/л	0,5	20,3	2,1 [1,1–3,2]
sO <sub>2v</sub> , %	56,4	90,3	75,3 [68–79,9] (74,2 ± 1,0)
pH	6,97	7,52	7,319 [7,27–7,39]
ПКТ, нг/мл	0,05	200	7,0 [0,655–41,8]

Предикторную значимость в отношении летальных исходов выявили у оценок по SOFA и APACHE II, а также лактатемии. Остальные изученные параметры не были ассоциированы с летальностью.

Многофакторная логистическая регрессия с включением трех независимых предикторов, подтвердила значимость оценки по шкале SOFA (ОШ 1,4179; 95 %-й ДИ 1,0374–1,9380;  $p = 0,029$ ) и лактатемии (ОШ 2,7536; 95 %-й ДИ 1,2859–5,8965;  $p = 0,009$ ). Оценка по APACHE II предикторную значимость потеряла (ОШ 1,006; 95 %-й ДИ 0,8177–1,2390;  $p = 0,951$ ).

При ROC-анализе оценка по SOFA (рисунок 2) обеспечила модель очень хорошего качества (ППК 0,813; 95 %-й ДИ 0,698–0,897;  $p < 0,0001$ ); ПЗ  $\geq 8$  баллов продемонстрировало чувствительность 74 % и специфичность 81 %. Модель лактатемии также приближалась к уровню очень хорошего качества: ППК 0,799 (95 %-й ДИ 0,684–0,887;  $p < 0,0001$ ); ПЗ  $\geq 1,8$  ммоль/л обеспечивало чувствительность 63 % и специфичность 79 %.



**Рисунок 2.** ROC-кривые, отражающие разделительную способность лактатемии и оценки по SOFA в отношении летальности

При совместном ROC-анализе обоих предикторов ППК возрастала до 0,847 (95 %-й ДИ 0,738–0,923;  $p < 0,0001$ ), что указывает на улучшение разделительной способности модели. Таким образом, информативным предиктором летального исхода явилась комбинация оценки по SOFA  $\geq 8$  баллов и лактаемии  $\geq 1,8$  ммоль/л.

При последующем анализе установили, что у больных с ранними предикторами летальности, по сравнению с остальными, были снижены: СИ (2,9 [2,4–3] и 3,8 [3,5–4,1] л/мин/м<sup>2</sup>;  $p = 0,0006$ ); ИМС (0,694 [0,455–0,805] и 0,821 [0,707–1,019] Вт;  $p = 0,0372$ ); ПСОП (78,8 [73,5–87,7] и 86,7 [82,1–95,7] %;  $p = 0,041$ ); ИФС (5,1 [4,0–5,5] и 6,0 [5,42–7,0] мин<sup>-1</sup>;  $p = 0,003$ ) и ГФИС (20,7 [17,2–27,0] и 28,9 [21,52–32,7] %;  $p = 0,01$ ). При этом стандартные показатели кровообращения и интенсивность симпатомиметической терапии не имели межгрупповых отличий: ИИ составило 8,0 [4,5–10,3] и 5,0 [3,8–9,7] у.е. ( $p = 0,679$ ), ВИИ — 17,5 [0,0–27,0] и 3,25 [0,0–16,0] у.е. ( $p = 0,373$ ).

Сочетание установленных факторов риска летального исхода являлось независимым предиктором уровня СИ  $< 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>: ОШ 37,0; 95 %-й ДИ 3,9167–349,5290;  $p = 0,002$ .

**Предикторная значимость показателей ЦГД в отношении летальности.** Устойчивыми предикторами летального исхода сепсиса в течение всего периода исследования были показатели, интегрально характеризующие насосную функцию сердца (СИ, ПСОП, ИФС), а также параметр, отражающий систолическую функцию (ГФИС) (таблица 3). Разделительная способность в отношении летальности у регистрируемых показателей на этапах исследования варьировалась.

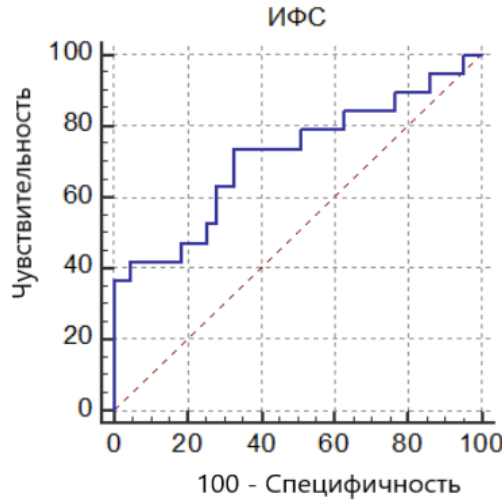
В 1-е сутки наблюдения СИ обеспечил модель среднего качества (ППК 0,670; 95 %-й ДИ 0,540–0,783;  $p = 0,0299$ ); однако ПЗ  $\leq 3,75$  л/мин/м<sup>2</sup> предсказывало летальный исход с недостаточно сбалансированными чувствительностью и специфичностью: 73,7 и 55,8 %. Разделительная способность ПСОП характеризовалась средним качеством модели (ППК 0,653; 95 %-й ДИ 0,566–0,804;  $p = 0,0391$ ); ПЗ  $\leq 71,3$  % имело низкую чувствительность 47,4 % и специфичность 69,8 %.

Таблица 3

**Предикторная значимость показателей кровообращения в ранние сроки интенсивного лечения абдоминального сепсиса (n = 62)**

	Сутки	ОШ	95 %-й ДИ	p
СИ	1-е	0,5199	0,2790–0,9687	0,039
	2-е	0,3667	0,1793–0,7500	0,006
	4-е	0,3647	0,1724–0,7713	0,0083
ПСОП	1-е	0,9488	0,9030–0,9970	0,038
	2-е	0,9376	0,8860–0,9921	0,025
	4-е	0,9122	0,8562–0,9719	0,004
ИФС	1-е	0,5797	0,3963–0,8479	0,005
	2-е	0,6421	0,4638–0,8889	0,008
	4-е	0,6067	0,4293–0,8575	0,005
ГФИС	1-е	0,9181	0,8466–0,9956	0,039
	2-е	0,8687	0,7939–0,9506	0,002
	4-е	0,8939	0,8217–0,9724	0,009

Модель ИФС (рисунок 3) имела хорошее качество: ППК (0,708; 95 %-й ДИ 0,580–0,816;  $p = 0,0086$ ); ПЗ  $\leq 5,8 \text{ мин}^{-1}$  предсказывало летальный исход с достаточно сбалансированными чувствительностью и специфичностью: 73,7 и 67,4 %. ГФИС обеспечила модель удовлетворительного качества: ППК 0,657 (95 %-й ДИ 0,526–0,772;  $p = 0,0683$ ); ПЗ  $\leq 21,4 \%$  имел чувствительность 63,2 % и специфичность 74,4 %.



**Рисунок 3.** ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ИФС в отношении летальности в 1-е сутки интенсивного лечения

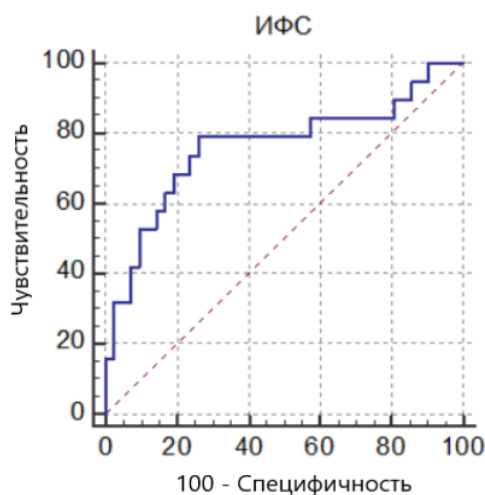
На 2-е сутки наблюдения прогностическая модель СИ характеризовалась хорошим качеством (ППК 0,748; 95 %-й ДИ 0,622–0,849;  $p = 0,0010$ ); ПЗ  $\leq 3,655 \text{ л/мин/м}^2$  имело сбалансированные чувствительность и специфичность: 73,7 и 74,4 %. ПСОП также обеспечила модель хорошего качества (ППК 0,703; 95 %-й ДИ 0,557–0,797;  $p = 0,0098$ ). Вместе с тем ПЗ  $\leq 82,145 \%$  продемонстрировало явно недостаточную чувствительность 57,9 % и специфичность 69,8 %. Разделительная способность ИФС характеризовалась моделью хорошего качества (ППК 0,708; 95 %-й ДИ 0,580–0,816;  $p = 0,0097$ ). ПЗ  $\leq 5,794 \text{ мин}^{-1}$  предсказывало летальный исход с хорошо сбалансированными чувствительностью и специфичностью 73,7 и 72,1 %. ПЗ ГФИС  $\leq 24,855 \%$  обеспечивало сбалансированные, но недостаточные для уверенного прогноза чувствительность и специфичность (63,2 и 69,8 %), хотя прогностическая модель была хорошего качества (ППК 0,749; 95 %-й ДИ 0,624–0,850;  $p = 0,0004$ ).

На 4-е сутки СИ обеспечивал хорошее качество прогностической модели (ППК 0,707; 95 %-й ДИ 0,578–0,816;  $p = 0,0057$ ); ПЗ  $\leq 3,773 \text{ л/мин/м}^2$  имело чувствительность 68,4 % и специфичность 66,7 %. Разделительная способность ПСОП характеризовалась моделью хорошего качества (ППК 0,737; 95 %-й ДИ 0,623–0,851;  $p = 0,0004$ ); ПЗ  $\leq 86,412 \%$  продемонстрировало чувствительность 73,7 % и специфичность 61,9 %.

ИФС (рисунок 4) обеспечил модель хорошего качества (ППК 0,753; 95 %-й ДИ 0,627–0,854;  $p = 0,0009$ ); ПЗ  $\leq 5,75 \text{ мин}^{-1}$  предсказывало летальный исход со сбалансированными чувствительностью 79 % и специфичностью 73,8 %. Модель ГФИС была среднего качества (ППК 0,690; 95 %-й ДИ 0,560–0,802;  $p = 0,0118$ ). ПЗ



ГФИС  $\leq 26,4$  % предсказывало летальный исход с чувствительностью 63,2 % и специфичностью 61,9 %.



**Рисунок 4.** ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ИФС в отношении летальности на 4-е сутки интенсивного лечения

Таким образом, из четырех параметров, обладавших устойчивой предикторной значимостью, только ИФС на всех этапах исследования обеспечил модели хорошего качества с практически стабильным ПЗ ( $5,75$ – $5,8$  мин<sup>-1</sup>) и сбалансированными чувствительностью и специфичностью, в большинстве случаев превышавшими 70 %.

Полученные результаты позволили в дальнейшем рассматривать ИФС как кандидатный целевой показатель для оптимизации кровообращения у больных с абдоминальным сепсисом. С уровнем ИФС  $< 5,8$  мин<sup>-1</sup> значимо ассоциировался установленный в исследовании ранний предиктор летального исхода (комбинация оценки по SOFA  $\geq 8$  баллов и лактаемии  $> 1,8$  ммоль/л): ОШ 11,8182; 95 %-й ДИ 2,8189–49,5303;  $p = 0,0007$ . Кроме того, ИФС  $< 5,8$  мин<sup>-1</sup> ассоциировался с оценкой по SOFA  $\geq 7$  баллов (ОШ 3,1020; 95 %-й ДИ 1,0071–9,5544;  $p = 0,049$ ) и лактатемией  $\geq 1,6$  ммоль/л (ОШ 3,2083; 95 %-й ДИ 1,0492–9,8109;  $p = 0,041$ ).

**Коррекция ИФС как мера улучшения состояния кровообращения и клинического состояния больных с абдоминальным сепсисом.** В двух группах больных с ИФС  $< 5,8$  мин<sup>-1</sup> (в 1-й группе проводили стандартное лечение, во 2-й активно корригировали сниженный ИФС с помощью инотропных лекарственных средств) установили, что в 1-е сутки наблюдения ВИИ во 2-й группе были значимо выше (15,0 [0,0–30,0] и 22,0 [17,25–35,5];  $p = 0,046$ ). На этапах исследования в этой группе эпинефрин был назначен в 17 % наблюдений, добутамин — в 30,4 % и допамин — в 26 %. Со 2-х суток ВИИ не имел межгрупповых отличий, что было связано с более высокими дозировками НЭ в 1-й группе (0,3 [0,26–0,4] и 0,149 [0,1–0,2];  $p = 0,0005$ ). На 4-е сутки в 1-й группе также начинали назначать инотропные препараты, однако медианные значения ИИ были значимо ниже, чем во 2-й группе (0 [0–3] и 4,5 [3–7,25];  $p = 0,009$ ).

На этапе 1 межгрупповые отличия клинико-лабораторных показателей и параметров гемодинамики были минимальны (таблица 4), а медианные значения ИФС

были практически одинаковыми. На этапе 2 во 2-й группе ИФС становился выше, чем в 1-й. Одновременно в этой группе возрастали АДср, СИ и ПСОП, причем два последних становились значимо выше, чем в 1-й.

На этапе 3 в обеих группах возрастали СИ, ИУО и ГФИС, которые становились практически одинаковыми. Также исчезало межгрупповое отличие ИФС. Тем не менее медианное значение ИФС в 1-й группе оставалось сниженным по отношению к прогностически благоприятному уровню, а во 2-й достигало этого уровня. Во 2-й группе уменьшалась лактатемия и снижалась оценка по SOFA, причем последняя становилась значимо ниже, чем в 1-й группе.

Летальный исход в 1-й группе в сроки от 7 до 22 (13 [9,75–15,75]) суток наступил у 13 больных, во 2-й группе летальный исход зарегистрировали в шести наблюдениях в сроки от 8 до 26 (13,0 [9,5–14,75]) суток; 28-суточная летальность составила 56,5 и 25,0 % ( $p = 0,039$ ).

**Клинико-лабораторные показатели и параметры гемодинамики у больных со сниженным ИФС, не получающих (1-я группа, n = 23) и получающих (2-я группа, n = 24) симпатомиметические инотропные лекарственные средства**

Показатели	Группы	Значения показателей на этапах исследования			Значимость		
		1-е сутки (этап 1)	2-е сутки (этап 2)	4-е сутки (этап 3)	p <sub>1-2</sub> **	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
SOFA, баллы	1-я	8,5 [7,0–11,0]	9,0 [8,0–10,0]	8,5 [8,0–11,0]	1,000	1,000	0,645
	2-я	8,0 [7,0–9,5]	7,0 [6,5–8,5]	5,5 [5,0–9,5]	0,361	0,028	0,830
	p	0,620	0,079	0,042			
Лактатемия, ммоль/л	1-я	2,3 [1,6–2,9]	1,8 [1,6–2,0]	1,2 [0,9–2,3]	1,000	0,065	0,477
	2-я	2,0 [1,6–2,8]	1,8 [1,6–2,1]	1,3 [1,1–2,2]	1,000	0,007	0,095
	p	0,715	0,624	0,472			
АДср., мм рт.ст.	1-я	89,7 [79,3–100,0]	92,3 [82,7–100,7]	90,6 [80,0–102,7]	1,000	1,000	1,000
	2-я	76,6 [70,0–83,2]	101,7 [88,8–105,6]	100,5 [94,0–110,0]	0,001	< 0,0001	1,000
	p	0,011	0,144	0,038			
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	1-я	92,3 [84,4–102,2]	91,7 [77,9–99,8]	84,6 [76,6–98,2]	1,000	0,055	1,000
	2-я	88,2 [66,1–104,1]	102,9 [87,2–112,7]	96,8 [86,2–108,8]	0,493	1,000	0,595
	p	0,617	0,128	0,060			
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	1-я	2,6 [2,3–3,5]	2,7 [2,4–3,0]	3,1 [2,8–4,0]	1,000	0,025	0,046
	2-я	2,4 [2,1–3,2]	3,4 [2,7–3,8]	3,7 [2,9–4,2]	0,001	0,001	0,576
	p	0,463	0,002	0,398			
ИМС, Вт/м <sup>2</sup>	1-я	0,551 [0,480–0,667]	0,547 [0,492–0,619]	0,683 [0,569–0,755]	1,000	0,131	0,053
	2-я	0,414 [0,362–0,565]	0,696 [0,606–0,825]	0,811 [0,729–0,941]	0,002	< 0,0001	1,000
	p	0,059	0,002	0,015			
ПСОП, %	1-я	75,2 [67,0–82,1]	74,3 [70,0–81,7]	77,2 [67,0–83,1]	1,000	0,706	1,000
	2-я	64,0 [58,1–71,1]	84,9 [82,6–88,8]	86,2 [81,7–92,4]	< 0,0001	< 0,0001	1,000
	p	0,010	0,001	0,027			

Показатели	Группы	Значения показателей на этапах исследования			Значимость		
		1-е сутки (этап 1)	2-е сутки (этап 2)	4-е сутки (этап 3)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
ИФС, мин <sup>-1</sup>	1-я	4,2 [3,4–5,2]	4,4 [3,8–5,1]	4,7 [3,5–5,7]	1,000	0,081	0,525
	2-я	4,7 [4,2–5,3]	5,5 [4,8–7,4]	5,7 [4,1–6,4]	0,126	0,044	1,000
	p	0,241	0,005	0,144			
ИУО, мл/м <sup>2</sup>	1-я	28,2 [24,0–42,0]	34,2 [23,0–36,0]	41,5 [35,0–46,5]	1,000	0,003	0,015
	2-я	30,5 [25,0–36,0]	36,3 [30,5–40,5]	42,0 [34,0–43,5]	0,136	0,015	0,138
	p	1,0	0,196	0,972			
ГФИС, %	1-я	18,0 [14,4–22,0]	18,0 [13,4–24,3]	23,0 [17,8–28,2]	0,675	0,004	0,194
	2-я	16,8 [13,6–20,2]	20,9 [18,7–25,2]	23,6 [19,1–26,7]	0,324	0,011	0,097
	p	0,506	0,423	0,670			
ИОПСС, дин·с·см <sup>-5</sup> ·м <sup>2</sup>	1-я	2555 [1743–2986]	2385 [1889–2754]	2116 [15105–2655]	1,000	0,090	0,182
	2-я	2251 [1673–2838]	2275 [1749–2848]	1961 [1648–2350]	1,000	0,803	0,974
	p	0,347	0,581	0,825			
ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	1-я	670,0 [490,0–902,0]	651,2 [542,0–875,0]	656,0 [597,0–899,0]	1,000	1,000	0,031
	2-я	591,5 [497,2–677,0]	745,7 [557,5–816,0]	641,5 [599,2–819,2]	0,057	0,016	1,000
	p	0,266	0,670	0,836			
АДср/доза НЭ	1-я	381,7 [180,8–750,9]	781,5 [253,7–1096,2]	956,7 [322,5–1865,0]	0,343	0,375	0,517
	2-я	280,9 [192,5–649,3]	426,4 [296,9–664,3]	585,5 [309,3–1191,7]	1,000	1,000	1,000
	p	0,851	0,379	0,493			

Примечание: здесь и в табл. 10 - \* — значимость межгрупповых отличий по критерию Манна-Уитни; \*\* — значимость межэтапных отличий по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

**Алгоритм оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе.** В разработанном алгоритме последовательной оценки и коррекции ЦГД (рисунок 5) 1-м этапом является оценка тяжести состояния больных по шкале SOFA и лактатемии.



**Рисунок 5.** Алгоритм оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе

*Примечание: ИФС – индекс функции сердца; ТПТД – транспульмональная термодилуция*

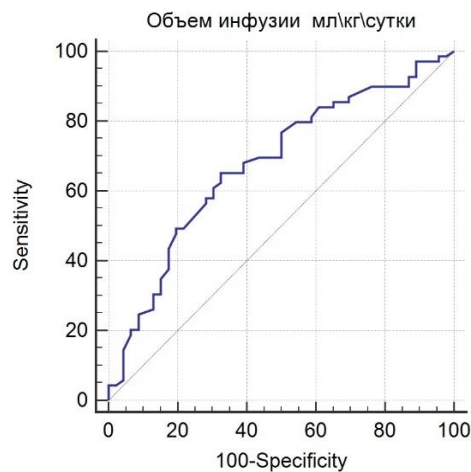
При  $SOFA < 7$  баллов и уровне лактата  $< 1,6$  ммоль/л больному показан неинвазивный мониторинг, стандартное лечение и интенсивное наблюдение. При  $SOFA \geq 8$  баллов и лактатемии  $\geq 1,8$  ммоль/л указывается на высокую вероятность летального исхода, следует начать ТПТД с определением ИФС. При промежуточных значениях  $SOFA (\geq 7 < 8$  баллов) и / или лактатемии ( $\geq 1,6 < 1,8$  ммоль/л) возможен короткий период интенсивного наблюдения (не более 12 ч). Если гемодинамика нестабильна и есть потребность в НЭ, показано начало ТПТД.

При ТПТД основное внимание уделяется оценке ИФС. При значениях последнего  $\geq 5,8$  мин<sup>-1</sup> оснований для активной инотропной поддержки нет, может продолжаться использование НЭ по стандартным показаниям в рекомендуемых дозах (0,25–0,5 мкг/кг/мин). При  $ИФС < 5,8$  мин<sup>-1</sup> следует немедленно начать введение препаратов с выраженным инотропным эффектом — эпинефрина (0,2–0,35 мкг/кг/мин), добутамина

(3–10 мкг/кг/мин), допамина (3–10 мкг/кг/мин). Конкретный препарат и его дозировку следует подбирать индивидуально.

**Клиническая эффективность алгоритма оценки и коррекции ЦГД.** Для оценки клинической эффективности разработанного алгоритма оценки и коррекции ЦГД выполнили ретроспективное когортное исследование. Анализировали данные больных, у которых после первичной стабилизации состояния на вторые-третьи сутки нахождения в ОРИТ оценка по шкале SOFA составляла в 7 баллов и более и / или лактатемия — 1,6 ммоль/л и более. Изучив влияние на выживаемость мер по оценке и коррекции ЦГД, установили, что независимыми предикторами снижения риска летальности (улучшение выживаемости) явились только использование инвазивного мониторинга (ОШ 2,3715; 95 %-й ДИ 1,1107–5,0635;  $p = 0,026$ ) и объем инфузионной терапии (ОШ 1,0313; 95 %-й ДИ 1,0073–1,0558;  $p = 0,010$ ).

При ROC-анализе разделительная способность суточного объема инфузии (рисунок 6) характеризовалась ППК 0,677 (95 %-й ДИ 0,583–0,761;  $p = 0,0006$ ). ПЗ > 43 мл/кг/сут. дискриминировало выживших больных с чувствительностью 65,2 % и специфичностью 67,4 %.



**Рисунок 6.** ROC-кривая, характеризующая разделительную способность объема инфузии в отношении выживаемости

Установленная предикторная значимость в отношении выживаемости использования инвазивного мониторинга ЦГД позволила разделить когорту больных на две группы: интенсивное лечение с применением ТПТД (1-я группа) и без (2-я группа). В 1-й группе больных были закономерно больше суточный объем инфузии (53,7 [38,1–63,5] и 38,2 [29,9–47,2] мл/кг/сут.;  $p = 0,0001$ ) и в 2,4 раза выше частота назначения инотропных препаратов (39,4 и 16,4 %;  $p = 0,004$ ). Значения ИИ, соответственно, были выше (0,0 [0,0–4,7] и 0,0 [0,0–0,0] у.е.;  $p = 0,010$ ) при идентичном ВИИ (10,0 [0,0–30,3] и 10,0 [0,0–34,5] у.е.;  $p = 0,605$ ).

При использовании инвазивного мониторинга ЦГД были значимо ниже 28-суточная летальность (в 1-й группе — 22 (31,0 %) больных, во 2-й —

31 (50,8 %);  $p = 0,022$ ) и общая госпитальная летальность (в 1-й группе — 23 (32,9 %), во 2-й — 33 (54,0 %);  $p = 0,014$ ). У выживших больных длительность ИВЛ и продолжительность пребывания в ОРИТ не имели межгрупповых отличий.

Таким образом, резюмируя результаты исследования, можно заключить, что внедрение в практику научно обоснованного алгоритма оценки и коррекции ЦГД, предусматривающего у ряда больных с абдоминальным сепсисом раннее начало инвазивного мониторинга с помощью ТПТД, определение уровня ИФС и коррекцию последнего с помощью инотропных лекарственных средств, обеспечивает улучшение результатов лечения со снижением показателей летальности.

## ВЫВОДЫ

1. Инвазивный мониторинг как ранняя диагностическая мера показан больным с абдоминальным сепсисом при оценке по шкале SOFA  $\geq 7$  баллов и / или лактатемией  $\geq 1,6$  ммоль/л; при сочетании SOFA  $\geq 8$  баллов и лактатемии  $\geq 1,8$  ммоль/л, что является предиктором летального исхода (ППК 0,847, 95 %-й ДИ 0,738–0,923;  $p < 0,0001$ ), инвазивный мониторинг является экстренной мерой.

2. На фоне стандартных корригирующих мер в течение четырех суток независимым предиктором неблагоприятного исхода сепсиса является индекс функции сердца (ОШ 0,5797–0,62421; 95 %-й ДИ 0,3963–0,8479 — 0,4638–0,8889;  $p = 0,005$ –0,008). Пороговое значение 5,75–5,8 мин<sup>-1</sup> предсказывает летальный исход с чувствительностью 74–79 % и специфичностью 67–74 %.

3. В течение четырех суток целенаправленная инотропная терапия обеспечивает повышение индекса функции сердца с 4,7 [4,2–5,3] до 5,7 [4,1–6,4] мин<sup>-1</sup> ( $p = 0,044$ ), при этом оценка по SOFA снижается на 2,5 балла ( $p = 0,028$ ) и лактатемия уменьшается на 0,5 ммоль/л ( $p = 0,007$ ). На фоне стандартных корригирующих мер индекс функции сердца остается сниженным (4,7 [3,5–5,7]), а SOFA и лактатемия не изменяются.

4. Применение инвазивного мониторинга центральной гемодинамики по разработанному алгоритму (ОШ 2,3715; 95 %-й ДИ 1,1107–5,0635;  $p = 0,026$ ) и объем инфузионной терапии (ОШ 1,0313; 95 %-й ДИ 1,0073–1,0558;  $p = 0,010$ ) ассоциируются с улучшением выживаемости больных с абдоминальным сепсисом. При использовании инвазивного мониторинга назначение инотропных препаратов возрастает с 16,4 до 39,4 % ( $p = 0,004$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Инвазивный мониторинг центральной гемодинамики с помощью транспульмональной термодилуции следует начинать, не ожидая развития клинической картины рефрактерного септического шока, у больных с высоким риском неблагоприятного исхода абдоминального сепсиса, установленным на основе оценки по шкале SOFA и уровня лактатемии в первые 24–72 часа от поступления в ОРИТ.

2. Реализуя транспульмональную термодилуцию, следует основное внимание уделить уровню индекса функции сердца, учитывая, что последний является чувствительным показателем нарушения функции сердца и неблагоприятного исхода сепсиса.

3. При уровне индекса функции сердца  $< 5,8 \text{ мин}^{-1}$  следует начать введение лекарственных средств с инотропным эффектом (эпинефрин в дозе 0,1–0,35 мкг/кг/мин, добутамин в дозе 3–10 мкг/кг/мин, допамин в дозе 3–10 мкг/кг/мин), подбирая конкретный препарат и дозировку индивидуально.

4. Используя инотропные лекарственные средства, следует иметь в виду возможность их положительного хронотропного действия и вазодилатирующего эффекта, свойственного добутамину, что может влиять на выбор оптимального симпатомиметика в каждом конкретном наблюдении.

5. Разработанный алгоритм оценки и коррекции центральной гемодинамики целесообразно использовать при интенсивной терапии абдоминального сепсиса, так как обоснованное раннее начало транспульмональной термодилуции может облегчать необходимую инфузионную терапию, способствует более активному назначению лекарственных средств с инотропным эффектом и благоприятно влияет на результаты лечения.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Раутбарт, С. А. Ранние особенности кровообращения у больных с неблагоприятным исходом абдоминального сепсиса (предварительное сообщение) / И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт, И. А. Козлов // *Общая реаниматология*. — 2017. — Т. 13. — № 3. — С. 13–24.

2. Раутбарт, С. А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса / И. А. Козлов, И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 6–15.

3. Раутбарт, С. А. Возрастные особенности центральной гемодинамики при сепсисе / С. А. Раутбарт, И. Н. Тюрин, С. Н. Шурыгин, И. А. Козлов // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. — 2019. — № 4. — С. 88–97.

4. Раутбарт, С. А. Прикроватная эхокардиография и транспульмональная термодилуция у больных с сепсисом. Пилотное исследование / И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт, И. И. Ганиева, А. А. Александровский, И. А. Козлов // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. — 2020. — № 4. — С. 108–119.

5. Раутбарт, С. А. Биомаркер напряжения миокарда NT-proBNP у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком / И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт, Д. Н. Проценко, С. Н. Шурыгин, И. А. Козлов // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. — 2020. — Т. 24. — № 1. — С. 65–77.

6. Раутбарт, С. А. Индекс функции сердца как возможный целевой показатель для коррекции гемодинамики при абдоминальном сепсисе (пилотное исследование) / С. А. Раутбарт, И. Н. Тюрин, А. А. Александровский, И. А. Козлов // *Общая реаниматология*. — 2021. — Т. 17. — № 5. — С. 9–22.



7. Раутбарт, С. А. Анализ ранних факторов риска летального исхода абдоминального сепсиса как показаний к началу инвазивного мониторинга центральной гемодинамики: ретроспективное обсервационное исследование / И. А. Козлов, А. М. Овезов, С. А. Раутбарт, И. Н. Тюрин, А. А. Александровский, Ю. В. Скрипкин // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. — 2022. — № 2. — С. 70–79.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление  
АД<sub>ср</sub> — среднее артериальное давление  
ВИИ — вазоактивно-инотропный индексы  
ГФИС — глобальная фракция изгнания сердца  
ДИ — доверительный интервал  
ИГКДО — индекс глобального конечно-диастолического объема  
ИИ — инотропный индекс  
ИМС — индекс мощности сердца  
ИОПСС — индекс общего периферического сосудистого сопротивления  
ИУО — индекс ударного объема  
ИФС — индекс функции сердца  
КОС — кислотно-основное состояние  
НЭ — норэпинефрин  
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление  
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОШ — отношение шансов  
ПЗ — пороговое значение  
ПКТ — прокальцитонин  
ППК — площадь под ROC-кривой  
ПСОП — производительность сердца, обусловленная постнагрузкой  
СВ — сердечный выброс  
СВ<sub>и</sub> — измеренный сердечный выброс  
СВ<sub>р</sub> — расчетный сердечный выброс  
СИ — сердечный индекс  
СКАТ — стратегии контроля антибактериальной терапии  
ТД — термодиллюция  
ТП — транспульмональная  
ТПТД — транспульмональная термодиллюция  
УО — ударный объем  
ФИЛЖ — фракция изгнания левого желудочка  
ЦГД — центральная гемодинамика  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭКГ — электрокардиограмма  
APACHE II — Acute Physiology And Chronic Health  
m — ошибка средней величины

M — средняя величина

Max — максимальное значение

Me — медиана

Min — минимальное значение

SOFA — Sequential Organ Failure Assessment

p — значимость влияния