

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М. Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»

На правах рукописи

Раутбарт Сергей Александрович

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Козлов Игорь Александрович

Москва — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	8
I.1. Центральная гемодинамика при сепсисе	8
I.1.1. Физиологические детерминанты насосной функции сердца	8
I.1.2. Нарушения кровообращения при развитии и прогрессировании сепсиса	11
I.2. Септическая кардиомиопатия: частота, патогенез, клиническое значение	16
I.2.1. Определение и частота септической кардиомиопатии	16
I.2.2. Клиническое значение септической кардиомиопатии	16
I.2.3. Патогенез септической кардиомиопатии	
I.3. Особенности мониторинга при сепсисе	18
I.4. Коррекция нарушений кровообращения при сепсисе	29
ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
II.1. Общая характеристика клинических наблюдений	32
II.2. Общая характеристика мер интенсивной терапии	33
II.3. Дизайн и общая характеристика разделов исследования	37
II.3.1. Изучение ранних факторов риска летального исхода сепсиса как показаний к инвазивному мониторингу центральной гемодинамики	37
II.3.2. Предикторная и диагностическая значимость показателей центральной гемодинамики	40
II.3.3. Коррекция индекса функции сердца (ИФС) как мера улучшения состояния кровообращения и клинического состояния	41
II.3.4. Оценка клинической эффективности алгоритма оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе	44
II.4. Методики исследования и анализируемые показатели	45
II.4.1. Транспульмональная термодилуция и комплексная оценка состояния кровообращения	45
II.4.2. Демографические и клинико-лабораторные показатели	47
II.5. Методы статистической обработки данных	47
ГЛАВА III РОЛЬ ИНВАЗИВНОГО МОНИТОРИНГА В КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ	50
III.1. Ранние предикторы летального исхода сепсиса как показания к инвазивному мониторингу центральной гемодинамики	50
III.1.1. Неблагоприятная предикторная значимость клинико-лабораторных показателей, оценка которых возможна в первые сутки нахождения в ОРИТ	50
III.1.2. Показатели центральной гемодинамики у больных с ранними клинико-лабораторными предикторами летального исхода сепсиса	53

Ш.2. Предикторная и диагностическая значимость показателей центральной гемодинамики при сепсисе	54
Ш.2.1. Общая характеристика показателей центральной гемодинамики в ранние сроки интенсивного лечения сепсиса	54
Ш.2.2. Предикторная значимость показателей центральной гемодинамики в отношении риска летальности	59
Ш.3. Эффективность коррекции центральной гемодинамики под контролем инвазивного мониторинга при абдоминальном сепсисе	71
Ш.3.1. Коррекция индекса функции сердца как мера улучшения состояния кровообращения и клинических исходов при абдоминальном сепсисе	71
Ш.3.2. Алгоритм оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе	76
Ш.3.3. Клиническая эффективность алгоритма оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе	77
Ш.4. Обсуждение результатов исследования	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Летальность при сепсисе остается высокой даже в самых развитых странах мира [24; 79], что поддерживает постоянный интерес к улучшению в этой клинической ситуации мер интенсивной терапии [23; 77]. Важным компонентом последней является мониторинг кровообращения, однако его оптимальный вариант однозначно не установлен. Широкое применение катетеризации легочной артерии и препульмональной термодиллюции не улучшило результаты лечения сепсиса [178]. В отношении 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 [59; 184].

Вместе с тем в настоящее время не вызывает сомнений высокая вероятность развития при сепсисе нарушений функции миокарда [21; 78; 98; 119; 142; 189]. При этом сохраняется неопределенное отношение к поддержанию насосной функции сердца: с одной стороны, ее не рекомендуют целенаправленно корректировать [82]; с другой — указывают, что назначение инотропных лекарственных средств показано при миокардиальной дисфункции [77], методика выявления которой не уточняется, а эффективность тех или иных препаратов остается дискуссионной [45; 46; 157; 191]. Поэтому отдельные исследователи подчеркивают необходимость поиска новых гемодинамических показателей, более информативно отражающих снижение инотропизма миокарда при сепсисе [189].

В этой связи привлекает интерес транспульмональная термодиллюция, менее ятрогенная по сравнению с катетеризацией легочной артерии и легко реализуемая в практике отделений анестезиологии и реаниматологии [16; 32]. 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 [107; 112; 148]. 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 [128].

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 лактатемии 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 термодилуции и алгоритм комплексной оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе внедрены и используются в Городской клинической больнице имени В. М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы.

ГЛАВА I

НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ (обзор литературы)

Сепсис определяют как «жизнеугрожающую дисфункцию органов, вызванную нарушением регуляции иммунного ответа на инфекцию» и считают наиболее частой причиной смерти у пациентов в критическом состоянии [3; 116; 165; 182]. Нарушения в системе кровообращения максимально часто является компонентом полиорганной дисфункции / недостаточности (ПОД / ПОН), характерной для сепсиса и являются объектом самого пристального внимания клиницистов [77]. При оценке и коррекции гемодинамики в этой клинической ситуации традиционно акцентируют внимание на артериальной гипотензии и поддержанию целевого уровня среднего артериального давления (АДср), рассматривая снижение сократительной функции миокарда как редкое и нетипичное нарушение [77; 82; 132]. Вместе с тем за последние годы опубликован ряд исследований, привлекающих повышенное внимание к проблеме оценке и коррекции при сепсисе различных показателей центральной гемодинамики (ЦГД) [181; 189].

I.1. Центральная гемодинамика при сепсисе

I.1.1. Физиологические детерминанты насосной функции сердца

Прежде чем рассматривать нарушения гемодинамики при сепсисе и септическом шоке, кратко проанализируем современные представления о физиологических детерминантах насосной функции сердца, нарушения которых широко обсуждают в публикациях по рассматриваемой проблеме [48; 97].

Хронотропия — изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

ЧСС зависит от функционального состояния водителя сердечного ритма и проводящей системы сердца, от активности симпатoadренальной системы, парасимпатической нервной системы, реализации процессов рефлекторной регуляции гемодинамики, а также от основного обмена. Изменения ЧСС могут влиять на функцию всей сердечно-сосудистой системы и являются важнейшей детерминантой сердечного выброса (СВ).

Увеличение ЧСС при снижении ударного объема (УО), например за счет резкого снижения венозного возврата, является важнейшим фактором поддержания необходимого СВ. Вместе с тем за счет тахикардии уменьшается продолжительность всех стадий сердечного цикла. В первую очередь уменьшается время диастолического расслабления желудочков, что приводит к сокращению периода их заполнения и к снижению УО. В связи с уменьшением диастолы снижается время коронарной перфузии. Кроме того, тахикардия увеличивает работу сердца и, следовательно, потребность сердца в кислороде.

Важной особенностью хронотропной регуляции сердечной деятельности является усиление инотропизма при увеличении ЧСС (феномен Боудича).

Сократимость (инотропия) — внутренняя способность миокарда к механической деятельности, обеспечивающая насосную функцию сердца. Вследствие взаимодействия миозина и актина происходит мышечное сокращение, сила которого зависит от энергетического состояния миокардиоцитов, транспорта ионов, длины и растяжения мышечных волокон, а также постнагрузки и других факторов.

Преднагрузка — степень растяжения мышечных волокон желудочков, происходящего при их диастолическом наполнении кровью. Величина преднагрузки зависит главным образом от диастолического давления и диастолической податливости желудочка.

Изменения силы сокращения мышечных волокон миокарда в систолу в значительной степени определяются изменениями преднагрузки. Этот основополагающий феномен известен в физиологии сердца как закон Франка — Старлинга: сила сокращения мышечного волокна возрастает при большем его

растяжении. Это объясняется тем, что при растяжении миокардицитов возрастает количество возможных взаимодействий между актином и миозином. Отразить зависимость силы сокращения от степени растяжения волокон миокарда саркомеров можно с помощью кривой Франка — Старлинга. Сначала по мере растяжения волокна происходит увеличение эффективности сокращения, а затем — резкое снижение. При чрезмерном растяжении желудочков можно говорить об истощении механизма Франка — Старлинга.

Постнагрузка — это нагрузка, которую преодолевают желудочки сердца при систолическом изгнании крови, то есть это суммарное систолическое напряжение стенки желудочка. Постнагрузку рассматривают в качестве физической величины, которая характеризует систолу как механический процесс. Закон Лапласа является математическим выражением систолического напряжения стенки. Согласно закону Лапласа постнагрузка (систолическое напряжение стенки желудочка) прямо пропорциональна внутрижелудочковому давлению и радиусу его полости, обратно пропорциональна толщине стенки желудочка.

Преднагрузка и постнагрузка тесно связаны между собой. Увеличение наполнения желудочка повышает как преднагрузку, так и его систолическое напряжение, согласно закону Лапласа.

Систолическая функция — способность желудочков эффективно изгонять кровь в фазу систолы. *Диастолическая функция* — способность желудочков к адекватному диастолическому расслаблению (наполнению). Эффективность диастолической функции обеспечивается свойствами самого сердца — растяжимостью миокарда, продолжительностью диастолы, наличием синусового ритма, а также и экстракардиальными факторами — внутригрудным, внутриплевральным и внутриперикардальным давлением.

Систолическая и диастолическая функции тесно взаимно детерминированы. Эффективная систола, определяемая сократимостью и систолическим напряжением миокарда, позволяет вместить в желудочек больший диастолический объем крови. В то же время диастолическое растяжение желудочка, определяющее его преднагрузку, обеспечивает необходимую силу сокращения миокарда.

Коронарный кровоток определяется комплексом факторов: давлением в устьях коронарных артерий, тонусом стенки коронарных артерий, давлением в коронарных венах и коронарном синусе (правое предсердие), а также интрамиокардиальным давлением. Последнее зависит от конечно-диастолического давления в полости желудочка, а в систолу — от давления, с которым изгоняется кровь. Для левого желудочка (ЛЖ) — это систолическое давление в аорте, для правого желудочка (ПЖ) — систолическое давление в легочной артерии. Эти факторы определяют особенности кровоснабжения ЛЖ и ПЖ.

ЛЖ получает кровь в основном из левой венечной артерии. В диастолу формируется градиент давлений между аортой и левожелудочковой полостью и поэтому именно в эту фазу сердечного цикла происходит коронарный кровоток в стенках ЛЖ. В систолу миокардиальный кровоток практически прекращается в связи с выравниванием этих давлений. Кровоснабжение свободной стенки ПЖ осуществляется преимущественно в систолу, так как в эту фазу сокращения градиент давления между аортой и легочной артерией наибольший. Показано, что даже при полном прекращении диастолического коронарного кровотока в ПЖ его функция может сохраняться за счет систолического коронарного кровотока [97; 113; 134].

I.1.2. Нарушения кровообращения при развитии и прогрессировании сепсиса

Для ранних стадий сепсиса характерны лишь незначительные изменения детерминант СВ и УО, прежде всего ЧСС, постнагрузки за счет артериальной вазодилатации и в некоторой степени преднагрузки в результате венодилатации [39; 78].

Синусовая тахикардия при сепсисе имеет комплексный патогенез, который включает влияние на водителя сердечного ритма липополисахарида и провоспалительных цитокинов [172; 199], а также повышение симпатической активности при избытке эндогенных и / или введении экзогенных катехоламинов [52]. Если развивается абсолютная или относительная гиповолемия, тахикардия

может быть рефлекторной патофизиологической реакцией [87]. Наконец, повышение ЧСС может сопровождать воспалительные изменения миокарда при развитии септической кардиомиопатии (СКМП) [101].

Снижение постнагрузки развивается в результате вазодилаторного ответа на гиперпродукцию цитокинов, вегетативной дисрегуляции и повышенной продукции оксида азота (NO) — эндотелального фактора сосудистой миорелаксации [42; 98]. Сообщали, что при сепсисе развивается дефицит вазопрессина, а также нарушения в ренин-ангиотензиновой системе [68]. Причиной вазодилатации может быть и снижение чувствительности сосудистых α -адренорецепторов к естественным и экзогенным агонистам [153]. В результате подавления нормальных регуляторных механизмов развиваются периферическая вазодилатация и артериальная гипотензия [20; 153].

Несмотря на сообщения о многочисленных факторах дисрегуляции сосудистого тонуса при сепсисе, в настоящее время в качестве основных выделяют повышение уровня NO и избыточный синтез простациклина. Кальций-независимая NO-синтаза индуцируется взаимодействием эндотоксина с эндотелиальными клетками сосудов, что приводит к повышению уровня NO. Простациклин высвобождается эндотелиальными клетками в ответ как на эндотоксин, так и на воспалительные цитокины [43; 193].

Вклад *снижения преднагрузки* в состояние кровообращения на ранних стадиях сепсиса может быть различным в зависимости от выраженности венодилатации и капиллярной утечки, определяющих дистрибутивные нарушения [39; 78; 98]. На начальной стадии последних уменьшение преднагрузки при сохраненной сократимости миокарда может не сопровождаться редукцией ударного объема, особенно если снижена постнагрузка [39; 78]. СВ при этом практически не снижается, а если ЧСС повышена, может увеличиться [110].

Принципиальной особенностью сепсиса является то, что, если больной не имеет сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, все острые гемодинамические нарушения развиваются при исходно здоровом миокарде. Эта особенность, с одной стороны, обеспечивает длительную компенсацию

нарушений, с другой — может затруднять своевременную диагностику и коррекцию патологических сдвигов в системе кровообращения [37].

При прогрессировании дистрибутивных нарушений, обусловленных повышением емкости сосудистого русла за счет вазодилатации, депонирования крови и капиллярной утечки, в зависимости от состояния сократительной функции сердца могут реализовываться различные варианты нарушения кровообращения. На основании анализа литературных данных можно выделить три таких основных варианта.

Первый вариант протекает при сохранной (нормальной или даже повышенной) сократительной функции сердца на фоне выраженного депонирования крови в венозном русле и прогрессирующей капиллярной утечки [37; 136].

При данном варианте снижение венозного возврата крови резко нарушает реализацию преднагрузки [100; 192]. Низкий конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, отмечаемый при этом варианте, будет свидетельствовать о резко сниженном диастолическом заполнении при сохранной систолической функции, на что указывает низкий уровень конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ [100; 192]. С учетом соотношения этих объемов будет отмечаться высокая фракция изгнания (ФИ) ЛЖ, но из-за низкой преднагрузки не будет обеспечиваться нормальный УО, а СВ будет компенсироваться (или не компенсироваться) за счет тахикардии [42; 98].

Продолжающаяся капиллярная утечка свидетельствует о неэффективности лечения сепсиса. При снижении или отсутствии эффекта от инфузионной терапии и введения норэпинефрина (НЭ) [98] будут прогрессировать тканевая гипоксия и ПОД / ПОН. Как следствие, такой вариант нарушений кровообращения и течения сепсиса в целом имеет крайне неблагоприятный прогноз, несмотря на повышенную фракцию изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) [136].

Второй вариант протекает с нормальной или незначительно сниженной сократимостью на фоне достаточной или умеренно сниженной преднагрузки и характеризуется нормальной или умеренно сниженной ФИЛЖ [42]. Некоторое

снижение ФИЛЖ в этой клинической ситуации может отражать не истинное ухудшение сократимости в результате тех или иных патологических процессов в миокарде, а быть следствием физиологического снижения инотропизма в ответ на уменьшение преднагрузки (закон Франка — Старлинга) на фоне дистрибутивных нарушений [42; 98]. При этом признаки выраженной миокардиальной депрессии отсутствуют.

Нормализация преднагрузки сама по себе или в сочетании с минимальными дозами НЭ, обладающего не только вазопрессорным, но и инотропным эффектом обеспечивает поддержание нормального СВ и профилактику циркуляторной гипоксии [98]. Если отсутствует выраженная и /или прогрессирующая капиллярная утечка, тканевая гипоксия и ПОН не прогрессируют и прогноз становится благоприятным [98; 136].

Третий вариант протекает с развитием значимой депрессии сократительной функции миокарда. Такое снижение инотропизма у больных без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний является проявлением СКМП [119], этиопатогенез и клиническое значение которой рассмотрим ниже (*раздел I.2*).

Снижение инотропизма само по себе уменьшает УО и приводит к нарушению реализации преднагрузки, в результате чего дополнительно редуцируется УО. СВ поддерживается за счет тахикардии, но может и снижаться [37; 136; 189]. Уменьшение СВ ниже критического уровня сопровождается развитием циркуляторной гипоксии, которая усугубляет предсуществующую тканевую гипоксию, характерную для сепсиса, и ПОД / ПОН [37]. В публикациях последних лет стали все чаще упоминать особенности клинического течения сепсиса при сочетании септического и кардиогенного шока [99; 173].

Снижение инотропизма и ухудшение реализации преднагрузки может частично компенсироваться уменьшением постнагрузки за счет артериодилатации [78]. Сниженная постнагрузка обеспечивает сохранение систолической функции сердца на приемлемом уровне. СВ при этом остается практически нормальным, создавая ложное впечатление об отсутствии нарушения сердечной функции [42; 189; 192], хотя сократительная дисфункция уже присутствует. Эта дисфункция

может быть выявлена только когда постнагрузка вернется к нормальным значениям, благодаря естественным (разрешение септического процесса) или искусственным (использование вазопрессоров) факторам [51].

Для выявления латентного нарушения насосной функции сердца был предложен показатель «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» (ПСОП, %) (англ. *afterload-related cardiac performance* — АСР). Этот параметр рассчитывается по специальной формуле и показывает, соответствует ли СВ у пациентов с сепсисом уровню постнагрузки, оцениваемому по общему периферическому сосудистому сопротивлению (ОПСС) [189; 190]. Уменьшение ПСОП до уровня менее 80 % указывает на нарушение сердечной функции и является неблагоприятным прогностическим признаком [189; 192].

Вполне очевидно, что при описанном варианте гемодинамических нарушений на фоне СКМП эффективная коррекция инотропизма и нормализация СВ становятся важными компонентами интенсивного лечения сепсиса [77]. Если сократительная функция скорригирована и СВ нормализован, циркуляторная гипоксия регрессирует [99; 173], и дальнейшее клиническое течение будет соответствовать второму варианту, описанному выше.

Таким образом, при сепсисе возможны разнообразные изменения детерминант УО и СВ. В случае неопределенности гемодинамической ситуации и недостаточной эффективности корригирующих мер необходима тщательная оценка функции миокарда для выявления или исключения СКМП.

I.2. Септическая кардиомиопатия: частота, патогенез, клиническое значение

I.2.1. Определение и частота септической кардиомиопатии

Сердце является одним из органов, нередко поражаемых при сепсисе [114; 119]. Однако ряд вопросов, касающихся особенностей функционирования сердечной мышцы в этой клинической ситуации и функционально-

диагностических признаков, позволяющих выявлять ранние стадии поражения миокарда, остаются предметом дискуссии [13; 44; 116].

Дисфункцию сердца, связанную с сепсисом, обозначают как СКМП [34; 119], сепсис-индуцированную кардиомиопатию [116; 166], сепсис-индуцированную миокардиальную дисфункцию [114]. Единое общепринятое определение этого патологического состояния и четкие критерии его диагностики до настоящего времени отсутствуют.

Martin L. и Derwall M. [119] описывают СКМП как «связанный с сепсисом острый синдром сердечной дисфункции, не связанный с ишемией, с одной или несколькими из основных характеристик: дилатация левого желудочка с нормальным или низким давлением наполнения, пониженная сократимость желудочков, дисфункция правого или левого желудочка (систолическая или диастолическая), сниженный ответ на инфузию» [119].

По мнению одних авторов, признаки СКМП диагностируются не более чем у 15 % больных, причем большинство из них имеют сопутствующие заболевания сердца [132]. Другие исследователи утверждают, что признаки дисфункции миокарда могут быть зарегистрированы значительно чаще — у 30–70 % больных [34; 42; 63; 78; 136; 140; 168; 187; 197].

1.2.2. Клиническое значение септической кардиомиопатии

Развитие СКМП рассматривают как существенный неблагоприятный прогностический фактор, способствующий прогрессированию дисфункции органов [119; 166].

В ряде исследований показано, что смертность больных с сепсисом при наличии СКМП в два-три раза выше, чем при ее отсутствии, и может достигать 70 % [98; 192; 197].

Остаются не вполне ясными вопросы об обратимости функциональных и морфологических проявлений СКМП, а также о ее прогностическом значении в отдаленные сроки после сепсиса. СКМП, как правило, не сопровождается ишемией и некрозом кардиомиоцитов: при магнитно-резонансной томографии сердца у

больных с СКМП выявляют в основном отек миокарда, который может регрессировать [164]. У выживших пациентов даже тяжелая СКМП обычно обратима [98; 158; 192], что проявляется в нормализации размеров ЛЖ и восстановлении его функции с увеличением ФИЛЖ. При некоторых вариантах кардиомиопатий, не связанных с сепсисом, обсуждают возможность «обратного ремоделирования», сопровождающегося регрессом структурно-морфологических изменений (уменьшение объемов ЛЖ) и восстановлением функции (повышение ФИЛЖ) [118]. Вполне вероятно, что такое «обратное ремоделирование» характерно и для СКМП.

Показано, что в основе описанных восстановительных процессов при сепсисе могут лежать сложные адаптационные изменения экспрессии ряда генов, кодирующих миокардиальные митохондриальные и саркомерные белки [122]. В скелетных мышцах больных, переживших септический шок, происходит активное восстановление пула функционирующих митохондрий — митохондриальный биогенез [57]. Аналогичные процессы описаны в сердечной мышце крыс после системного введения эндотоксина [170].

Вместе с тем показано, что пациенты с кардиомиопатиями и сердечной недостаточностью, у которых происходит восстановление функции, имеют, несмотря на регресс структурных аномалий, повышенный риск рецидива сердечной недостаточности [83; 118]. Поэтому для такой категории пациентов было предложено вместо термина «восстановление миокарда» использовать термин «миокардиальная ремиссия» [118]. Например, показано, что у ряда больных с имплантированными системами обхода ЛЖ и явным регрессом структурных и функциональных проявлений кардиомиопатии сохраняются стойкие нарушения ряда внутриклеточных процессов и молекулярные нарушения [38]. Характерны ли эти закономерности для восстановления функции и морфологии миокарда после СКМП в настоящее время — неизвестно. Можно считать установленным лишь тот факт, что в течение пяти лет после пневмонии, осложненной сепсисом, больные имеют в 2,5 раза более высокий кардиальный риск, чем у пациентов контрольной группы [127].

Таким образом, СКМП является в достаточной степени распространенным клиническим проявлением сепсиса, имеющим явное неблагоприятное прогностическое значение как в госпитальный, так и в постгоспитальный период.

I.2.3. Патогенез септической кардиомиопатии

В основе развития СКМП лежит ряд сложных генетических, молекулярных, метаболических и структурных механизмов, которые могут вносить как самостоятельный уникальный вклад в ее развитие, так и усугублять друг друга [114; 119]. Некоторые из упомянутых механизмов включают влияние провоспалительных цитокинов, взаимодействие с Toll-подобными рецепторами патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) и связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMP), воспаление, нарушения обмена веществ, чрезмерную продукцию NO, чрезмерную продукцию активных форм кислорода (АФК), снижение адренергической реакции кардиомиоцитов, изменения в экспрессии генов и др. [98; 114; 119]. Эти факторы могут способствовать нарушению сократимости кардиомиоцитов за счет воздействия на внутриклеточный транспорт ионов кальция или нарушения целостности миофиламентов [86; 120].

Коронарный кровоток и миокардиальная биоэнергетика. Ранее высказывалась гипотеза, базирующаяся на экспериментальных моделях сепсиса, о глобальной миокардиальной ишемии в результате сниженного коронарного кровотока как основной причине СКМП [55]. В настоящее время нет убедительных доказательств, подтверждающих эту гипотезу [124]. Целенаправленные клинические исследования показали, что у некоторых больных с сепсисом выявляется сохраненный или даже увеличенный коронарный кровоток [69]. Вместе с тем Dhainaut и др. описали сохранение коронарного кровотока в сочетании с низкой экстракцией кислорода, что может указывать на дефект в утилизации кислорода на клеточном уровне [72].

При сепсисе нередко описывают локальные нарушения микроциркуляции и признаки эндотелиальной дисфункции на уровне микрососудов. Последняя

проявляется в усилении клеточной адгезии на эндотелии, потере барьерной функции, апоптозе и прокоагулянтных процессах. Считают, что эти нарушения могут способствовать функциональным и энергетическим нарушениям, наблюдаемым в сердце у пациентов с сепсисом [88; 93].

Высказывали предположение, что гипоксия, ацидоз, нарушения свертываемости крови и артериальная гипотензия могут способствовать нарушениям коронарного кровотока, способствующим развитию СКМП [152; 175]. Эти нарушения также могут усугубляться в связи с увеличением эндотелиальной проницаемости, приводящей к миокардиальному отеку [61; 78].

Цитокины и Toll-подобные рецепторы. Представление о том, что обратимая дисфункция миокарда при сепсисе вызвана циркулирующим «веществом, угнетающим миокард», явилось результатом исследований *in vitro*, которые продемонстрировали, что сыворотка пациентов с септическим шоком нарушала сокращение кардиомиоцитов, тогда как с сывороткой пациентов без сепсиса, находящихся в критическом состоянии, этого не происходило [137]. Обратимый характер такой депрессии привел к гипотезе о ее возникновении из-за циркулирующих цитокинов. Это подтверждено данными, что фактор некроза опухоли и IL-1 β вызывают депрессию кардиомиоцитов [89; 103].

Передача сигналов Toll-подобных рецепторов в ответ на PAMP и DAMP запускает множественные внутриклеточные пути, включая активацию ядерного фактора- κ B и митоген-активируемых протеинкиназ [65]. В моноцитах и макрофагах активация Toll-подобных рецепторов увеличивает продукцию цитокинов, оказывая прямое влияние на сократительную способность кардиомиоцитов [89; 103].

Наряду с прямым и опосредованным эффектом PAMP происходит высвобождение различных эндогенных лигандов-медиаторов, в частности DAMP, усугубляющих повреждение клеток и тканей. Например, некоторые DAMP вызывают высвобождение гепарансульфата из гликокаликса эндотелиоцитов, который в свою очередь является DAMP и вызывает развитие воспалительного

ответа и повреждение митохондрий в кардиомиоцитах [121]. Аналогичные процессы реализуются при образовании АФК и ряда других DAMP [194].

Важная роль в повреждении сердца при сепсисе принадлежит NO и его синтазам (NOS). NO может обратимо ингибировать компоненты цепи переноса электронов. Кроме того, биохимические реакции с участием NO (нитрозирование, в частности нитрование через пероксинитрит) могут приводить к необратимому повреждению внутримитохондриальных белков и липидов [34; 166].

В кардиомиоцитах идентифицированы три изоформы NOS. Две из них, нейрональная и эндотелиальная, постоянно генерируют небольшое количество NO, регулируя тонус сосудов, защищая от антиоксидантного повреждения, ингибируя адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию и повышая сократительную способность миокарда [144]. Индуцибельная изоформа (iNOS) характеризуется выраженным повышением своей экспрессии и значительной продукцией NO при воспалении, что является основным механизмом, ответственным за вазодилатацию и гипотензию при шоке [98]. iNOS играет важную роль в развитии кардиодепрессии и поздней дисфункции сердца при сепсисе [119; 192].

Нарушения симпатической нервной регуляции. В расстройствах кровообращения при сепсисе важную роль играет дисфункция вегетативной нервной системы. Описан апоптоз нейронов и глиальных клеток в вегетативных центрах, которые контролируют сердечно-сосудистую систему [163], вероятно, индуцированный химическими медиаторами, что может обусловить неадекватный вегетативный контроль системы кровообращения у пациентов с сепсисом или септическим шоком. Кроме того, в эксперименте показано, что, несмотря на гиперактивацию симпатической нервной системы при сепсисе, чувствительность к катехоламинам снижается как в сосудистой системе, так и в миокарде [151].

Сепсис может вызывать повышенную активность ингибирующего G-белка и снижение накопления внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Активность стимулирующего G-белка подавляется при чрезмерном образовании провоспалительных цитокинов, что приводит к ослаблению β -адренергического ответа на катехоламины. При сепсисе чрезмерная стимуляция

катехоламинами и повышенный уровень NO могут способствовать снижению плотности β -адренергических рецепторов на поверхности клеток миокарда [92; 171]. Кроме того, описано снижение активности внутриклеточных сигнальных путей, зависящих от аденилатциклазы и протеинкиназы A, которые регулируют перенос ионов Ca^{2+} [151].

Чрезмерная симпатическая активация и повышенный уровень циркулирующих катехоламинов может отрицательно влиять на сократительную способность миокарда, нарушая взаимодействие в системе адренергического G-белка [50; 115]. Установлено, что сепсис может вызывать кардиомиопатию такоцубо, также известную как стресс-индуцированная кардиомиопатия, или синдром «апикального баллонирования» [179]. Эта кардиомиопатия представляет собой состояние, которое наиболее часто характеризуется дисфункцией верхушки и средних сегментов миокарда на фоне относительно сохранной сократимости или гиперкинеза базальных сегментов [158; 185]. В основе развития кардиомиопатии такоцубо лежат процессы, схожие, но не идентичные, СКМП [6; 33; 176].

При кардиомиопатии такоцубо высокие уровни циркулирующего эпинефрина запускают переключение внутриклеточного обмена сигналов в кардиомиоцитах желудочков с G(s) белка на G(i) белок, передающий сигналы через β 2-адренорецепторы. Это переключение на передачу сигналов β 2-adrenoseptor G(i) белок защищает β 1-адренорецепторы от проапоптотических эффектов интенсивной активации, но сопровождается отрицательным инотропным эффектом. Эти процессы наиболее выражены в апикальном миокарде, в котором плотность β -адренорецепторов наибольшая [33; 115].

Связь между кардиомиопатией такоцубо и сепсисом была впервые описана в 2005 г. Park J. H. и др. [135] у 92 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), у которых сепсис был единственным фактором, связанным с началом «апикального баллонирования» ЛЖ. В 2012 г. El-Sayed A. M. и др. [76] в обширном исследовании, основанном на анализе данных 24 701 пациента с диагнозом кардиомиопатии такоцубо, показали, что сепсис увеличивает риск развития этого синдрома.

В 2007–2013 гг. группой исследователей [176] было выполнено ретроспективное когортное популяционное исследование взрослых с тяжелым сепсисом. Из 7,1 миллиона госпитализаций по поводу тяжелого сепсиса кардиомиопатия такоцубо была диагностирована у 10 746 (0,15 %) пациентов. Кардиомиопатию такоцубо чаще диагностировали у больных белой расы, женского пола, в возрасте от 65 до 79 лет. Факторами, ассоциированными с более высокой внутрибольничной смертностью, явились возраст ≥ 80 лет, негроидная раса, коморбидность и полиорганная дисфункция [176].

Стресс-индуцированная кардиомиопатия обычно имеет благоприятный прогноз с полным восстановлением функции ЛЖ в течение нескольких недель. Синдром при тяжелом сепсисе оказался независимо связан с более низкой внутрибольничной смертностью (отношение шансов (ОШ) 0,58; 95 %-й доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,65) [176]. Показано, что на клеточном уровне изменения являются обратимыми, что сопровождается нормализацией функции ЛЖ [131]. По данным систематического обзора литературы, в 92,3 % наблюдений отмечается благоприятный клинический исход кардиомиопатии такоцубо после начала лечения сепсиса [56].

Митохондриальная дисфункция. Для поддержания сокращения кардиомиоцитам требуется большое количество энергии. Поскольку некроз и выраженные структурные изменения в кардиомиоцитах при СКМП отсутствуют, есть основания считать, что нарушения функции миокарда вызваны прежде всего энергетической недостаточностью, обусловленной дисфункцией митохондрий [91].

Не вызывает сомнений, что при тяжелом сепсисе функция митохондрий существенно нарушена, и этот дефицит напрямую коррелирует с неблагоприятными исходами [53; 54; 139]. Описывается несколько механизмов возникновения митохондриальной дисфункции при сепсисе [166]. Ультраструктурные изменения в этой клинической ситуации характеризуются набуханием митохондрий, цитоплазматическим накоплением денатурированного белка и лизосомальным повреждением [67]. Кроме того, показано, что

митохондриальная ДНК очень уязвима для повреждений, вызванных эндотоксинами [170].

Митохондрии обычно генерируют активные формы кислорода за счет утечки электронов из цепи переноса электронов. Здоровые митохондрии могут детоксицировать эти кислородные радикалы с помощью внутренней антиоксидантной защиты, в частности с помощью глутатиона и тиоредоксина [166]. Когда же способность антиоксидантной защиты митохондрий перегружена, окислительный стресс может нарушать сигнальные пути и вызывать ультраструктурные повреждения [73]. Усиление оксидативного стресса, в свою очередь, может индуцировать митохондриальную дисфункцию и нарушения нормального связывания кальция, что является критически значимым для высоко энергетически зависимой сердечной ткани [78; 152].

Повышение уровня внутриклеточного кальция и свободные радикалы могут индуцировать открытие митохондриальной поры, большого канала во внутренней митохондриальной мембране [47]. Продолжительное открытие митохондриальной поры приводит к падению мембранного потенциала и соответствующему падению синтеза аденозинтрифосфат (АТФ), высвобождению кальция, набуханию органелл и возможному разрыву митохондрий с высвобождением проапоптотических белков, таких как цитохром С [47; 166]. Ингибирование митохондриальной поры циклоспорином А или его аналогами улучшает функцию миокарда и снижает смертность в экспериментальных моделях сепсиса [105].

Тяжелое повреждение митохондрий может привести к сердечной недостаточности, более умеренная степень подавления митохондриальной функции, вероятно, может проявляться гибернацией миокарда, что считается адаптационным механизмом при ишемии [109]. Не исключено, что сходные нарушения биоэнергетики развиваются при сепсисе и в других органах [167]. Функция митохондрий восстанавливается по мере регресса клинических проявлений сепсиса [54].

Высказывают мнение, что угнетение миокарда при сепсисе можно рассматривать как адаптационный ответ на снижение образования АТФ в

результате митохондриальной дисфункции. В рамках этой гипотезы снижение сократимости на фоне краткосрочной дисфункции кардиомиоцитов является адаптационной реакцией, направленной на поддержание долгосрочной клеточной жизнеспособности [152; 166].

Таким образом, нарушения функции миокарда при сепсисе имеют сложный, многокомпонентный этиопатогенез. Установление в каждом конкретном случае точного механизма контрактильной дисфункции представляется практически нереализуемым, что затрудняет выбор патогенетически обоснованных лечебных мер, обеспечивающих, например, благоприятную модуляцию функции рецепторных структур кардиомиоцитов и их внутриклеточных процессов. Поэтому особое значение при лечении СКМП приобретает коррекция нарушений насосной функции сердца.

Высказывают мнение, что сепсис-индуцированное снижение ФИЛЖ является обратимым [78; 98; 136], не усугубляет полиорганную недостаточность и не влияет на исход сепсиса [156; 161; 186]. Также высказывались предположения, что в начальной стадии тяжелого сепсиса снижение ФИЛЖ в большей степени отражает падение сосудистого тонуса, а не истинное уменьшение сократимости сердечной мышцы [42; 98]. Однако не следует рассматривать снижение ФИЛЖ как благоприятный фактор, так как при значимом снижении ФИЛЖ прогноз становится неблагоприятным [188].

Таким образом, при сепсисе отмечаются разнообразные сочетания изменений детерминант УО и СВ. В случае неопределенности гемодинамической ситуации расширенный мониторинг становится определяющим фактором выявления причин нарушений, оценки их реальной тяжести и верификации патологического механизма, воздействие на который будет наиболее эффективной лечебной мерой [130; 184]. Однако вопрос об объеме мониторинга при сепсисе остается предметом активных дискуссий [58; 59; 77; 184].

1.3. Особенности мониторинга при сепсисе

Показатели, контроль которых рекомендован. В настоящее время общепринято начинать мониторинг при сепсисе с контроля общеклинических показателей и только при ухудшении состояния расширять спектр мер по оценке функции сердца и системы кровообращения в целом [59; 184]. На начальных стадиях интенсивного лечения рекомендуют неинвазивно контролировать артериальное давление (АД), SpO₂, лактатемию, темп диуреза, а также «время заполнения пятна», то есть время, в течение которого восстанавливается капиллярный кровоток после временной дозированной компрессии пальца руки; реже рекомендуют ориентироваться на сатурацию центральной венозной крови [85; 132; 195].

Наиболее широко дискутируемым вопросом современного гемодинамического мониторинга при сепсисе является контроль центрального венозного давления (ЦВД). Одни авторы категорически отвергают целесообразность контроля этого показателя [59], другие не рекомендуют отказываться от оценки ЦВД, учитывая определенные ограничения при трактовке регистрируемых значений [71]. В последней редакции клинических рекомендаций по лечению сепсиса указывают на целесообразность оценивать состояние волемии и преднагрузки с помощью нагрузочных проб, но контроль ЦВД при этом не запрещен [77]. Также обсуждаются способы контроля АД, особенно при ухудшении состояния больных [148]. В настоящее время сформулирована рекомендация, подчеркивающая необходимость при септическом шоке максимально рано начинать инвазивный контроль АД [77].

Эхокардиография (эхоКГ). В неясных клинических ситуациях, когда состояние больного начинает ухудшаться, рекомендуют использовать эхоКГ [74; 77]. Этот же метод рассматривают как диагностическое средство для выявления СКМП [125]. Вместе с тем функционально-диагностические признаки, позволяющие выявлять ранние стадии СКМП, остаются предметом дискуссии [44; 116]. Прикроватную ЭхоКГ в последние годы нередко позиционируют как

альтернативу измерению центрального венозного давления и инвазивному мониторингу центральной гемодинамики (ЦГД) в целом [12; 27; 125; 180; 181]. Вместе с тем опубликованы сообщения о недостаточной информативности в диагностике СКМП общепринятых показателей сократимости ЛЖ (фракции изгнания ЛЖ [161]) и высокой информативности сложных современных показателей (оценка глобального продольного стрейна ЛЖ, оценка степени диастолической дисфункции по тканевой доплерографии, изучение желудочково-артериальной связи и др.) [44], для определения которых необходимо использование аппаратуры экспертного класса и привлечение высококвалифицированных специалистов [94], что не всегда реализуемо в условиях ОРИТ.

Особенности инвазивного мониторинга ЦГД при сепсисе. Инвазивный мониторинг ЦГД рекомендуют начинать лишь тогда, когда ЭхоКГ не дает исчерпывающей информации о функции сердца либо когда прогрессирует нестабильность кровообращения и рефрактерность к симпатомиметическим препаратам [59]. Современные клинические рекомендации не дают ответа на вопрос о целесообразности, сроках начала и методике инвазивного мониторинга при сепсисе [74; 77]. Вместе с тем есть основания полагать, что инвазивный контроль ЦГД показан больным с высоким риском летального исхода не как крайняя мера, а как стандартный компонент интенсивного лечения [189]. Целесообразность катетеризации легочной артерии (катетер Свана-Ганза) с препульмональной термодилуцией (ТД) или транспульмональной (ТП) ТД достаточно широко обсуждают в специальной литературе [58; 178]. Однако большинство исследователей в настоящее время негативно относятся к этому методу из-за возможности ряда осложнений [178].

Менее ятрогенный и сложный в реализации метод транспульмональной термодилуции (ТПТД) достаточно широко распространен в ОРИТ. Накоплен значительный опыт применения ТПТД при сепсисе [8; 16; 58; 112; 148]. Метод позволяет осуществлять непрерывный мониторинг гемодинамики с использованием катетера в центральной (бедренной, плечевой или подмышечной)

артерии и центрального венозного катетера [41; 107; 155]. ТПТД способна отражать изменения параметров гемодинамики, а также систолической и диастолической функций сердца, причем измерение внутригрудного объема крови (ВГОК) и глобального конечно-диастолического объема (ГКДО) сердца позволяет оценить преднагрузку [155].

ТПТД входит в комплексную Риссо-технологию мониторинга, которая также предусматривает непрерывный контроль СВ по кривой АД [16; 28; 107]. Клинический интерес к такому мониторингу СВ в режиме реального времени заключается в потенциальном улучшении диагностики, чтобы можно было выявить пациентов со снижением СВ или для оценки кратковременных изменений параметра во время динамических тестов или терапевтических задач (коррекция инфузионной терапии, коррекция дозы инотропов) [11; 58]. Вместе с тем в отсутствие внешней калибровки, например с помощью ТПТД, метод непрерывного мониторинга СВ может оказаться ненадежным, особенно при существенных изменениях ЦГД, что ограничивает его клиническую ценность [107; 174].

Цель-ориентированная терапия (ЦОТ) при сепсисе. С выбором мер мониторинга непосредственно связана проблема ЦОТ при коррекции нарушений гемодинамики при сепсисе. Роль ЦОТ в интенсивном лечении пациентов с сепсисом и септическим шоком остается предметом активной дискуссии [22; 82; 149]. Отсутствует общепринятый комплекс показателей, на коррекцию которых следует ориентироваться [82; 132; 149; 159].

Современные алгоритмы ЦОТ включают последовательную коррекцию ЦВД, АД, сатурации центральной венозной крови и / или уровня лактатемии [132; 195]. Несмотря на очевидную целесообразность этих корригирующих мер, многие авторы указывают, что ЦОТ, благоприятно влияя на течение начальных стадий сепсиса, не оказывает влияния на общую летальность и риск развития полиорганной недостаточности [85; 126; 143; 195].

Существует ряд гемодинамических параметров как статических, так и динамических, которые пробовали использовать в качестве показателей для ЦОТ в рамках так называемого «функционального гемодинамического мониторинга»

[138]. Например, с помощью тех или иных мер мониторинга, в том числе инвазивного, выполняли измерение СВ и других производных переменных, таких как УО, ОПСС, внесосудистая вода легких (ВСВЛ), индекс мощности сердца (ИМС), ГКДО, ВГОК и др. [196; 178]. Несмотря на патофизиологическое обоснование этого подхода, по данным современного мета-анализа, результаты клинических испытаний оказались недостаточно убедительными, чтобы какой-либо из предложенных алгоритмов был внедрен в стандартную практику [66].

При разработке алгоритмов ЦОТ одним из наиболее сложных вопросов является не только выбор корригируемого показателя, но и уровень его целевых значений, который следует достигать и поддерживать.

В процессе реализации ЦОТ, как правило, рекомендуют достигать и поддерживать уровень ряда умышленно выбранных показателей в диапазоне нормальных значений [82; 159]. Корректность применения конкретных значений того или иного показателя оценивают эмпирически на основе результатов лечения больных [162]. Вместе с тем отдельные клиницисты указывают, что оценка состояния кровообращения с позиций физиологической нормы при сепсисе может быть неадекватной [78; 189]. Авторы подчеркивают необходимость поиска новых показателей, более информативно отражающих специфику нарушений ЦГД при сепсисе [148; 189].

Таким образом, вопросы выбора оптимальных мер гемодинамического мониторинга, в том числе показаний к началу инвазивного мониторинга ЦГД, остаются нерешенными. В равной степени остается открытым и вопрос выбора корригируемых гемодинамических показателей и их целевого уровня в условиях сложных взаимно детерминированных нарушений преднагрузки, постнагрузки и сократимости миокарда, как это особенно характерно для СКМП.

I.4. Коррекция нарушений кровообращения при сепсисе

Коррекция нарушений кровообращения при сепсисе основана прежде всего на активной инфузионной терапии и назначении симпатомиметических сосудосуживающих и инотропных препаратов [7; 9; 17; 31; 77]. Необходимость инфузионной терапии при сепсисе не вызывает каких-либо сомнений, но оптимальный объем и типы инфузионных растворов все еще активно обсуждаются [75]. В актуальных международных рекомендациях указывают на целесообразность в качестве препаратов первой линии назначать сбалансированные кристаллоидные растворы [77]. Вполне очевидно, что у больных с нарушением функции миокарда в результате развившейся СКМП эффективность «инфузионной реанимации» может быть снижена [71; 173]. Плохая переносимость «жидкостной реанимации», вероятно, определяет достаточно высокий процент «нереспондеров» [71]. У больных с миокардиальной дисфункцией начинают уделять все большее внимание потенциальной эффективности различных инотропных препаратов, в частности инодилатора левосименада, β -адреноблокаторов и / или метаболотропных лекарственных средств [19; 30; 70; 81].

В настоящее время в качестве препарата первой линии однозначно рекомендуют норэпинефрин, и лишь при его недостаточной эффективности — дополнительное назначение вазопрессина или эпинефрина, при этом использование допамина в качестве вазоконстриктора резко ограничивают [14; 15; 25; 77].

Можно полагать, что эффективность норэпинефрина при сепсисе или септическом шоке обусловлена его выраженными альфа-1 агонистическими свойствами в сочетании с умеренным бета-1 агонистическим действием, повышающим инотропизм миокарда [40]. Как правило, инотропные эффекты норэпинефрина не упоминают и позиционируют его как «чистый» вазопрессор [77].

В большинстве современных рекомендаций введение норэпинефрина рекомендуют начинать после адекватной инфузионной нагрузки (не менее 30 мл/кг), однако в ряде исследований предлагают начать использование норэпинефрина, не дожидаясь эффекта инфузии, параллельно ей [133], иногда даже с первого часа интенсивной терапии [108].

Несмотря на то что несомненные приоритеты норэпинефрина при коррекции септической артериальной гипотензии не вызывают сомнений, определенная дискуссия сохраняется. Указывают, что ни одно из исследований до конца убедительно не доказало преимуществ одного вазопрессора над другим, в частности по влиянию на микроциркуляцию [141]. Отдельные эксперты высказывают мнение о том, что показания к назначению вазопрессоров и инотропов не всегда достаточно четко сформулированы [129].

Показаниями к назначению инотропных препаратов считают признаки гипоперфузии, сохраняющиеся несмотря на адекватную инфузионную терапию и назначение вазопрессоров [77]. Можно предположить, что недостаточно конкретные показания к началу инотропной поддержки миокарда играют определенную роль в неоднозначности результатов применения кардиотонических препаратов. По данным одних авторов, назначение инотропов ассоциируется с улучшением выживаемости [45], а согласно другим данным, использование увеличивает летальность при сепсисе [157].

Аналогичная ситуация сложилась и с β -адреноблокаторами. Результаты применения β -блокаторов, которые сначала казались перспективными, в настоящее время неоднозначны [177].

В равной степени все это относится и к левосимендану, который претерпел период активного увлечения [62], затем осторожного и сомнительного отношения [81; 111], а в последних рекомендациях вообще не рекомендован при сепсисе и септическом шоке [77].

Метаболики, потенциально способные улучшить функцию миокарда, например фосфокреатин, также не имеют убедительных доказательств, хотя в отдельных исследованиях сообщают об их эффективности [26]. Есть основания

полагать, что недостаточная эффективность ряда лекарственных средств в отдельных клинических наблюдениях может быть связана не с недостатками препаратов, а с не всегда четко сформулированными показаниями к их назначению [128].

Завершая анализ современной литературы, посвященной оценке и коррекции ЦГД при сепсисе, можно выделить несколько аспектов проблемы, которые остаются недостаточно изученными.

До настоящего времени не объективизированы показания к началу инвазивного мониторинга ЦГД. Рекомендуемый «эскалационный алгоритм», когда инвазивные методики оценки кровообращения рекомендуют использовать только при прогрессирующем ухудшении состояния больных, нарастающей нестабильности гемодинамики и рефрактерности к симпатомиметическим препаратам, резко ограничивает применение инвазивного мониторинга ЦГД как меры диагностики ранних и латентных нарушений функции сердца.

Практически не изучена значимость изменений ЦГД как ранних предикторов неблагоприятного исхода сепсиса. Не установлены показатели, целенаправленная коррекция которых может улучшить прогноз, остается неясным вопрос об оптимальных мерах коррекции ЦГД в рассматриваемой клинической ситуации.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с разрешением этического комитета ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского, протокол № 11 от 13.12.2018, 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.

II.1. Общая характеристика клинических наблюдений

В ходе исследования проанализировали данные обследования и лечения 463 больных (272 мужчин и 191 женщина) в возрасте 21–90 (59,0 [44,0–72,0] (58,2 ± 0,78)) лет с абдоминальным сепсисом, осложнившим различные хирургические заболевания (*таблица 1*). Критерии включения, невключения и исключения варьировались в зависимости от задач конкретных разделов исследования (см. *разд. II.3*).

Таблица 1

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%

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.

Развитие сепсиса диагностировали в соответствии с критериями Сепсис-3 [165], наличие инфекционного процесса подтверждалось уровнем прокальцитонина (ПКТ), определение которого выполнили в 398 (86 %) наблюдений. Уровень ПКТ на начальном этапе лечения колебался в диапазоне 0,05–200 ((6,4 [1,8–42,9]) нг/мл. Значение ПКТ > 0,05 нг/мл выявили в 350 (87,9 %) наблюдений, причем в 334 (83,9 %) наблюдениях значения биомаркера были выше 0,5 нг/мл. Тяжесть состояния при поступлении в отделение по шкале APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health*) составила 4–31 (13 [10–16]) баллов, по шкале SOFA — 1–16 (6 [6–9]) баллов.

Септический шок в соответствии с критериями Сепсис-3 [165] 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] ($3,2 \pm 0,1$)) ммоль/л.

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

II.2. Общая характеристика мер интенсивной терапии

Все больные получали стандартное лечение, включавшее: стартовую антибиотикотерапию препаратом широкого спектра, имеющим антианаэробный

эффект ($n = 203$ (44 %)), либо комбинацию, один из компонентов которой имел антианаэробный эффект ($n = 260$ (56 %)).

По результатам микробиологического скрининга биологических сред, в 304 (65,5 %) наблюдениях были получены положительные микробиологические результаты, выявившие рост грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (рисунк 1).

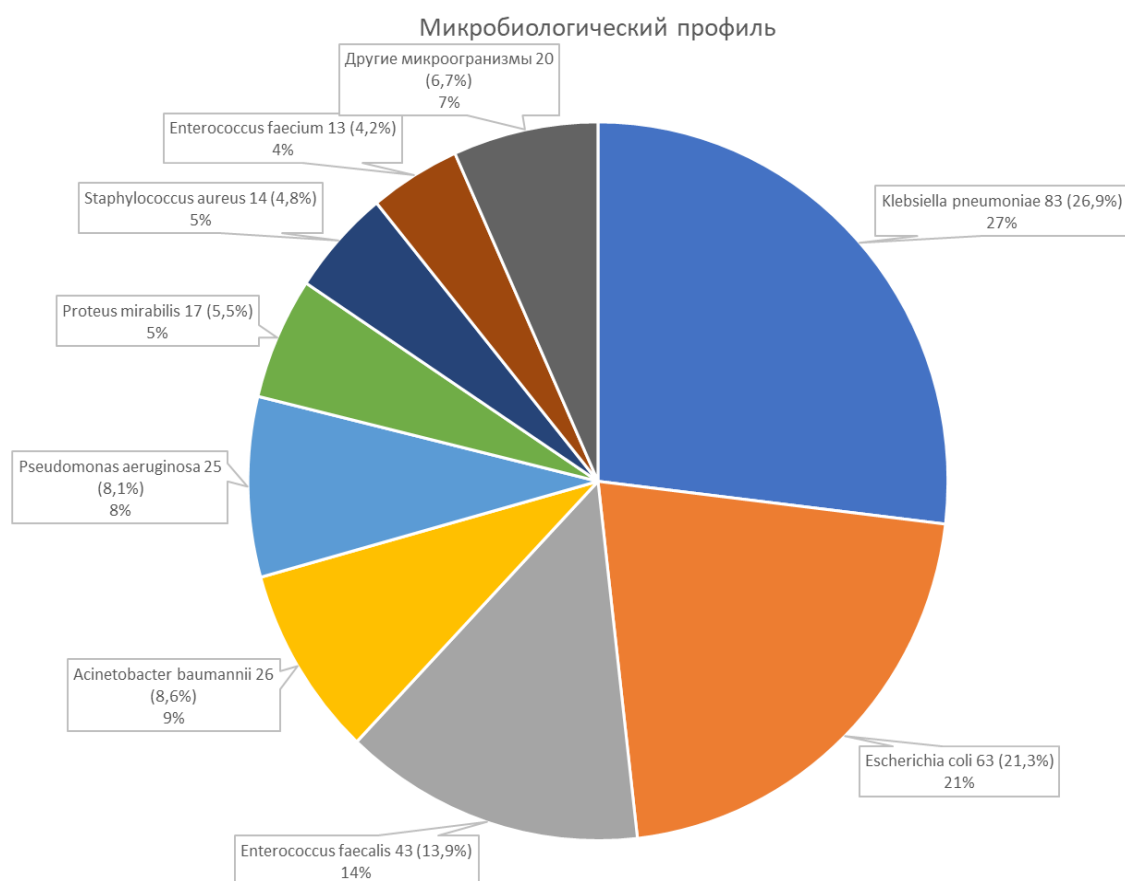


Рисунок 1. Микроорганизмы, выявленные при микробиологическом скрининге биологических сред

Антимикробную терапию проводили в соответствии с рекомендациями Сепсис-3 [77; 147] и стратегии контроля антибактериальной терапии (СКАТ) [35]. В 97 (21 %) наблюдениях назначали меропенем (3 г/сут.), в 106 (23 %) — имипенем+циластатин (3 г/сут.), в 260 (56 %) — комбинацию цефтриаксона (4 г/сут.) и метронидазола (1,5 г/сут.). По результатам бактериологических посевов продолжали стартовую терапию либо начинали применять

цефоперазон+сульбактам, цефепим или комбинацию ципрофлоксацина и амикацина.

Инфузию сбалансированных кристаллоидных растворов (Фриостерин — ООО «Гротекс», Стерофундин — ВВраун, Рингера раствор — ООО «Гематек», Ацесоль — ОАО «Биохимик»), выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений в системе кровообращения по рекомендациям «Сепсис-3» [165]. Введение альбумина (Альбумин 25 %, Kedrion biopharma (Италия) выполняли в 79 (17 %) наблюдениях, трансфузии свежезамороженной плазмы — в 51 (11%), эритроцитарной массы — в 120 (26 %). Коррекцию кислотно-основного состояния (КОС) и уровня электролитов в крови осуществляли по общепринятой методике.

Заместительную почечную терапию — продленную вено-венозную гемодиализацию (ГДФ) проводили 322 (69,5%) больным в интермиттирующем режиме по почечным и внепочечным показаниям. ГДФ выполняли с помощью аппарата *multiFiltrate* — Fresenius Medical Care и растворов *multiBic* и *multiLac*. ГДФ начинали на 1–4 ((2,0 [2–3] ($2,4 \pm 0,07$)) сутки от поступления в отделение, общая продолжительность процедуры составила 1–8 ((2,5 [1,8–5] ($3,3 \pm 0,2$)) суток.

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) осуществляли в 417 (90 %) наблюдениях с помощью аппаратов ИВЛ (Drager Savina 300, Drager Infinity V500, Drager Evita XL, Drager Evita 4 edition), проводили в индивидуально подбираемом протективном режиме с дыхательным объемом (ДО) 5–8 мл/кг идеальной массы тела, соотношением вдох / выдох 1:1–1:2, положительным давлением в конце выдоха 5–15 см вод. ст., FiO_2 30–80 %. ИВЛ проводили в режимах «Bi-level Positive Airway Pressure (BiPAP), Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV)». Регулируя ДО и частоту дыхания, стремились поддерживать нормовентиляцию или умеренную гипервентиляцию ($PaCO_2$ 40–34 мм рт. ст.), сатурацию контролировали с помощью пульсоксиметра, поддерживая $Sat \geq 90$ % и дискретно контролируя PaO_2 (целевое $PaO_2 / FiO_2 \geq 300$ мм рт. ст.). В 46 (9,9 %) наблюдениях применяли кислородотерапию: в 18 (39,2 %) наблюдениях проводили инсуффляцию увлажненного кислорода через носовые канюли с потоком 3–5 л/мин; в

28 (60,8 %) наблюдениях использовали аппарат для высокопоточной кислородотерапии AIRVO 2 — Fisher & Paykel HEALTHCARE (n = 28 (60,8 %)) с параметрами (t 34С; Flow 35-60 l/min, FiO₂ 30–50 %).

Все больные (n = 417), находившихся на ИВЛ, получали плановую седативную терапию: пропофол в дозах 0,75–3,2 (2 [1,0–2,1]) мг/кг/ч, других седативных препаратов и миорелаксантов не назначали.

При отлучении от респиратора использовали вспомогательные режимы вентиляции легких (СРАР). Экстубацию трахеи выполняли по общепринятым показаниям. Длительность ИВЛ составила 4–39 (12 [8,0–19,0 (13,9 ± 0,7)]) суток.

Инфузии симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений в системе кровообращения по рекомендациям «Сепсис-3» [165] и «Сепсис Сурайвл» [77; 147] с помощью шприцевых дозаторов фирмы B. Braun Melsungen AG. Норэпинефрин в дозах 0,07–2,7 (0,2 [0,1–0,36 (0,3 ± 0,04)]) был назначен в 352 (76 %) наблюдениях, эпинефрин — 0,01–0,55 (0,09 [0,05–0,2 (0,14 ± 0,03)]) был назначен в 65 (14 %) наблюдениях, допамин — 1,8–19 (5 [4,0–8,6 (7,0 ± 0,75)]) был назначен в 69 (14,9 %) наблюдений, добутамин — 1,0–15 (5 [3,0–7,25 (5,7 ± 0,49)]) был назначен в 37 (8%) наблюдениях.

Во всех наблюдениях осуществляли комплексный неинвазивный мониторинг с помощью мониторинговых систем Drager Infinity Delta, Drager Infinity Delta XL. Регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), ЧСС, АД неинвазивным методом, сатурацию крови (Sat) — методом пульсоксиметрии, температуру тела, темп диуреза, частоту спонтанных дыхательных движений.

Регулярно, 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. Исследования проводили с помощью автоматических экспресс-анализатора ABL 800 Radiometer. Один раз в сутки выполняли общий клинический и биохимический анализы и исследование плазменного коагуляционного звена венозной крови с помощью анализаторов: автоматический гематологический анализатор ABX Pentra XL 80 (Horiba medical, Франция), МЕК-9100 (Nihon Kohden, Япония); анализатор

автоматический биохимический Dimension ExL200 (Siemens, Германия), Dimension pand plus (Siemens, Германия), Advia 1800 Chemistry System (Siemens, Германия), Rx imola (Randox, Япония); автоматический коагулометрический анализатор ACL TOP 500 (IL Werfen, США). Раз в трое суток выполняли общий анализ мочи по общепринятой методике с помощью анализатора мочи Aution Max-4030 (Arkray, Япония) и Clinitek Atlas (Siemens, Германия).

Уровень ПКТ определяли иммуноферментным методом с помощью анализатора miniVIDAS (BioMerieux, Франция).

II.3. Дизайн и общая характеристика разделов исследования

II.3.1. Изучение ранних факторов риска летального исхода сепсиса как показаний к инвазивному мониторингу центральной гемодинамики

Выполнили ретроспективное наблюдательное исследование (*рисунок 2*).
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.



Рисунок 2. Дизайн разделов исследования

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.

Критерии исключения:

- летальный исход, не связанный с сепсисом;
- перевод больного в другое отделение или стационар.

Всего было отобрано 267 медицинских карт, полное соответствие критериям включения установили у 157 больных. Причины невключения в исследование: смерть в первые часы после поступления в ОРИТ до выполнения лабораторных исследований — 13 наблюдений, терминальная стадия онкологического заболевания — 55, наличие сопутствующих клапанных заболеваний сердца и осложненных форм ишемической болезни сердца, хронической недостаточности кровообращения — 40, беременность — 2. Исключили из исследования 23 больных. Причины исключения: летальный исход, не связанный с сепсисом, — 17 наблюдений; перевод в другое отделение или стационар — 6. Проанализировали данные 134 больных (82 мужчин и 52 женщин) в возрасте 22–85 (58,5 [43–71]) лет с абдоминальным сепсисом. Тяжесть состояния при поступлении в ОРИТ по шкале APACHE II составила 4–31 (13 [11–17]) баллов, по шкале SOFA — 1–14 (6 [4–8]) баллов. Анализировали демографические и клинико-лабораторные показатели, регистрация которых была возможна в первые сутки пребывания в ОРИТ.

Далее отобрали больных, у которых в интервале 24–72 ч от поступления в ОРИТ по общеклиническим показаниям был налажен инвазивный мониторинг ЦГД с помощью ТПТД. В эту выборку вошли 52 больных

(33 мужчины и 19 женщин) в возрасте 22–83 (48 [39; 64]) лет. Симпатомиметические препараты были назначены в 33 (63,4 %) наблюдениях; летальность в ОРИТ составила 30,7 % (16 больных). При ретроспективном анализе этих больных разделили на две подгруппы: с наличием сочетания факторов риска летальности ($n = 14$) и без факторов риска ($n = 38$). Анализировали измеряемые и расчетные гемодинамические показатели при начале инвазивного мониторинга.

II.3.2. Предикторная и диагностическая значимость показателей центральной гемодинамики

Выполнили простое проспективное наблюдательное исследование (*рисунок 2*).

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 85 лет;
- отсутствие при поступлении в ОРИТ клинико-диагностических признаков септического шока;
- наличие письменного информированного согласия на использование инвазивных мер наблюдения и лечения, включая применение транспульмональной термодилуции.

Критерии невключения:

- терминальная стадия онкологические заболевания;
- наличие сопутствующих клапанных заболеваний сердца и осложненных форм ишемической болезни сердца, хронической недостаточности кровообращения в анамнезе;
- 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.

Первично отобрали 70 больных, не включили пятерых, исключили троих. Причины невключения: наличие сопутствующей ишемической болезни с постинфарктым кардиосклерозом — 3 больных, невозможность выполнить катетеризацию бедренной артерии — 2 больных. Причины исключения: летальный исход на вторые-третьи сутки от поступления в ОРИТ — 2 наблюдения; вынужденное прекращение мониторинга по техническим причинам — 1 наблюдение. Проанализированы результаты обследования и лечения 62 больных (39 мужчин и 23 женщин) в возрасте от 22 до 83 лет (48,0 [39,25–63,75] ($50,9 \pm 2,1$)) лет. Тяжесть состояния при поступлении в ОРИТ по шкале APACHE II 6–20 (13,0 [10,0–15,0]) баллов, по шкале SOFA — 2–14 (8,0 [6,75–9,25] ($8,1 \pm 0,3$)) баллов. Выжили 43 (69,4) больных (1-я группа), умерли — 19 (30,6 %) (2-я группа); 28-суточная летальность составила 30,6 %, общая госпитальная летальность — 30,6 %.

Анализировали демографические и клинико-лабораторные показатели, измеряемые и расчетные гемодинамические параметры. ТПТД и регистрацию показателей выполняли в первые 12 часов от момента поступления больного в ОРИТ, а затем — ежедневно утром в интервале между 09:00 и 11:00.

Измеряемые и расчетные параметры анализировали на трех этапах: 1 — 1-е сутки после поступления в ОРИТ, 2 — 2-е сутки, 3 — 4-е сутки.

II.3.3. Коррекция индекса функции сердца (ИФС) как мера улучшения состояния кровообращения и клинического состояния

Выполнили простое проспективное рандомизированное клиническое (пилотное) исследование (*рисунок 2*). Рандомизацию после окончательного отбора больных осуществляли методом «конвертов».

Критерии включения:

- 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, включая ТПТД и использование инотропных лекарственных средств;

- ИФС $< 5,8 \text{ мин}^{-1}$ непосредственно после начала ТПТД.

Критерии невключения:

- ИФС $> 5,8 \text{ мин}^{-1}$ непосредственно после начала ТПТД;

- 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, не связанный с сепсисом;

- перевод больного в другое отделение или стационар;

- вынужденное прекращение мониторинга ЦГД в первые четверо суток от начала исследования;

- отказ больного от участия в исследовании.

Первично отобрали 71 больного, не включили 23 больных. Причины невключения: наличие митрального порока сердца — 1 наблюдение, невозможность выполнить катетеризацию бедренной артерии — 1, ИФС $> 5,8 \text{ мин}^{-1}$ непосредственно после начала ТПТД — 21 наблюдение. Исключили из исследования 1 больного вследствие прекращения ТПТД на 2-е сутки исследования по техническим причинам.

Обследовали 47 больных (28 мужчин и 19 женщин) в возрасте 22–73 (50,5 [41,061,0] ($51,7 \pm 1,8$)) лет с уровнем ИФС $< 5,8 \text{ мин}^{-1}$. Тяжесть состояния при поступлении в ОРИТ по шкале APACHE II 6–26 (13,1 [10,0–16,0]) баллов, по шкале SOFA — 5–14 (8,0 [6,0–10,0]) баллов. Летальный исход наступил у 19 больных, 28-суточная летальность составила — 40,4 %, общая госпитальная летальность — 40,4 %.

Случайным образом выделили на две группы: 1-я группа больных ($n = 23$) со стандартными лечебными мерами (инфузионная терапия, введение НЭ), не получающих инотропные лекарственные средства, и 2-я группа больных ($n = 24$), получающих наряду со стандартными лечебными мерами симпатомиметические инотропные лекарственные средства (эпинефрин, добутамин, допамин) в индивидуально подбираемых дозах. По демографическим показателям, спектру заболеваний, осложнившихся сепсисом и частоте использования ИВЛ группы не отличались (таблица 2).

Таблица 2

Демографические показатели, использование ИВЛ и заболевания, осложнившиеся сепсисом у больных со сниженным ИФС, не получающих (1 группа, $n = 23$) и получающих (2 группа, $n = 24$) симпатомиметические инотропные лекарственные средства

Показатель \ Группа	1 группа Без инотропных лекарственных средств ($n = 23$)	2 группа С инотропными лекарственными средствами ($n = 24$)	p
Мужчин / женщин, n/n (% / %)	13/10 (56,5 % / 43,5 %)	15/9 (62,5 % / 37,5 %)	0,77
Возраст, лет	62,5 [55,5–69,5,5]	62 [45,25–65,5]	0,4
Использование ИВЛ	23 (100 %)	24 (100 %)	1,0
Заболевания осложнившиеся сепсисом:			
острый деструктивный панкреатит	13 (56,5 %)	15 (62,5 %)	0,77
перфоративная язва двенадцатиперстной кишки или желудка	5 (21,8 %)	4 (16,7 %)	0,72
перфорация кишки	3 (13 %)	2 (8,3 %)	0,66
острый холангит	2 (8,7 %)	3 (12,5 %)	1,0

Анализировали клинико-лабораторные показатели, измеряемые и расчетные гемодинамические параметры. ТПТД и регистрацию показателей выполняли ежедневно утром в интервале между 09:00 и 11:00.

Измеряемые и расчетные параметры анализировали на трех этапах: 1 — 1-е сутки исследования, 2 — 2-е сутки, 3 — 4-е сутки.

II.3.4. Оценка клинической эффективности алгоритма оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе

Выполнили ретроспективное когортное исследование (*рисунок 2*).

Критерии включения:

- возраст от 18 до 85 лет;
- наличие абдоминального сепсиса или септического шока в соответствии с критериями «Сепсис-3»;

- тяжесть состояния по шкале SOFA после первичной стабилизации состояния на вторые-третьи сутки нахождения в ОРИТ — 7 баллов и более и / или лактатемия в эти же сроки 1,6 ммоль/л и более.

Критерии невключения:

- терминальная стадия онкологического заболевания;
- наличие, по данным медицинской карты, сопутствующих клапанных заболеваний сердца, осложненных форм ишемической болезни сердца и / или хронической недостаточности кровообращения;
- беременность;

Критерии исключения:

- летальный исход, не связанный с сепсисом;
- перевод больного в другое отделение или стационар.

Первично отобрали 155 медицинских карт больных, лечившихся в ОРИТ в 2020–2022 гг. В соответствии с критериями не включили 21 больного: наличие неоперабельных онкологических заболеваний — 3 наблюдения, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы — 18 наблюдений. Исключили двоих больных: летальный исход, не связанный с сепсисом (продолжающееся кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода), — 1 наблюдение, перевод в другой стационар — 1 наблюдение.

Проанализировали данные 132 больных (81 мужчины и 51 женщины) в возрасте 29–83 (57,0 [45,0–68,0] ($56,7 \pm 1,2$)). Тяжесть состояния при поступлении в ОРИТ по шкале APACHE II составила 8–31 (14,0 [12,0–18,0] ($14,7 \pm 0,4$)) баллов, по шкале SOFA — 6–16 (8,0 [6,0–9,0] ($8,2 \pm 0,2$)) баллов,

уровень лактаемии 1,2–8,1 (2,2 [1,6–3,2] (2,5 ± 0,1)) ммоль/л; 28-суточная летальность составила 40,1 %, общая госпитальная летальность — 42,4 %.

Анализировали клинико-лабораторные показатели, в том числе характеризующие меры по стабилизации кровообращения и исходы лечения.

На основании результатов анализа когорту разделили на две группы: 1 группа — больные (n = 71), у которых применяли ТПТД, 2 группа — больные (n = 61), у которых не применяли ТПТД.

II.4. Методики исследования и анализируемые показатели

II.4.1. Транспульмональная термодилуция и комплексная оценка состояния кровообращения

ТПТД проводили по стандартной методике (*рисунок 3*) [16] с помощью модуля PiCCO-plus (фирма Pulsion Medical Systems) мониторинговой системы Infinity (фирма Drager). Больным выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и / или внутренняя яремная) стандартным полиуретановым катетером и бедренной артерии катетером Pulsioath PV2015L204F (фирма Pulsion Medical Systems). Определение сердечного выброса осуществляли по стандартной методике разведения холодного индикатора (метод Стюарта-Гамильтона).

Регистрировали среднее АД (мм рт. ст.), ЧСС (мин⁻¹), СВ (л/мин), сердечный индекс (СИ, л/мин/м²), ОПСС, индексированные ОПСС (ИОПСС, дин·с·см⁻⁵·м²), ударный объем (ИУО, мл/м²), глобальный конечно-диастолический объем (ИГКДО, мл/м²), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС, %), ИФС (мин⁻¹).

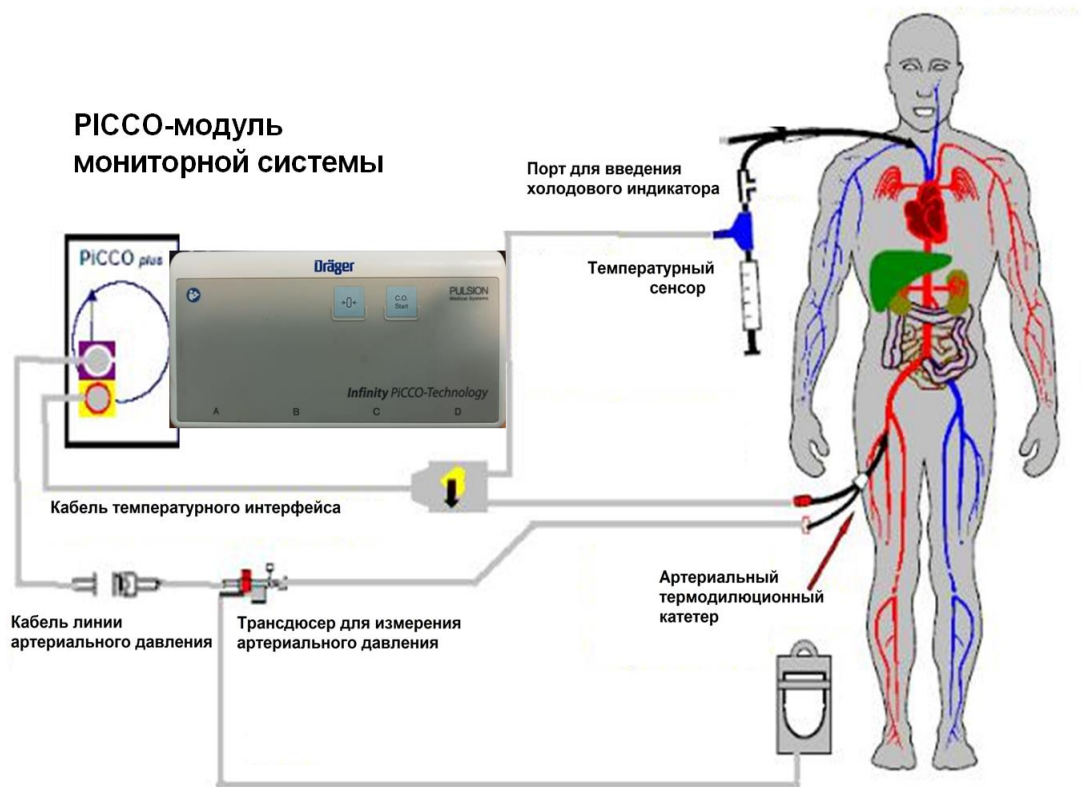


Рисунок 3. Схема транспульмональной термодилуции

Рассчитывали:

- ИМС по формуле:

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

- показатель «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» (ПСОП, %) (англ. afterload-related cardiac performance) [189], как отношение величин измеренного СВ ($\text{СВ}_и$) и расчетного СВ ($\text{СВ}_р$) по формуле:

$$\text{ПСОП (\%)} = \text{СВ}_и \text{ (л/мин)} / \text{СВ}_р \text{ (л/мин)} \times 100 \text{ (\%)},$$

$$\text{где } \text{СВ}_р = \text{ОПСС}^{-0,64} \times 394,07;$$

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

- инотропный индекс (ИИ) и вазоактивно-инотропный индекс (ВИИ) [4]

по формулам:

$$\text{ИИ (у.е.)} = \text{доза допамина (мкг/кг/мин)} + \text{доза добутамина (мкг/кг/мин)} (\text{мкг/кг/мин}) + \text{доза эпинефрина (мкг/кг/мин)} \times 100;$$

ВИИ (y.e.) = доза НЭ (мкг/кг/мин) × 100 + доза допамина (мкг/кг/мин) + доза добутамина (мкг/кг/мин) + доза эpineфрина (мкг/кг/мин) × 100.

II.4.2. Демографические и клинико-лабораторные показатели

Анализировали возрастные и гендерные характеристики обследованных больных. Тяжесть состояния оценивали по шкалам APACHE II и SOFA, для расчета которых использовали стандартные онлайн калькуляторы.

Показатели КОС, лактатемию и уровень ПКТ определяли с помощью стандартных лабораторных методик (разд. II.2.).

II.5. Методы статистической обработки данных

Расчет выборки производили по формуле:

$$n = 2 * (Z\alpha/2 + Z\beta)^2 / (d/SD)^2,$$

где n — количество пациентов, α — ошибка первого рода, β — ошибка второго рода, $Z\alpha/2$ и $Z\beta$ — значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β соответственно, d/SD — отношение клинически значимой разности групповых средних к среднеквадратическому отклонению [29].

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

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Развернутый статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15.

Соответствие распределения 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 (разграничение больных с наличием и отсутствием признака) 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 (порог отсечения, точка *cut-off*), то есть значение переменной, указывающее на риск неблагоприятного исхода, определяли по

индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности теста, приближающейся к 80 %, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минимальная разность между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям.

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

ГЛАВА III

РОЛЬ ИНВАЗИВНОГО МОНИТОРИНГА В КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

При лечении сепсиса принято максимально широко использовать неинвазивные методы контроля за состоянием системы кровообращения [184]. Общепринятый алгоритм предусматривает начало инвазивного мониторинга ЦГД только тогда, когда прогрессирует нестабильность кровообращения и рефрактерность к симпатомиметическим препаратам [59]. При такой «отсроченной» тактике диагностическая эффективность мониторинга, вероятно, может снижаться. Есть основания полагать, что инвазивная оценка ЦГД показана больным с высоким риском летального исхода не как крайняя мера, а как стандартный компонент интенсивного лечения, облегчающий выбор оптимальных корригирующих мер [189]. Однако эффективность коррекции ЦГД под контролем инвазивного мониторинга, например ТПТД, остается недоказанной [196].

III.1. Ранние предикторы летального исхода сепсиса как показания к инвазивному мониторингу центральной гемодинамики

III.1.1. Неблагоприятная предикторная значимость клинико-лабораторных показателей, оценка которых возможна в первые сутки нахождения в ОРИТ

На первом этапе исследования проанализировали предикторную значимость в отношении риска летальности клинико-лабораторных показателей, оценка которых доступна в течение первых 24 часов нахождения больных с абдоминальным сепсисом в ОРИТ.

Оценка по шкалам APACHE II и SOFA (таблица 3) указывала на наличие сепсиса и свидетельствовала о тяжелом состоянии большинства больных.

Таблица 3

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

Показатели	Min	Max	Me [P25 – P75] (M ± m)
APACHE II, баллы	4	31	13 [11–17]
SOFA, баллы	2	14	6 [4–8]
ЧСС, мин ⁻¹	57	150	102 [90,3–112,8] (102,3 ± 1,7)
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 _{2v} , %	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]

Медианное значение АДср соответствовало рекомендуемому уровню для больных с сепсисом. У 7 % больных АДср было ниже 70, у 14,9 % — выше 100 мм рт. ст. Медиана ЧСС указывала на умеренную тахикардию. ЧСС более 90 мин⁻¹ регистрировали у 76 % больных. Норэпинефрин был назначен 61,2 % больных, дополнительные симпатомиметические средства — 26,1 % больных, значения ВИИ и ИИ варьировались. Гиперлактатемию (> 2 ммоль/л) выявили в 37,5 % наблюдений. Значения sVO₂ и pH колебались в широких пределах, выходя за границы физиологической нормы. Однако средние значения показателей соответствовали последней. Наличие инфекции подтверждалось уровнем ПКТ > 0,05 нг/мл у 92,5 % больных, причем в 76 % наблюдений значения биомаркера были выше 0,5 нг/мл.

Таблица 4

**Предикторная значимость в отношении летального исхода
клинико-лабораторных показателей,
зарегистрированных при поступлении в ОРИТ**

Показатели	ОШ	95 %-й ДИ	p
Пол	0,7540	0,2545–2,2337	0,6115
APACHE_II	1,1814	1,0112–1,3804	0,0297

Продолжение таблица 4

SOFA	1,5712	1,1934–2,0686	0,0001
АДср	1,0016	0,9734–1,0307	0,9124
ЧСС	0,9835	0,9527–1,0153	0,2999
ИИ	0,8820	0,7052–1,1031	0,2148
ВИИ	0,9884	0,9643–1,0130	0,2888
Лактат	3,5293	1,7421–7,1500	0,0001
sO _{2v}	0,9701	0,9026–1,0428	0,4091
pH	6,8555	0,014–3230,30	0,5342
ПКТ	0,9948	0,9846–1,0051	0,3225

Среди показателей, регистрация которых была возможна в ранние сроки после поступления больных в ОРИТ (таблица 4), прогностическую значимость продемонстрировали оценки по APACHE II и SOFA, а также лактатемия. Остальные параметры не были ассоциированы с летальностью.

Множественный регрессионный анализ с включением трех независимых предикторов, подтвердил 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 4) обеспечила модель очень хорошего качества (ППК 0,813; 95 %-й ДИ 0,698–0,897; $p < 0,0001$); ПЗ ≥ 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 %.

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.

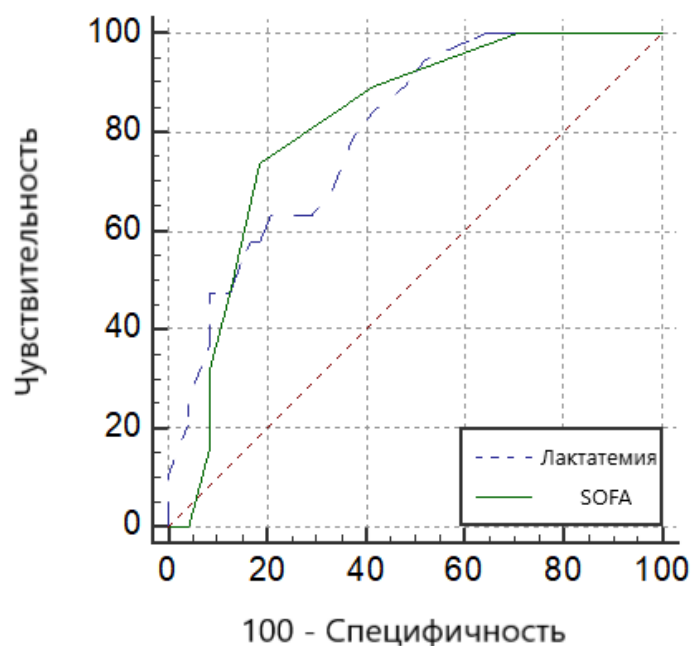


Рисунок 4. ROC-кривые, отражающие разделительную способность лактаемии и тяжести состояния по шкале SOFA в отношении летальности

III.1.2. Показатели центральной гемодинамики у больных с ранними клинико-лабораторными предикторами летального исхода сепсиса

На следующем этапе исследования выделили группу больных ($n = 52$), у которых в интервале 24–72 ч от поступления в ОРИТ по общеклиническим показаниям была налажена ТПТД. Из них ранние предикторы летальности выявили у 14 (26,9 %). В остальных 38 (73,1 %) наблюдениях факторов риска не было.

В подгруппах больных с наличием или отсутствием факторов риска стандартные показатели кровообращения и интенсивность симпатомиметической терапии не различались (таблица 5). Вместе с тем ряд параметров ЦГД, интегрально характеризующих насосную функцию сердца (СИ, ИМС, ПСОП, ИФС, ГФИС), у больных с сочетанием факторов риска были значимо ниже.

Принципиально важно, что в 1-й подгруппе частота снижения СИ до уровня менее $2,5 \text{ л/мин/м}^2$, однозначно указывающего на выраженную кардиодепрессию, составила 50 %, а во 2-й — 2,7 % ($p = 0,0002$). Сочетание

установленных в исследовании факторов риска летального исхода являлось независимым предиктором уровня СИ $< 2,5$ л/мин/м² (ОШ 37,0; 95 %-й ДИ 3,9167–349,5290; $p = 0,002$).

Таблица 5

Показатели кровообращения при начале инвазивного мониторинга (n = 52)

Группа Показатель	Сочетание факторов риска есть (n = 14)	Сочетания факторов риска нет (n = 38)	p
SOFA, баллы	10,5 [9–12] ($10,37 \pm 0,4$)	7 [6–8,5] ($7,3 \pm 0,34$)	$< 0,0001$
Лактатемия, ммоль/л	2,9 [2,3–3,2] ($2,8 \pm 0,2$)	1,0 [0,8–1,5]	$< 0,0001$
АДср, мм рт.ст.	88,8 [77,2–110] ($95,5 \pm 6,0$)	89,7 [77,3–104] ($90,9 \pm 2,4$)	0,742
ЧСС, мин ⁻¹	100 [88–115,5] (100 ± 5)	100 [89,8–110,5] (99 ± 3)	0,880
СИ, л/мин/м ²	2,9 [2,4–3] ($2,8 \pm 0,2$)	3,8 [3,5–4,1]	0,0006
ИМС, Вт	0,694 [0,455–0,805]	0,821 [0,707–1,019]	0,0372
ПСОП, %	78,8 [73,5–87,7]	86,7 [82,1–95,7]	0,041
ИФС, мин ⁻¹	5,1 [4–5,5] ($4,9 \pm 0,3$)	6 [5,42–7]	0,003
ИУО, мл/м ²	35,7 [23–45,5] ($35,9 \pm 3,2$)	41 [35,7–53] ($43,1 \pm 1,8$)	0,08
ГФИС, %	20,7 [17,2–27,0]	28,9 [21,52–32,7]	0,01
ИОПСС, дин·с·см ⁻⁵ ·м ²	2124 [1788–2578] (2324 ± 214)	1895 [1691–2420] ($2060 \pm 97,5$)	0,22
ИГКДО, мл/м ²	694 [573–783] (690 ± 38)	625 [502–761]	0,3
ИИ, у.е.	8 [4,5–10,3] ($7,8 \pm 1,9$)	5 [3,8–9,7]	0,679
ВИИ, у.е.	17,5 [0–27]	3,25 [0–16]	0,373

III.2. Предикторная и диагностическая значимость показателей центральной гемодинамики при сепсисе

III.2.1. Общая характеристика показателей центральной гемодинамики в ранние сроки интенсивного лечения сепсиса

В 1-е сутки отметили умеренную тахикардию, сохранявшуюся на всех последующих этапах, уменьшение относительно нормы медианы ИОПСС и ИГКДО (таблица 6). ПСОП был снижен по отношению к оптимальному уровню (≥ 80 %), хотя СИ находился в диапазоне нормальных значений.

На 2-е сутки увеличивались СИ, ИМС, ПСОП, ИУО и ГФИС. При этом медианы всех этих показателей находились в пределах нормы. На 4-е сутки зарегистрировали дальнейшее увеличение ИУО. На этом этапе значения большинства параметров ЦГД, включая АДср, были выше, чем в 1-е сутки;

неизменными оставались только ЧСС, ИОПСС и ИФС. Показатели, характеризовавшие симпатомиметическую терапию (ИИ, ВИИ) и эффективность НЭ (АДср/доза НЭ) статистически значимо не изменялись. Использование инотропных препаратов (ИИ) было минимальным.

Можно было отметить, что в целом по группе больных с абдоминальным сепсисом в течение первых четырех суток интенсивного лечения изменения медианных (средние) значений параметров ЦГД были минимальны, причем большинство показателей находились в пределах нормы. Исключение составил расчетный ПСОП, который на 1-е сутки был отчетливо снижен.

Дальнейший анализ показал, что уже с первых суток нахождения в ОРИТ и на протяжении всего анализируемого периода времени у больных с неблагоприятным исходом сепсиса были снижены в сравнении с выжившими СИ, ПСОП, ИФС и ГФИС (*таблица 7*). Кроме того, на отдельных этапах у умерших впоследствии больных еще ряд гемодинамических показателей по сравнению с выжившими были значимо ниже или проявляли тенденцию к снижению — АДср (4-е сутки), ИМС (2-е и 4-е сутки), ИУО (2-е и 4-е сутки) или повышению — ИОПСС (1-е и 2-е сутки), ИГКДО (4-е сутки). Статистически значимых отличий в интенсивности симпатомиметической терапии и чувствительности к НЭ не было.

Выявленные гемодинамические отличия у выживших и умерших больных послужили основанием для дальнейшего изучения неблагоприятной предикторной значимости параметров ЦГД.

**Показатели (Me [P25 — P75], M ± m) кровообращения у больных (n = 62) с абдоминальным сепсисом
в первые четверо суток интенсивного лечения**

Сутки \ Показатели	1-е	2-е	4-е	p1-2 сутки	p1-4 сутки	p2-4 сутки
АДср, мм рт. ст.	89,0 [76,2–105,3]	97,7 [88,5-106,9]	102,7 [91,1–109,0]	0,086	0,012	0,643
ЧСС, мин ⁻¹	102,0 [90,0–112,0] (100,7 ± 2,3)	99,0 [88,4-108,0] (98,2 ± 1,8)	97,0 [88,2–105,0] (96,2 ± 2,1)	0,939	0,243	0,892
СИ, л/мин/м ²	3,5 [2,6–4,0]	3,8 [3,1–4,4]	4,0 [3,4–4,6]	0,027	0,0001	0,157
ИМС, Вт/м ²	0,62 [0,52–0,85]	0,795 [0,643–0,992]	0,880 [0,690–1,0]	0,012	0,0001	0,099
ПСОП, %	77,0 [68,2–87,4]	85,3 [79,7–91,6]	87,2 [80,2–94,6]	0,0003	0,0001	1,0
ИФС, мин ⁻¹	6,0 [5,2–6,8] (5,9 ± 0,2)	6,2 [4,9–7,8] (6,3 ± 0,3)	5,9 [5,0–7,8] (6,3 ± 0,3)	0,127	0,08	1,0
ИУО, мл/м ²	37,2 [25,0–44,3] (36,2 ± 1,6)	40,0 [33,0–47,7] (40,3 ± 1,5)	44,5 [40,0–50,0] (44,0 ± 1,2)	0,007	<0,0001	0,004
ГФИС, %	24,9 [18,3–29,1]	27,1 [21,3–31,0]	27,9 [22,7–32,5]	0,015	0,0001	0,654
ИОПСС, дин·с·см ⁵ ·м ²	1896 [1590–2561]	1901 [1685–2471]	1795 [1510–2216]	1,0	0,092	0,143
ИГКДО, мл/м ²	573,7 [475,0–708,8]	619,1 [512,7–761,1]	636,0 [560,0–749,5]	0,526	0,024	0,292
ИИ, у.е.	0,0 [0,0–5,0]	0,0 [0,0–5,0]	0,0 [0,0–4,0]	1,000	1,000	1,000
ВИИ, у.е.	5,0 [0,0–30,0]	10,0 [0,0–30,0]	5,5 [0,0–17,0]	0,766	1,000	0,323
АДср/доза НЭ	368,4 [211,3–831,1]	518,2 [262,5–962, 8]	909,1 [401,2–1788,7]	1,000	0,704	0,541

**Гемодинамические показатели у выживших (1-я группа, n = 43) и умерших (2-я группа, n = 19) больных
с абдоминальным сепсисом**

Показатели	Группы	Значения показателей на этапах исследования		
		1-е сутки	2-е сутки	4-е сутки
АДср., мм рт. ст.	1-я	89,7 [77,8–102,9]	96,7 [91,0–104,3]	103,3 [95,7–110,3]
	2-я	83,7 [76,5–107,4]	98,0 [85,2–107,8]	93,3 [86,4–106,7]
	p	0,686	0,957	0,107
ЧСС, мин ⁻¹	1-я	101,0 [93,7–111,4]	98,3 [88,4–105,5]	97,0 [90,1–105,5]
	2-я	103,0 [76,5–114,9]	103,0 [89,4–113,9]	97,0 [80,7–105,0]
	p	0,703	0,356	0,636
СИ, л/мин/м ²	1-я	3,6 [2,8–4,0]	4,0 [3,6–4,5]	4,1 [3,6–4,8]
	2-я	2,9 [2,2–3,7]	3,2 [2,5–3,7]	3,5 [2,8–4,2]
	p	0,048	0,002	0,009
ИМС, Вт/м ²	1-я	0,640 [0,560–0,950] (0,755 ± 0,04)	0,849 [0,720–1,014] (0,894 ± 0,03)	0,960 [0,787–1,100]
	2-я	0,532 [0,402–0,745] (0,640 ± 0,07)	0,643 [0,469–0,794] (0,727 ± 0,07)	0,679 [0,606–0,935]
	p	0,083	0,004	0,0005
ПСОП %	1-я	79,2 [71,6–90,1]	86,3 [81,8–93,6]	90,4 [81,3–97,4]
	2-я	76,2 [63,3–81,2]	81,0 [71,0–87,7]	80,6 [73,3–87,0]
	p	0,041	0,050	0,002
ИФС, мин ⁻¹	1-я	6,3 [5,2–6,9]	6,8 [5,6–7,8]	6,6 [5,7–7,9]
	2-я	5,3 [3,1–6,2]	5,2 [3,5–7,1]	4,8 [3,3–5,7]
	p	0,007	0,008	0,001

Продолжение таблицы 7

Показатели	Группы	Значения показателей на этапах исследования		
		1-е сутки	2-е сутки	4-е сутки
ИУО, мл/м ²	1-я	37,8 [25,0–44,6]	42,0 [35,1–52,6]	46,7 [40,5–51,0]
	2-я	34,0 [25,0–42,0]	35,7 [22,2–43,0]	42,0 [31,9–47,6]
	p	0,423	0,012	0,067
ГФИС, %	1-я	25,707 [21,135–29,171]	28,404 [23,444–32,637]	29,401 [24,455–33,725]
	2-я	19,621 [13,662–28,975]	19,835 [14,328–28,175]	23,511 [17,89–29,165]
	p	0,045	0,002	0,014
ИОПСС, дин·с·см ⁻⁵ ·м ²	1-я	1750 [1572–2319]	1777 [1622–2230]	1742 [1510–2057] (1868 ± 83)
	2-я	2315 [1747–2916]	2486 [1901–2975]	1999 [1517–2579] (2167 ± 200)
	p	0,080	0,004	0,196
ИГКДО, мл/м ²	1-я	572,5 [458,2–676,7]	596,0 [510,2–720,5]	623,0 [544,0–693,0]
	2-я	628,0 [528,0–868,1]	731,0 [528,0–875,7]	656,7 [573,2–915,0]
	p	0,167	0,139	0,061
ИИ, у.е.	1-я	0,0 [0,0–5,0]	0,0 [0,0–4,0]	0,0 [0,0–3,75]
	2-я	0,0 [0,0–3,75]	3,0 [0,0–5,0]	2,0 [0,0–6,9]
	p	0,979	0,362	0,172
ВИИ, у.е.	1-я	5,0 [0,0–27,5]	10,0 [0,0–25,7]	5,0 [0,0–12,5]
	2-я	9,0 [0,0–30,0]	20,0 [0,0–33,7]	10,0 [0,0–22,5]
	p	0,703	0,621	0,262
АДср/доза НЭ	1-я	338,0 [179,3–853,7]	620,0 [239,5–1140,6]	1153,3 [419,0–2066,7]
	2-я	368,89 [258,6–546,0]	354, [285,5–681,5]	593,3 [345,6–919,2]
	p	0,567	0,400	0,134

Ш.2.2. Предикторная значимость показателей центральной гемодинамики в отношении риска летальности

Прежде всего, можно отметить, что максимально ранними (в 1-е сутки) независимыми предикторами летального исхода (таблица 8) были показатели ЦГД, интегрально характеризующие насосную функцию сердца (СИ, ПСОП, ИФС), и ГФИС, параметр, отражающий систолическую функцию.

ЧСС на всех этапах исследования разделительной способностью в отношении летальности не обладала (таблица 8). Некоторые показатели были предикторами неблагоприятного исхода только на одном из этапов исследования: ИУО и ИОПСС — на 2-е сутки, а АДср и ИГКДО — на 4-е сутки. ИМС имел предикторную значимость на 2-е и 4-е сутки.

Устойчивыми предикторами летального исхода сепсиса в течение всего периода исследования обладали СИ, ПСОП, ГФИС и ИФС. Разделительная способность в отношении летальности у регистрируемых показателей на этапах исследования варьировалась.

Таблица 8

Предикторная значимость показателей кровообращения у больных с абдоминальным сепсисом в первые четверо суток интенсивного лечения (n = 62)

	Сутки	ОШ	95%-ный ДИ	p
АДср	1-е	1,0042	0,9765–1,0326	0,769
	2-е	0,9986	0,9608–1,0380	0,944
	4-е	0,9547	0,9127–0,9986	0,043
ЧСС	1-е	0,9906	0,9612–1,0209	0,540
	2-е	1,0207	0,9814–1,0617	0,306
	4-е	0,9915	0,9584–1,0257	0,620
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
ИМС	1-е	0,2772	0,0382–2,0108	0,204
	2-е	0,0771	0,0063–0,9356	0,044
	4-е	0,0032	0,0001–0,1113	0,001
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

ИУО	1-е	0,9781	0,9354–1,0228	0,332
	2-е	0,9241	0,8722–0,9791	0,007
	4-е	0,9413	0,8841–1,0022	0,059
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
ИОПСС	1-е	1,0005	0,9999–1,0012	0,111
	2-е	1,0014	1,0004–1,0024	0,004
	4-е	1,0006	0,9998–1,0014	0,131
ИГКДО	1-е	1,0026	0,9998–1,0053	0,065
	2-е	1,0023	0,9992–1,0053	0,142
	4-е	1,0044	1,0009–1,0080	0,015

Разделительная способность показателей в 1-е сутки. СИ (рисунок 5) обеспечил модель среднего качества: ППК 0,670 (95 %-й ДИ 0,540–0,783; $p = 0,0299$); ПЗ $\leq 3,75$ л/мин/м² предсказывало летальный исход с недостаточно сбалансированными чувствительностью и специфичностью: 73,7 и 55,8 %.

Разделительная способность ПСОП (рисунок 6) 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 %.

Модель ИФС (рисунок 7) имела хорошее качество: ППК 0,708 (95 %-й ДИ 0,580–0,816; $p = 0,0086$); ПЗ $\leq 5,8$ мин⁻¹ предсказывало летальный исход с достаточно сбалансированными чувствительностью и специфичностью: 73,7 и 67,4 %.

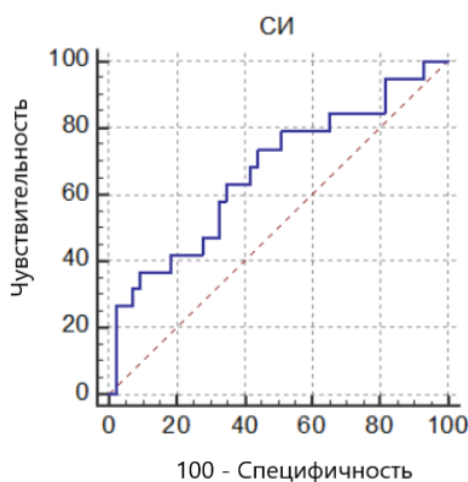


Рисунок 5. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность СИ в отношении летальности в 1-е сутки интенсивного лечения

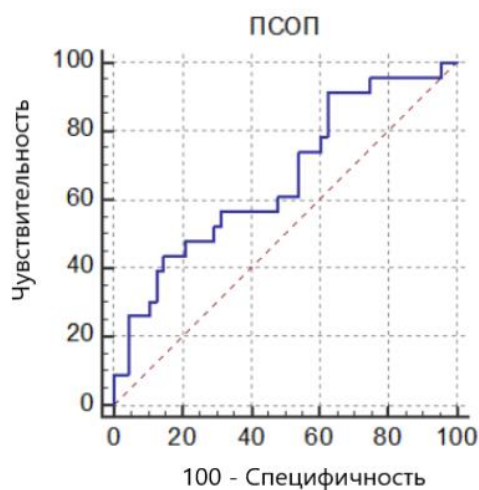


Рисунок 6. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ПСОП в отношении летальности в 1-е сутки интенсивного лечения

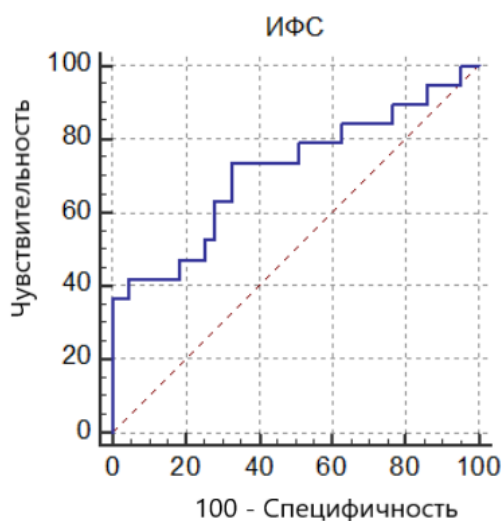


Рисунок 7. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ИФС в отношении летальности в 1-е сутки интенсивного лечения

ГФИС (рисунок 8) обеспечила модель среднего качества: ППК 0,657 (95 %-й ДИ 0,526–0,772; $p = 0,0683$); ПЗ $\leq 21,4$ % также имел достаточно сбалансированные чувствительность и специфичность: 63,2 и 74,4 %.

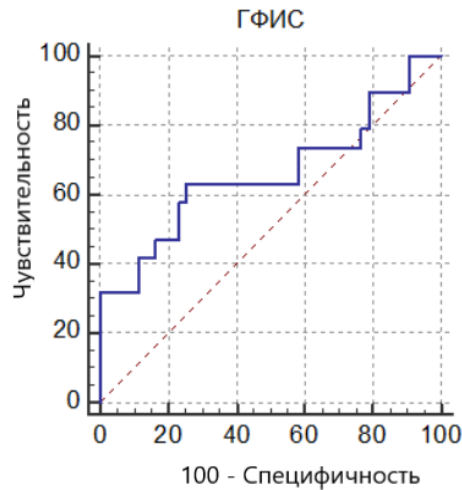


Рисунок 8. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ГФИС в отношении летальности в 1-е сутки интенсивного лечения

Разделительная способность показателей на 2-е сутки. Разделительная способность СИ (рисунок 9) характеризовалась хорошим качеством модели: ППК 0,748 (95 %-й ДИ 0,622–0,849; $p = 0,0010$); ПЗ $\leq 3,655$ л/мин/м² имело сбалансированные чувствительность и специфичность: 73,7 и 74,4 %.

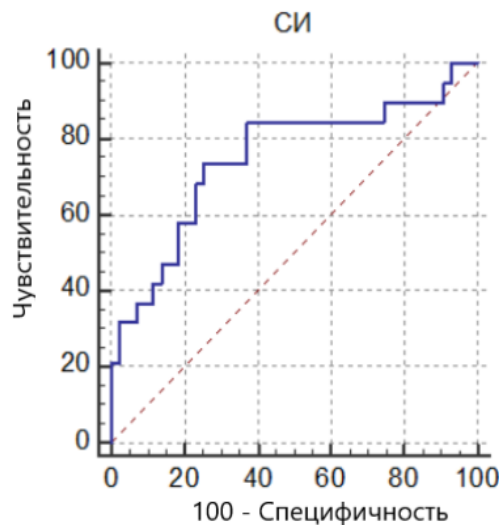


Рисунок 9. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность СИ в отношении летальности на 2-е сутки интенсивного лечения.

Модель ИМС (рисунок 10) также была хорошего качества: ППК 0,725 (95 %-й ДИ 0,598–0,830; $p = 0,0046$); ПЗ $\leq 0,794$ Вт/м² обеспечивало чувствительность 79 % и специфичность 62,8 %.

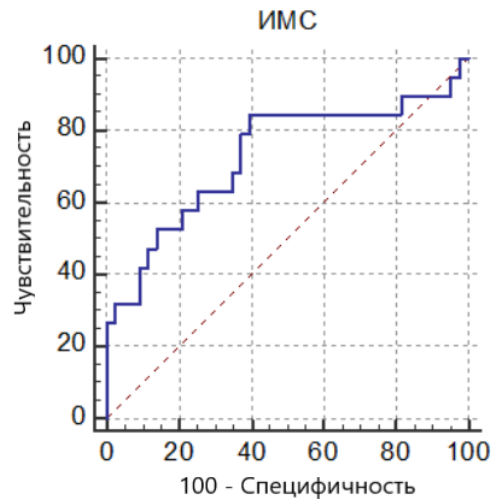


Рисунок 10. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ИМС в отношении летальности на 2-е сутки интенсивного лечения

ПСОП (*рисунок 11*) обеспечила модель хорошего качества: ППК 0,703 (95 %-й ДИ 0,557–0,797; $p = 0,0098$); ПЗ $\leq 82,145\%$ продемонстрировало явно недостаточную чувствительность 57,9 % и специфичность 69,8 %.

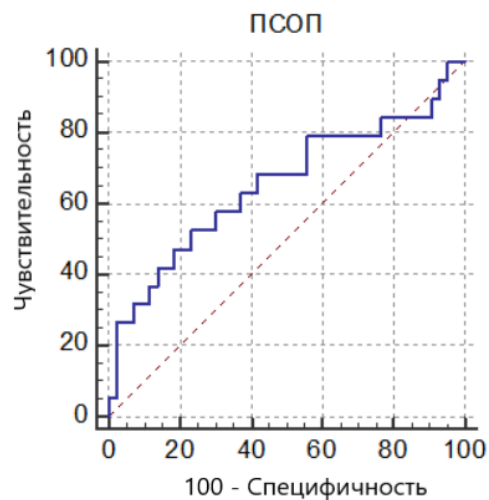


Рисунок 11. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ПСОП в отношении летальности на 2-е сутки интенсивного лечения

Разделительная способность ИФС характеризовалась моделью хорошего качества: ППК 0,708 (95 %-й ДИ 0,580–0,816; $p = 0,0097$). ПЗ ИФС $\leq 5,794 \text{ мин}^{-1}$ (*рисунок 12*) предсказывало летальный исход с хорошо сбалансированными чувствительностью и специфичностью 73,7 и 72,1 %.

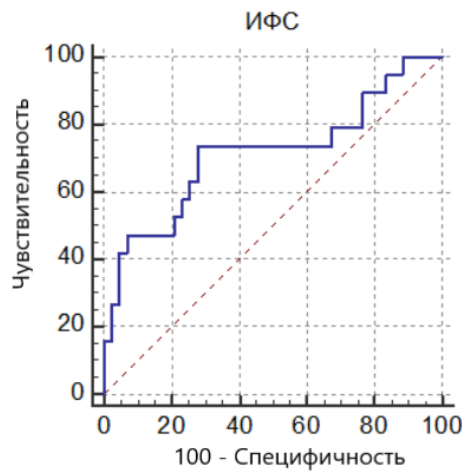


Рисунок 12. ROC-кривая, характеризующая разделяющую способность ИФС в отношении летальности на 2-е сутки интенсивного лечения

ИУО (рисунок 13) также имел модель хорошего качества: ППК 0,700 (95 %-й ДИ 0,571–0,809; $p = 0,0081$); ПЗ ≤ 39 мл/м² имело чувствительность 63,2 % и специфичность 60,5 %.

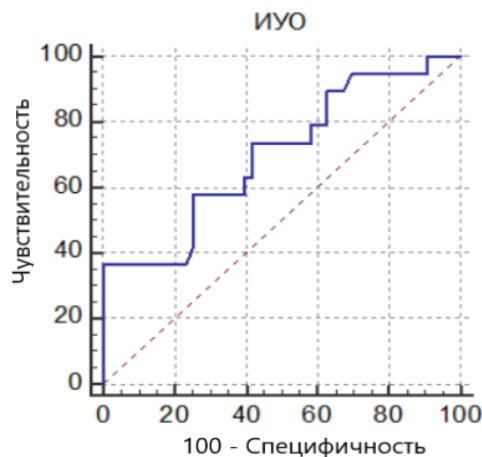


Рисунок 13. ROC-кривая, характеризующая разделяющую способность ИУО в отношении летальности на 2-е сутки интенсивного лечения

Модель ГФИС (рисунок 14) была хорошего качества: ППК 0,749 (95% ДИ 0,624–0,850; $p = 0,0004$); ПЗ $\leq 24,855$ % обеспечивало сбалансированные, но недостаточные для уверенного прогноза чувствительность и специфичность: 63,2 и 69,8 %.

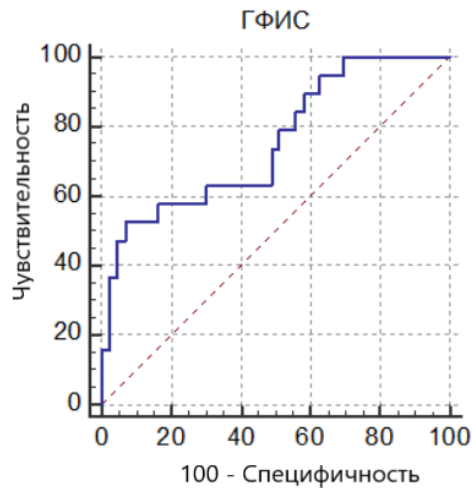


Рисунок 14. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ГФИС в отношении летальности на 2-е сутки интенсивного лечения

ИОПСС (рисунок 15) имел модель хорошего качества: ППК 0,736 (95 %-й ДИ 0,609–0,839; $p = 0,0016$); ПЗ > 2353 дин·*с·см⁻⁵·м² обладало чувствительностью 63,2 % и специфичностью 81,4 %.

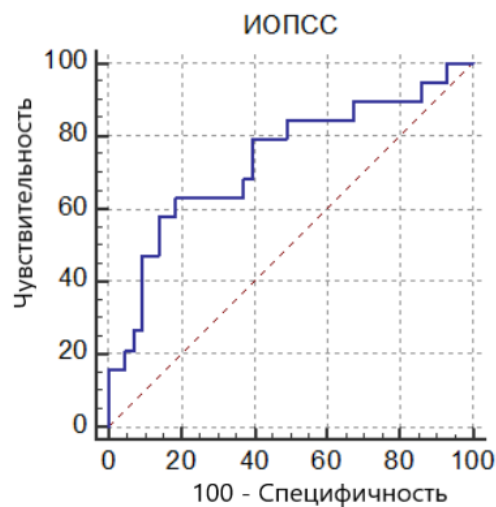


Рисунок 15. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ИОПСС в отношении летальности на 2-е сутки интенсивного лечения

Разделительная способность показателей на 4-е сутки. Модель АДср (рисунок 16) была среднего качества: ППК 0,670 (95 %-й ДИ 0,540–0,783; $p = 0,0256$); ПЗ ≤ 103 мм рт. ст. обеспечивало чувствительность 73,7 % и специфичность всего 55,8 %.

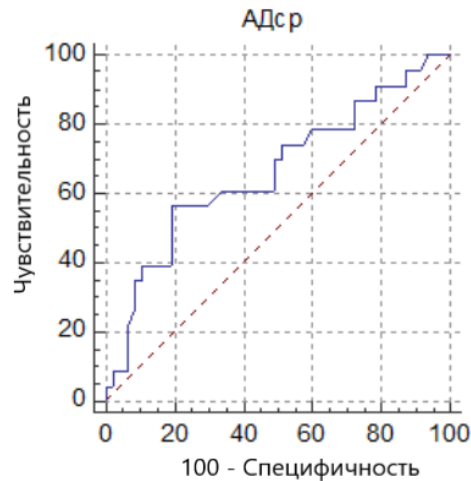


Рисунок 16. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность АДср в отношении летальности на 4-е сутки интенсивного лечения

Разделительная способность СИ (рисунок 17) характеризовалась хорошим качеством модели: ППК 0,707 (95 %-й ДИ 0,578–0,816; $p = 0,0057$); ПЗ $\leq 3,773$ л/мин/м² имело чувствительность 68,4 % и специфичность 66,7 %.

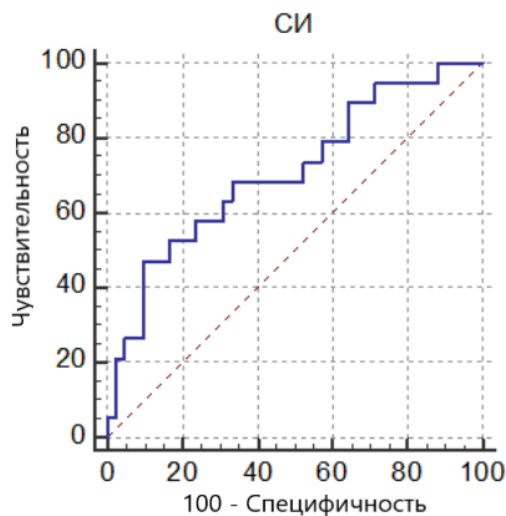


Рисунок 17. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность СИ в отношении летальности на 4-е сутки интенсивного лечения

ИМС (рисунок 18) обеспечивал модель хорошего качества: ППК 0,782 (95 %-й ДИ 0,659–0,877; $p < 0,0001$); ПЗ $\leq 0,727$ Вт/м² обеспечивало чувствительность 63,2 % и специфичность 85,7 %.

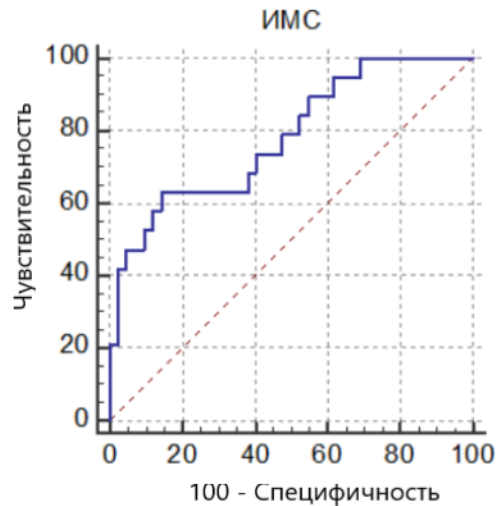


Рисунок 18. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ИМС в отношении летальности на 4-е сутки интенсивного лечения

Разделительная способность ПСОП (*рисунок 19*) 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 %.

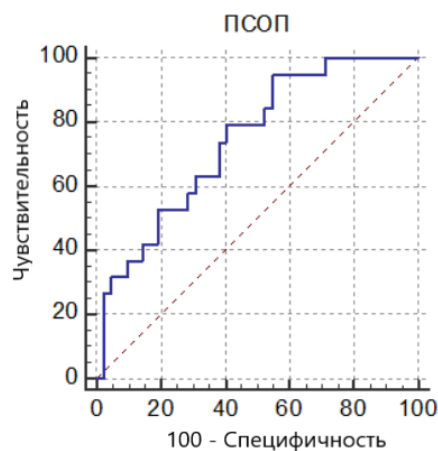


Рисунок 19. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ПСОП в отношении летальности на 4-е сутки интенсивного лечения

ИФС (*рисунок 20*) обеспечил модель хорошего качества (ППК 0,753; 95 %-й ДИ 0,627–0,854; $p = 0,0009$); ПЗ $\leq 5,75$ мин⁻¹ предсказывало летальный исход со сбалансированными чувствительностью 79 % и специфичностью 73,8 %.

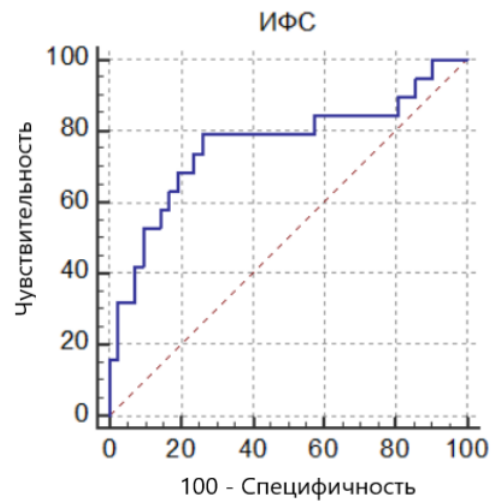


Рисунок 20. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ИФС в отношении летальности на 4-е сутки интенсивного лечения

Модель ГФИС была среднего качества: ППК 0,690 (95%-й ДИ 0,560–0,802; $p = 0,0118$). ПЗ ГФИС $\leq 26,4\%$ (рисунок 21) предсказывало летальный исход с чувствительностью 63,2 % и специфичностью 61,9 %.

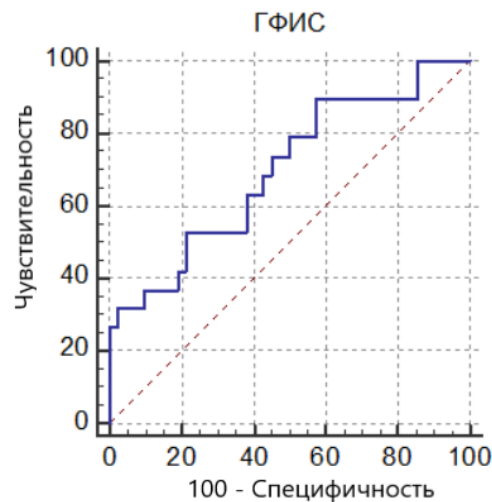


Рисунок 21. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ГФИС в отношении летальности на 4-е сутки интенсивного лечения

Наконец, модель ИГКДО (рисунок 22) была среднего качества (ППК 0,646; 95 %-й ДИ 0,514–0,763; $p = 0,0816$), однако ПЗ $> 639,5$ мл/м² не обеспечивало достаточного уровня чувствительность 57,9 % и специфичность 59,5 %.

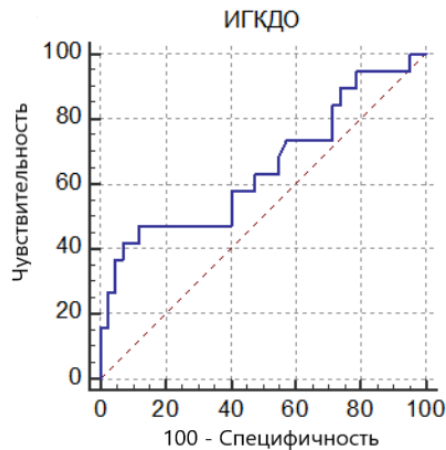


Рисунок 22. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность ИГКДО в отношении летальности на 4-е сутки интенсивного лечения

Суммируя результаты анализа разделительной способности различных показателей ЦГД на этапах исследования, можно констатировать, что параметры, обладавшие предикторной значимостью, только на 2-е сутки исследования (ИУО, ИОПСС) при ROC-анализе обеспечили модели хорошего качества, с уровнем чувствительности около 60 %. Только ПЗ ИОПСС, близкое к верхней границе нормы, обладало специфичностью, превышавшей 80 %. АДср и ИГКДО на 4-е сутки продемонстрировали модели среднего качества с неудовлетворительным уровнем чувствительности и специфичности. Таким образом, все четыре указанных параметра не обладали разделительной способностью, позволявшей уверенно прогнозировать риск летальности. ИМС на 2-е и 4-е сутки наблюдения обеспечил модели хорошего качества. Однако ПЗ показателя не обладали достаточной сбалансированностью чувствительности и специфичности (разность чувствительности и специфичности приближалась к 20 %).

Из четырех параметров, обладавших устойчивой предикторной значимостью, только ИФС на всех этапах исследования обеспечил модели хорошего качества с практически стабильным ПЗ ($5,75-5,8 \text{ мин}^{-1}$) и сбалансированными чувствительностью и специфичностью, в большинстве случаев превышавшими 70 %. Модели СИ, ПСОП и ГФИС на одном или двух этапах исследования были всего лишь среднего качества. Кроме того, ПЗ ПСОП и ГФИС, сниженные в 1-е сутки, существенно возрастали на этапах исследования, достигая к 4-м суткам

нормального уровня. СИ обладал достаточно стабильным ПЗ (3,5–3,7 л/мин/м²), но в 1-е и 4-е сутки наблюдения чувствительность и специфичность были низкими и / или несбалансированными.

Полученные результаты позволили в дальнейшем рассматривать ИФС как кандидатный целевой показатель для оптимизации кровообращения у больных с абдоминальным сепсисом. Вместе с тем оценка и коррекция ИФС возможна только с помощью ТПТД. Это определило целесообразность уточнения вопроса о показаниях к раннему началу инвазивного мониторинга (*разд. III.1*). Установили, что риск снижения ИФС характерен не только для больных с ранними предикторами летального исхода, но и при меньшей тяжести состояния больных.

Сочетание установленных в исследовании ранних предикторов летального исхода (оценка по SOFA ≥ 8 баллов, лактаемия $> 1,8$ ммоль/л) являлось независимым предиктором уровня ИФС $< 5,8$ мин⁻¹: ОШ 11,8182; 95 %-й ДИ 2,8189–49,5303; $p = 0,0007$).

Кроме того, значения ИФС $< 5,8$ мин⁻¹ ассоциировались с уровнем SOFA ≥ 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; $p = 0,041$).

Полученные результаты позволили не только расширить показания к применению инвазивного мониторинга, но и изучить эффективность коррекции ИФС с помощью инотропных лекарственных средств как меры оптимизации кровообращения и улучшения исходов лечения абдоминального сепсиса.

III.3. Эффективность коррекции центральной гемодинамики под контролем инвазивного мониторинга при абдоминальном сепсисе

III.3.1. Коррекция индекса функции сердца как мера улучшения состояния кровообращения и клинического состояния больных с абдоминальным сепсисом

В процессе проспективного рандомизированного исследования оценили эффективность коррекции ИФС с помощью инотропных лекарственных средств в двух группах больных со значениями показателя $< 5,8 \text{ мин}^{-1}$.

Объем инфузии в группах был одинаковым (*таблица 9*). В 1-е сутки наблюдения значения ВИИ во 2-й группе были значимо выше, что, очевидно, было обусловлено активным применением инотропных лекарственных средств. На этапах исследования эпинефрин был назначен в 17 % наблюдений, добутамин — в 30,4 % и допамин — в 26 %.

Начиная со 2-х суток, ВИИ не имел межгрупповых отличий, что, очевидно, было обусловлено более высокими, чем во 2-й, дозировками НЭ в 1-й группе. На 4-е сутки в 1-й группе начинали назначать инотропные препараты, однако медианные значения ИИ были значимо ниже, чем во 2-й группе. Других межгрупповых и поэтапных статистически значимых отличий не было.

На этапе 1 межгрупповые отличия клинико-лабораторных показателей и параметров гемодинамики (*таблица 10*) были минимальны. Медианные значения ИФС в группах были практически одинаковыми. В 1-й группе были выше АДср и ПСОП. На этапе 2 на фоне в достаточной степени активной инотропной терапии во 2-й группе ИФС проявлял тенденцию к увеличению и 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.

Таблица 9

**Меры, корригирующие гемодинамику, у больных со сниженным ИФС, не получавших (1-я группа, n = 23)
и получавших (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 ₁₋₂ **	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Инфузия, мл/кг/сут	1-я	42,9 [34,4–60,6]	38,5 [33,1–47,0]	43,7 [29,2–57,2]	0,177	0,413	1,000
	2-я	41,2 [35,9–55,7]	40,4 [31,2–58,4]	35,1 [18,1–40,4]	0,532	0,097	0,444
	p	0,818	0,874	0,269			
ИИ, усл. ед.	1-я	—	—	0,0 [0,0–3,0]	—	—	—
	2-я	8,5 [4,0–10,0]	6,8 [4,0–9,6]	4,5 [3–7,25]	1,0	0,356	0,145
	p	—	—	0,009			
ВИИ, усл. ед.	1-я	15,0 [0,0–30,0]	31,5 [16,0–35,0]	21,0 [5,0–60,0]	0,078	0,293	0,632
	2-я	22,0 [17,25–35,5]	22,7 [15,5–34,5]	15,0 [8,5–20,7]	0,613	0,086	0,248
	p	0,046	0,269	0,407			
Норэпинефрин, мкг/кг/мин	1-я	0,3 [0,2–0,4]	0,3 [0,26–0,4]	0,3 [0,15–0,7]	0,777	1,000	1,000
	2-я	0,16 [0,1–0,3]	0,15 [0,1–0,2]	0,1 [0,07–0,2]	0,532	0,097	0,445
	p	0,111	0,0005	0,028			
Эпинефрин, мкг/кг/мин	1-я	—	—	0,36 [0,3–0,4]	—	—	—
	2-я	0,07 [0,05–0,2]	0,095 [0,07–0,1]	0,06 [0,04–0,1]	1,0	1,0	1,0
	p	—	—	0,133			
Добутамин, мкг/кг/мин	1-я	—	—	3,0 [3,0–3,0]	—	—	—
	2-я	5,0 [3,7–8,4]	5,0 [3,8–7,6]	4,0 [3,0–7,5]	0,817	1,0	0,134
	p	—	—	—			
Допамин, мкг/кг/мин	1-я	—	—	6,5 [2,5–12,5]	—	—	—
	2-я	5,5 [4,0–9,0]	7,0 [5,9–8,9]	4,5 [4,0–7,0]	0,972	0,617	0,277
	p	—	—	0,915			

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 ₁₋₂ **	p ₁₋₃	p ₂₋₃
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 ⁻¹	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 ²	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 ²	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			

Продолжение таблица 10

Показатели	Группы	Значения показателей на этапах исследования			Значимость		
		1-е сутки (этап 1)	2-е сутки (этап 2)	4-е сутки (этап 3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ИФС, мин ⁻¹	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 ²	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 ⁻⁵ ·м ²	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 ²	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.

На 4-е сутки от начала корригирующих мер (этап 3) в обеих группах происходил ряд поэтапных изменений, в частности возрастали СИ, ИУО и ГФИС, которые становились практически одинаковыми. Также исчезала значимость межгруппового отличия ИФС. Тем не менее медианное значение ИФС в 1-й группе оставалось сниженным по отношению к прогностически благоприятному уровню показателя (см. *разд. III.2.2*), а во 2-й — достигало этого уровня.

У больных 2-й группы на этом этапе были выше АДср, ИМС и ПСОП. Медианное значение ПСОП во 2-й группе становилось нормальным ($> 80\%$), а в 1-й — оставалось сниженным. Кроме того, 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 6 наблюдениях в сроки от 8 до 26 (13,0 [9,5–14,75]) суток. Летальность за 14 суток в группах составила 34,8 и 20,8 % ($p = 0,341$), 28-суточная летальность — 56,5 и 25,0 % ($p = 0,039$).

Таким образом, проведенное пилотное исследование показало, что активное назначение инотропных лекарственных средств, направленное на повышение сниженного ИФС, в дополнение к стандартному лечению (инфузионная терапия, назначение НЭ по уровню АДср) является эффективной мерой оптимизации кровообращения и улучшения исходов абдоминального сепсиса. Зарегистрированные межгрупповые отличия в уровне 28-суточной летальности позволили, несмотря на ограниченное число наблюдений, рассматривать коррекцию ИФС с помощью инотропных препаратов (эпинефрин, добутамин, допамин) под контролем инвазивного мониторинга ИФС в качестве достаточно обоснованной корригирующей меры и отказаться от дальнейшего изучения ЦГД и клинических исходов у больных группы риска, не получающих инотропную терапию.

III.3.2. Алгоритм оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе

Комплексный анализ выполненных исследований позволил разработать алгоритм последовательной оценки и коррекции ЦГД. Первым этапом (рисунок 23) является оценка тяжести состояния больных по шкале SOFA и лактатемии. 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, больному следует начать инвазивный мониторинг (ТПТД) с определением уровня ИФС.

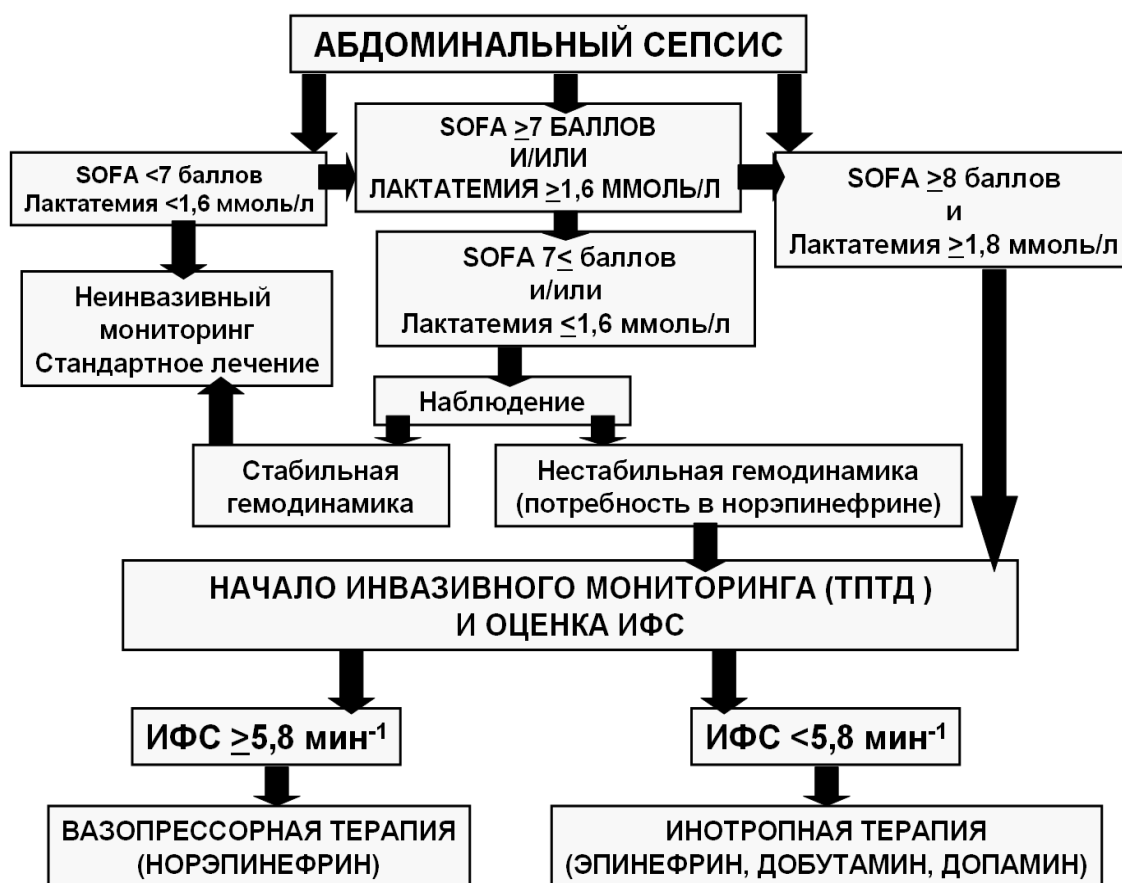


Рисунок 23. Алгоритм оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе

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

При промежуточных значениях SOFA ($\geq 7 < 8$ баллов) и / или лактатемии ($\geq 1,6 < 1,8$ ммоль/л) больному показан короткий период интенсивного наблюдения

(не более 12 ч), оценка состояния кровообращения и потребности в НЭ. Если гемодинамика нестабильна и есть потребность в НЭ, показано начало ТПТД. Если состояние кровообращения не требует симпатомиметической терапии, возможно продолжение неинвазивного мониторинга и стандартной интенсивной терапии.

У больных, ЦГД которых контролируется с помощью ТПТД, основное внимание уделяется оценке уровня ИФС. При значениях последнего $\geq 5,8$ мин⁻¹ 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⁻¹ 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. Результаты пилотного исследования (*разд. III.3.1*) показали, что при коррекции ИФС частота назначения различных инотропных лекарственных средств практически одинакова ($p = 0,738–1,0$) и варьируется в диапазоне 20–30 % для каждого.

III.3.3. Клиническая эффективность алгоритма оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе

Для оценки клинической эффективности разработанного алгоритма оценки и коррекции ЦГД при абдоминальном сепсисе выполнили ретроспективное когортное исследование, в которое включили больных с абдоминальным сепсисом, у которых после первичной стабилизации состояния на вторые-третьи сутки нахождения в ОРИТ тяжесть состояния по шкале SOFA оценивалась в 7 баллов и более и/или лактатемия составляла 1,6 ммоль/л и более. Демографические данные, основные клиничко-лабораторные показатели и характеристика мер по коррекции нарушений кровообращения больных, составивших анализируемую когорту, представлены в *таблица 11*.

Медианные (средние) значения оценок по шкалам APACHE II и SOFA, а также лактатемии подтверждают тяжелое состояние больных. НЭ для поддержания

рекомендуемого уровня АДср был назначен в 61,4 % наблюдений. Медианные значения дозировки препарата находились в рекомендуемом диапазоне (0,25–0,5 мкг/кг/мин), однако в отдельных наблюдениях были значительно выше. Симпатомиметические лекарственные средства с инотропным эффектом (эпинефрин, добутамин, допамин) использовались в 28,8 % наблюдений. Инвазивный мониторинг ЦГД на ранних этапах интенсивной терапии применяли у 53,8 % больных.

Таблица 11

Клинико-лабораторные показатели у больных, включенных в исследование эффективности внедрения алгоритма оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном сепсисе (n = 132)

Показатели	Min	Max	Me [P25–P75] (M ± m)
Мужчин/женщин, n/n (%/%)	81/51 (61,3 % / 38,7 %)		
Возраст, лет	29	83	57,0 [45,0–68,0] (56,7 ± 1,2)
APACHE II, баллы	8	31	14,0 [12,0–18,0] (14,7 ± 0,4)
SOFA, баллы	6	16	8,0 [6,0–9,0] (8,2 ± 0,2)
Лактаемия, моль/л	1,2	8,1	2,2 [1,6–3,2] (2,5 ± 0,1)
АДср, мм. рт. ст.	57	140	90,0 [78,2–100,0]
ЧСС, мин ⁻¹	58	159	103,0 [89,7–114,2]
Инфузия, мл/кг/сут.	19	132	44,2 [34,6–56,8] (48,4 ± 1,9)
ИИ (n = 38), у.е.	1	29,5	7,2 [4,0–14,0] (9,1 ± 1,1)
ВИИ (n = 86), у.е.	3	240	27,0 [14,0–52,0] (38,4 ± 4,3)
Норэпинефрин (n = 81), мкг/кг/мин	0,02	2,4	0,27 [0,1–0,4] (0,4 ± 0,04)
Эпинефрин (n = 12), мкг/кг/мин	0,03	0,22	0,09 [0,05–0,20]
Добутамин (n = 12), мкг/кг/мин	1	15	4,5 [3,3–5,5] (5,4 ± 1,9)
Допамин (n = 18), мкг/кг/мин	3	15,5	7,2 [4,0–11,0]
Длительность ИВЛ (n = 128), сут.	2	39	11,2 [7,0–18,2] (13,0 ± 0,8)
Время начала инвазивного мониторинга ЦГД от поступления в ОРИТ (n = 71), ч	8	52	22,0 [15,0–31,0] (25,1 ± 1,6)
Пребывание в ОРИТ, сут.	4	47	15,0 [8,7–22,0] (15,8 ± 0,9)
Срок наступления летального исхода (n = 56), сут.	4	32	13,0 [7,0–20,0]
28-суточная летальность, n (%)	53 (40,1 %)		
Госпитальная летальность, n (%)	56 (42,4 %)		

Изучив влияние на выживаемость больных мер по оценке и коррекции ЦГД (таблица 12) установили, что независимыми предикторами снижения риска летальности (улучшение выживаемости) явились только использование инвазивного мониторинга и объем инфузионной терапии.

**Влияние мер по оценке и коррекции центральной гемодинамики
на выживаемость больных с абдоминальным сепсисом**

Показатели	ОШ	95 %-й ДИ	p
Использование инвазивного мониторинга ЦГД (0/1)	2,3715	1,1107–5,0635	0,026
Инфузия, мл/кг/сут	1,0313	1,0073–1,0558	0,010
ИИ, у.е.	1,0041	0,9427–1,0694	0,899
ВИИ, у.е.	0,9992	0,9900–1,0085	0,870
Использование норэпинефрина (0/1)	1,6296	0,7872–3,3735	0,188
Доза норэпинефрина, мкг/кг/мин	0,8253	0,3030–2,2479	0,707
Использование инотропных препаратов (0/1)	1,1345	0,5323–2,4179	0,744
Доза эпинефрина, мкг/кг/мин	0,1249	0,0000–653,3435	0,634
Доза добутамина, мкг/кг/мин	1,0183	0,8443–1,2281	0,8496
Доза допамина, мкг/кг/мин	0,9720	0,8717–1,0838	0,609

При ROC-анализе суточный объем инфузии (рисунок 24) продемонстрировал модель среднего качества: 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 %.

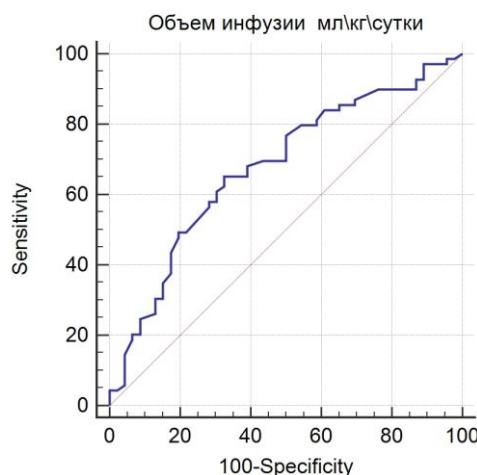


Рисунок 24. ROC-кривая, характеризующая разделительную способность объема инфузии в отношении выживаемости

Можно предположить, что объективный контроль параметров ЦГД, а также активная целенаправленная инотропная терапия обеспечили лучшую

переносимость инфузии (уменьшение числа «нереспондеров»), что благоприятно сказалось на выживаемости.

Остальные меры по коррекции кровообращения (*таблица 12*), включая характеристики симпатомиметической терапии, частоту и дозировки НЭ, а также дозировки инотропных препаратов не ассоциировались с выживаемостью.

Установленная предикторная значимость в отношении выживаемости использования инвазивного мониторинга ЦГД позволила разделить когорту больных на две группы: с применением ТПТД и без. Сравнительный анализ мер коррекции ЦГД и общих показателей эффективности лечения (*таблица 13*) выявил статистически значимые отличия ряда параметров.

В 1-й группе больных были закономерно больше суточный объем инфузии и в 2,4 раза выше частота назначения инотропных препаратов. Более активная инотропная терапия сопровождалась большим значением ИИ при идентичном ВИИ. Остальные характеристики симпатомиметической терапии не имели межгрупповых отличий.

Медианные значения длительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ у больных, ЦГД которых контролировали с помощью инвазивного мониторинга, оказались продолжительней, чем во 2-й группе. Это удлинение, очевидно, было обусловлено меньшей летальностью и более поздним наступлением летальных исходов. У выживших больных длительность ИВЛ и пребывания в ОРИТ не имела межгрупповых отличий.

Есть основания считать, что внедрение в практику алгоритма оценки и коррекции ЦГД обеспечило в проанализированной когорте больных с абдоминальным сепсисом снижение 28-суточной летальности на 19,8 % и госпитальной летальности на 21,1 %

Меры коррекции центральной гемодинамики и общие показатели эффективности лечения при использовании инвазивного (1-я группа, n = 71) и неинвазивного мониторинга (2-я группа, n = 61)

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Инфузия, мл/кг/сут.	53,7 [38,1–63,5]	38,2 [29,9–47,2]	0,0001
ИИ, у.е.	0,0 [0,0–4,7] (2,9 ± 0,6)	0,0 [0,0–0,0] (2,3 ± 0,8)	0,010
ВИИ, у.е.	10,0 [0,0–30,3] (26,5 ± 5,3)	10,0 [0,0–34,5] (21,7 ± 3,5)	0,605
Использование норэпинефрина, n (%)	41 (57,7 %)	40 (65,5 %)	0,376
Доза норэпинефрина, мкг/кг/мин	0,2 [0,1–0,4] 0,32 ± 0,03	0,3 [0,2–0,4]	0,554
Использование инотропных препаратов, n (%)	28 (39,4 %)	10 (16,4 %)	0,004
Доза эпинефрина, мкг/кг/мин	0,07 [0,05–0,2] (n = 6)	0,1 [0,08–0,2] (n = 4)	0,470
Доза добутамина, мкг/кг/мин	4,5 [3,3–5,5] (n = 12)	— (n = 0)	—
Доза допамина, мкг/кг/мин	5,0 [4–9,1] (n = 13)	15,0 [6,7–15,1] (n = 5)	0,054
Длительность ИВЛ, сут.	13,0 [10,0–20,75]	7,0 [3,5–11,0]	< 0,0001
Длительность ИВЛ у выживших, сут.	12,0 [10,0–21,0]	12,0 [8,0–18,5]	0,537
Пребывание в ОРИТ, сут.	16,0 [12,0–25,2]	8,0 [5,0–16,5]	< 0,0001
Пребывание в ОРИТ у выживших, сут	18,0 [12,5–27,5]	17,0 [12,0–22,0]	0,4030
Срок наступления летального исхода, сут.	15,0 [11,0–20,0]	8,0 [6,0–,0]	0,030
28-суточная летальность, n (%)	22 (31,0 %)	31 (50,8 %)	0,022
Госпитальная летальность, n (%)	23 (32,9 %)	33 (54,0 %)	0,014

III.4. Обсуждение результатов исследования

В самое последнее время возрос интерес к инвазивному мониторингу кровообращения, например при септическом шоке стали рекомендовать максимально раннее начало инвазивного контроля АД [77]. Вместе с тем отношение к инвазивному исследованию ЦГД остается крайне сдержанным, его рекомендуют только наиболее тяжелым больным [59]. Причем инотропную терапию рекомендуют начинать не по объективным показаниям (снижение параметров насосной функции сердца), а при персистирующей, несмотря на инфузии и введение вазопрессоров, гипоперфузии [77]. В результате

своевременное назначение адекватных корригирующих мер, в частности инотропных препаратов, может запаздывать, заметно не улучшая состояние больных [157]. Вместе с тем вполне очевидно, что оценку функции сердца с помощью инвазивных методик нельзя рекомендовать всем больным с сепсисом. Поэтому обоснованное расширение показаний к инвазивному мониторингу ЦГД рассматривали в качестве актуальной научно-практической задачи настоящего исследования.

Решая эту задачу, предположили, что максимально раннее начало инвазивного мониторинга ЦГД может быть показано больным с риском летального исхода, высокая вероятность которого установлена в первые сутки интенсивной терапии. Проанализировав прогностическую значимость в отношении риска летальности общеклинических и лабораторных показателей, регистрация которых возможна в первые 24 часа нахождения больного в ОРИТ, установили, что наиболее уверенно можно предсказать летальный исход у больных с сочетанием оценки по SOFA ≥ 8 баллов и тенденции к гиперлактатемии ($\geq 1,8$ ммоль/л). Все остальные показатели не обеспечивали раннего выявления больных с риском летальности.

Оба установленных фактора риска являются стандартными компонентами клинико-лабораторного обследования больных с сепсисом. Оценка по SOFA, предложенная более 25 лет назад [183], сохраняет несомненную актуальность при оценке риска летальности [1; 2; 10; 64]. Более того, в настоящее время получены свидетельства связи компонентов этой шкалы с нарушениями при сепсисе внутриклеточных сигнальных путей, изменениями уровня матричной и митохондриальной РНК [123]. Указывают, что кардиальная подшкала SOFA в первые 24 часа нахождения в ОРИТ может стратифицировать риск летальности у больных с сепсисом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при сочетании септического и кардиогенного шока [96]. Установленные в настоящей работе ППК и ПЗ оценки по SOFA, указывающее на высокий риск летального исхода, практически совпали с результатами наиболее современных исследований, посвященных предикторной способности этой шкалы [198].

Гиперлактатемия является общепризнанным показателем тканевой гипоксии в результате гипоперфузии, характерной для сепсиса [85]. Установленное ПЗ оказалось несколько ниже уровня гиперлактаемии, характерного для септического шока [165]. Полагаем, что это вполне закономерно, так как повышенный риск летальности могут иметь и больные без отчетливых проявлений септического шока в первые сутки нахождения в ОРИТ [85; 117]. Принципиально важно, что предикторная способность в отношении летальности в проанализированных клинических наблюдениях становилась более выраженной при сочетании установленной оценки по шкале SOFA и определенного уровня лактаемии. Полагаем, что именно в таких клинических наблюдениях возникают показания к раннему началу ТПТД, так как есть веские основания предполагать наличие миокардиальной дисфункции, вносящей свой вклад в усугубление тканевой гипоксии [173].

В отдельных современных исследованиях указывают, что неинвазивное определение СИ не обладает информативностью и предикторной способностью в отношении тяжести сепсиса [64]. Эти данные не могут рассматриваться в качестве аргумента против раннего начала инвазивного мониторинга ЦГД. Во-первых, неинвазивные методики определения СИ имеют ряд существенных ограничений, а их информативность в различных клинических ситуациях продолжает уточняться [58; 146]. Во-вторых, при сепсисе, в условиях выраженных изменений преднагрузки и постнагрузки, СИ может не отражать развитие миокардиальной дисфункции (см. ниже).

Предположение о необходимости ранней углубленной оценки состояния системы кровообращения у больных с установленными предикторами летального исхода подтвердили результаты применения у них ТПТД. В этой группе наблюдений при одинаковой интенсивности симпатомиметической терапии, как у остальных больных, практически все параметры, отражающие насосную функцию сердца и сократимость миокарда (СИ, ИМС, ПСОП, ИФС, ГФИС) [16], были снижены. Вместе с тем ИГКДО и ИОПСС, изменение которых считают типичным для дистрибутивного септического шока [107], не отличались.

Депрессия насосной функции сердца в отсутствии отличий преднагрузки и постнагрузки дает основания считать основной причиной нарушения сократимости миокарда комплекс патологических процессов, характерных для септической кардиомиопатии [90; 145]. Угнетение сократимости, в свою очередь, объективно подтверждает необходимость назначения инотропных препаратов [77].

Отметим, что значимое снижение СИ, дающее основание предположить комбинацию сепсиса с кардиогенным шоком [173] и зарегистрированное в половине наблюдений при сочетании установленных факторов риска летальности, диагностировали хотя и не максимально часто, но в 18,5 раз чаще, чем у больных, не имевших такого сочетания. Полагаем, что это является достаточно веским аргументом в пользу раннего начала инвазивного мониторинга ЦГД для своевременного выявления нарушений насосной функции сердца, еще не приведших к крайне выраженной клинической картине, в частности к стойкой периферической гипоперфузии.

Инвазивный мониторинг ЦГД в такой клинической ситуации становится не крайним средством разобраться в причинах прогрессирующего критического состояния больного, а важным диагностическим инструментом, позволяющим выявить признаки миокардиальной дисфункции, еще не проявляющейся клинически, но требующей определенных корректирующих мер.

Отдавая себе отчет в определенной дискуссионности предложения максимально рано начинать инвазивный мониторинг ЦГД у больных с высоким риском летальности, отметим, что в последние годы отчетливо возрос интерес к септической кардиомиопатии и ее патогенетической роли в исходах сепсиса [90; 145]. Заметно повышение интереса к функции сердца и корректности оценки кровообращения в последних клинических рекомендациях [77]. В частности, можно отметить акцент на инотропных эффектах эпинефрина. Можно предположить, что достаточно широкое, но обоснованное, применение ТПТД, имеющей не более высокий риск осложнений, чем стандартный инвазивный контроль АД, окажет положительный эффект на качество интенсивного лечения сепсиса.

Оценивая результаты изучения ЦГД с помощью ТПТД, отметили, что практически все показатели, начиная с СИ, находились в пределах нормальных значений. Установленные в настоящем исследовании ПЗ для СИ явно не соответствовали рекомендации считать при сепсисе нормальным нижнюю границу физиологического диапазона значений СИ [82].

Вместе с тем сложность адекватной трактовки при сепсисе «нормальности» или «снижения» СИ вполне очевидна. Указывают, что при сниженной постнагрузке на фоне вазодилатации СИ у большинства больных должен быть существенно повышен, особенно после активных инфузий [78; 189]. Тем не менее конкретная степень такого повышения остается не вполне ясной, а должные значения СИ не установлены. Одни авторы рекомендуют поддерживать умеренно сниженный СИ (2,5–2 л/мин/м²), не используя последний в качестве целевого показателя [82]. Другие клиницисты считают оптимальным СИ $\geq 2,5$ –2 л/мин/м² [49], при этом верхняя граница рекомендуемого диапазона значений не указывается.

Обсуждая оптимальный уровень СИ у больных сепсисом, клиницисты [82; 147; 165; 82] подчеркивают нецелесообразность поддержания супранормальных СИ и доставки кислорода. Аргументацией этого тезиса служат результаты исследований, в которых авторы достигали СИ выше 4,5 л/мин/м² за счет высоких дозировок симпатомиметиков [80; 84; 106]. Работы, в которых сравнивались бы исходы у больных с умеренно сниженным (2,5–2,2 л/мин/м²) и с нормальным (2,5–3,5 л/мин/м²) СИ, не выполнялись.

Полагаем, что нецелесообразность или потенциальная опасность повышения СИ до супранормальных значений за счет избыточной инотропной стимуляции не может служить аргументом в пользу поддержания СИ на нижней границе нормы. Все шире обсуждают значимость септической кардиомиопатии в неблагоприятных исходах сепсиса и целесообразность использования кардиотропных препаратов, не только оптимизирующих ЦГД, но и благоприятно влияющих на миокард [42; 78].

Попыткой оптимизировать оценку и трактовку нарушений насосной функции сердца при сепсисе является разработанный [189] показатель ПСОП, отражающий

адекватность повышения СИ в ответ на уменьшение постнагрузки. ПСОП < 80 % свидетельствует о развитии септической кардиомиопатии, когда миокард не в состоянии адекватно увеличить насосную функцию в ответ на снижение постнагрузки [78; 189; 190].

Наши результаты определения ПСОП в 1-е сутки наблюдения оказались близки к результатам исследования [189; 190], показавшего, что риск летальности при сепсисе возрастает, если ПСОП при поступлении больных в ОРИТ находится на уровне менее 80 %. По данным авторов, у умерших больных средний уровень ПСОП был 69,2 %, хотя абсолютное значение СИ составляло 3,1 л/мин/м². Благодаря изучению ПСОП, становится понятным, что формально нормальный уровень СИ при сепсисе не исключает депрессии миокарда, имеющей неблагоприятное клиническое значение [78; 190].

Корректная оценка роли нарушений насосной функции сердца в неблагоприятных исходах сепсиса необходима прежде всего для обоснования целесообразности назначения лекарственных средств с инотропным эффектом. Определение показаний к инотропной терапии требует установления индивидуализированных «целевых» значений кардиогемодинамики, имеющих доказанное неблагоприятное клиническое значение. Вместе с тем до настоящего времени отсутствует общепринятый комплекс показателей, на коррекцию которых следует ориентироваться [82; 132; 149; 159]. Целевые показатели варьируются от простейших, например «времени заполнения пятна» [82] и АД [82; 149], до параметров ЦГД, определенных с помощью катетера Свана-Ганза [49; 178].

В процессе гемодинамической коррекции рекомендуют достигать и поддерживать уровень ряда умозрительно выбранных показателей в диапазоне нормальных значений [82; 159]. Корректность алгоритма оценивают эмпирически на основе результатов лечения больных [162].

Отдельные клиницисты подчеркивают необходимость поиска новых показателей, более информативно отражающих специфику нарушений ЦГД при сепсисе [159; 189]. В единичных публикациях делают попытки использовать при коррекции кровообращения у больных с сепсисом результаты ТПТД [181; 196].

Возможным подходом к выбору целевых показателей может стать выявление параметров кровообращения, которые, с одной стороны, обладают наиболее отчетливой предикторной значимостью в отношении риска летальности, а с другой — могут быть скорректированы с помощью известных лечебных мер. Полагаем, что важным условием при поиске таких показателей должно быть сохранение их предикторной значимости в отношении летальности, несмотря на первичные корректирующие меры и формальную нормализацию других параметров кровообращения.

Устойчивой разделительной способностью в отношении летальности по нашим данным обладали СИ, ПСОП, ГФВ и ИФС. Вместе с тем качество моделей (ППК), а также чувствительность и специфичность ПЗ на различных этапах варьировались. Например, в 1-е сутки риск летальности был повышен у больных с $СИ < 3,57$ л/мин/м², но при этом качество модели было средним, а специфичность ПЗ была менее 60 %, что указывало на крайне высокий риск ошибок второго рода. На 4-е сутки снижение СИ обеспечило хорошее качество модели, но ПЗ ($< 3,77$ л/мин/м²) также характеризовалось недостаточными чувствительностью и специфичностью (< 70 %).

Сниженный ПСОП сохранял предикторную значимость в отношении риска летальности на протяжении всего периода наблюдения. Однако качество модели, чувствительность и специфичность ПЗ были аналогичны этим характеристикам у модели, основанной на СИ. Кроме того, если в 1-е сутки ПЗ соответствовало описанному [189] в качестве предиктора летальности (около 70 %), то к 4-м суткам ПЗ возрастало до практически нормальных значений (около 90 %), которые не должны были быть ассоциированы с летальностью. Таким образом, ПСОП оказался вполне приемлем для скрининга больных со сниженной функцией сердца, но не обеспечил эффективной динамической оценки кровообращения после начальных корректирующих мер.

Сходная ситуация была характерна для ГФИС, ПЗ которой в результате лечения возрастало со сниженного (21 %) до нормального уровня (26 %) [16]. Такая динамика ГФИС может трактоваться как показатель полной эффективности

лечения. Вместе с тем к 4-м суткам наблюдения физиологическое значение ГФИС, характерное для удовлетворительной систолической функции сердца [16; 148], было ассоциировано с повышенным риском летальности. В результате однозначно установить должный уровень ГФИС было затруднительно.

В целом, оказалось, что дискриминационная способность СИ, ПСОП и ГФИС в отношении высокого риска летальности на фоне корригирующих мер, проводимых в первые несколько суток нахождения больных в ОРИТ, может существенно ухудшаться.

Единственным гемодинамическим показателем, сохраняющим приемлемое качество модели ($ППК > 0,7$) и стабильное значение ПЗ на этапах исследования, был ИФС. Исследования, посвященные диагностической ценности ИФС при сепсисе, немногочисленны. Показано, что диагностическая ценность ИФС у больных с сепсисом не уступает эхокардиографической ФИ ЛЖ и индексу ударной работы (ИУР) ЛЖ, рассчитываемому на основе измерений с помощью катетера Свана-Ганза [148].

Анализируя формулу расчета ИФС ($СИ / ИГКДО$), можно отметить, что в этот показатель входит ИГКДО, отражающий глобальную преднагрузку сердца [16; 36]. Поэтому ИФС в определенной степени аналогичен насосному коэффициенту (НК) ЛЖ, рассчитываемым как отношение ИУР ЛЖ к заклинивающему давлению легочной артерии (ЗДЛА): $НК \text{ ЛЖ} = ИУР \text{ ЛЖ} / ЗДЛА$ [5]. При использовании катетера Свана-Ганза ЗДЛА, с определенными ограничениями, характеризует преднагрузку ЛЖ. Поэтому НК ЛЖ, отражая соотношение систолической функции ЛЖ и уровня преднагрузки, описывает эффективность работы сердца по закону Франка — Старлинга [5; 18]. Реализация этого фундаментального свойства сердечной мышцы зависит как от уровня, собственно, преднагрузки, так и от сократительной способности миофибрилл [18]. Если рассмотреть ИФС как подобие НК ЛЖ, можно предположить, что этот параметр отражает не только систолическую функцию сердца [36; 148], но и эффективность реализации преднагрузки, зависящей от процесса расслабления миокарда.

Функциональные изменения миокарда при сепсисе определяются комплексом факторов [60; 124], которые могут нарушать как систолу, так и диастолу [42; 104]. Снижение диастолической податливости при нарушении расслабления желудочков сердца принято обозначать термином «диастолическая дисфункция». Последняя, являясь характерным признаком депрессии миокарда при сепсисе, повышает риск летальности [150; 154].

Проявлением диастолической дисфункции при септической кардиомиопатии может явиться нарушение гемодинамической реакции на увеличение преднагрузки за счет быстрой инфузии [42]. В исследовании на здоровых добровольцах с использованием катетера Свана-Ганза и эхокардиографии было показано, что предварительное введение эндотоксина *Escherichia coli* препятствует увеличению ФИ ЛЖ и других систолических показателей в ответ на прирост преднагрузки [169]. Таким образом, при септической кардиомиопатии может возникать «скрытая» систолическая гипофункция, которая не диагностируется в обычных условиях и проявляется при нагрузочных пробах под контролем ЦГД. Этот диагностический прием при сепсисе практически не используют [42]. Лишь в единичных исследованиях упоминается, что отсутствие реакции показателей ЦГД на инфузию добутамина, например увеличения ИУР ЛЖ и отношения систолического АД к конечно-диастолическому объему ЛЖ, может быть предиктором неблагоприятного исхода сепсиса [102].

Можно предположить, что ИФС зависит не только от характеристик систолы [36], но и отражает раннюю стадию септической кардиомиопатии, когда снижение диастолической растяжимости миокарда еще не сопровождается явным ухудшением систолической функции, то есть наличие диастолической дисфункции миокарда.

Остается неясным вопрос об оптимальном для больных с сепсисом значении ИФС. В общей группе больных с сепсисом были описаны нормальные значения показателя (около 6 мин^{-1}), а при тяжелой септической кардиомиопатии — снижение до уровня менее $4,5 \text{ мин}^{-1}$ [148]. Известно, что в смешанной популяции больных

ОРИТ общего профиля резкое снижение ФИ ЛЖ ассоциируется с ИФС около $3,2 \text{ мин}^{-1}$ [36; 95].

В нашем исследовании ПЗ ИФС практически не менялось в течение всего периода наблюдения и соответствовало середине диапазона нормальных значений ($4,5\text{--}6,5 \text{ мин}^{-1}$) [16]. Это вполне укладывается в концепцию о благоприятной роли при сепсисе умеренно повышенной насосной функции сердца [189], что свидетельствует прежде всего об адекватной реакции миокардиального инотропизма на снижение постнагрузки [78; 189; 78].

Обсуждая диагностическую значимость ИФС, важно отметить, что оценка последнего указала на сохранение миокардиальной дисфункции, персистирующей в течение нескольких первых суток нахождения больного в ОРИТ, несмотря на стандартные корригирующие меры. Более того, ИФС $< 5,8 \text{ мин}^{-1}$ ассоциировался с оценкой по SOFA ≥ 7 баллов и / или лактатемией $\geq 1,6 \text{ ммоль/л}$, причем ранние факторы риска летальности (сочетание SOFA ≥ 8 баллов и лактатемии $\geq 1,8 \text{ ммоль/л}$) были значимыми предикторами прогностически неблагоприятного уровня ИФС. Благодаря выполненному анализу появились основания апробировать ИФС в качестве корригируемого параметра, обеспечивающего оптимизацию кровообращения при сепсисе.

Ранее ИФС не рассматривали в качестве корригируемого параметра. Наши данные дают основания предположить, что в процессе коррекции ЦГД при сепсисе следует поддерживать ИФС в пределах $5,8\text{--}6,5 \text{ мин}^{-1}$, используя в качестве нижней границы желательного диапазона установленное ПЗ и верхнюю границу физиологической нормы. При использовании указанного диапазона значений в качестве ориентира для инотропной терапии нет необходимости поддерживать супранормальную производительность сердца, что может не только не улучшить состояние больных, но и вызвать ятрогенные эффекты [80; 84].

Назначение лекарственных средств с инотропным действием (эпинефрин, добутамин, допамин) [77] под контролем ТПТД и регистрацией ИФС позволяет индивидуально подобрать препарат в той дозе, которая обеспечивает инотропное действие при минимальных побочных эффектах. Наши данные показали, что в

клинической практике эпинефрин, добутамин или допамин для коррекции уровня ИФС назначали одинаково часто. В ходе дальнейшего исследования установили, что значения ИИ и дозировки каждого из указанных симпатомиметиков не ассоциированы с выживаемостью больных. Более того, сам факт назначения инотропов также не влиял на выживаемость в общей группе больных. В связи с этим следует отметить, что применение инотропных лекарственных средств при сепсисе остается предметом постоянной дискуссии. Ранее были опубликованы сообщения, что использование симпатомиметических кардиотоников может повышать летальность больных с сепсисом [191], затем выполнили мета-анализы, показавшие улучшение выживаемости на фоне инотропной стимуляции [45; 46]. В последние годы вновь появились сообщения о снижении выживаемости больных с септическим шоком, получающих добутамин и эпинефрин [157]. Тем не менее рекомендация применять добутамин или эпинефрин для улучшения сократимости миокарда у больных с сепсисом сохраняет актуальность в последних международных клинических рекомендациях [77].

Нерешенным вопросом инотропной терапии при сепсисе и септическом шоке остаются показания к назначению препаратов. Официально признанным показанием являются не объективные признаки дисфункции сердца, а сохранение периферической гипоперфузии после реализации полного комплекса мер интенсивной терапии [77]. На недостаточную четкость показаний к инотропной терапии указывают в ряде публикаций [128; 160]. Какие-либо рекомендации по объективизации причин для введения инотропов с помощью эхокардиографии или инвазивного мониторинга, играющего роль диагностической меры, отсутствуют [58; 77]. Вместе с тем установлено, что использование, например, катетера Свана-Ганза сопровождается более активным назначением кардиотонических препаратов [178]. Однако авторы мета-анализа не выявили влияния этого варианта мониторинга на выживаемость больных с сепсисом [178].

В отличие от вышеуказанной публикации, результаты настоящего исследования показали положительное влияние ТПТД на выживаемость больных. Еще одним предиктором благоприятного исхода явился суточный объем инфузии,

а назначение инотропных препаратов при использовании ТПТД было в 2,4 раза чаще. Активная инфузионная терапия является общепринятым важнейшим компонентом интенсивного лечения сепсиса [58; 77]. Факторами, препятствующими инфузии в необходимом объеме, являются сложности в корректной оценке реакции на инфузию и плохая переносимость последней у ряда больных («нереспондеры») [59; 77; 119]. В основе эффекта «нереспондеров» лежит нарушенная реализация механизма Франка — Старлинга в результате сепсис-индуцированной миокардиальной дисфункции [42; 71; 119; 169].

Можно предположить, что в проанализированных клинических наблюдениях применение инвазивного мониторинга с помощью ТПТД влияло на выживаемость опосредовано, создавая условия для объективно показанной инотропной поддержки и увеличения объема инфузии, так как кардиотоническая терапия, увеличивая сократимость миокарда, улучшает реализацию преднагрузки по закону Франка — Старлинга [71].

Важной особенностью исследования, вероятно, повлиявшей на ассоциированность инвазивного мониторинга и выживаемости, явилось применение ТПТД не на основе субъективной оценки состояния больного, а по показаниям, указывающим на риск снижения ИФС до прогностически неблагоприятного уровня. Полагаем, что такой подход, отраженный в разработанном алгоритме, позволил улучшить результаты интенсивного лечения больных с абдоминальным сепсисом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль инвазивного мониторинга в оптимизации кровообращения при абдоминальном сепсисе остается максимально дискуссионной. В настоящее время общепринято начинать инвазивный мониторинг только тогда, когда прогрессирует нестабильность кровообращения и становятся неэффективными стандартные лечебные меры, в частности нарастает рефрактерность к симпатомиметическим препаратам [59]. Вместе с тем есть основания полагать, что оценка состояния центральной ЦГД может быть показана больным с высоким риском летального исхода не как крайняя мера, а как стандартный диагностический прием, облегчающий выбор оптимальных корректирующих мер [189]. Эти соображения определили актуальность темы диссертации.

При реализации цели настоящего исследования на его первом этапе был выполнен ретроспективный анализ предикторной значимости в отношении риска летальности клинико-лабораторных показателей, оценка которых доступна в течение первых 24 часов нахождения больных с абдоминальным сепсисом в ОРИТ. Развитие сепсиса подтверждалось оценкой по шкалам APACHE II (13 [11–17] баллов) и SOFA (6 [4–8] баллов). НЭ был назначен в 61,2 % наблюдений, дополнительные симпатомиметические средства — в 26,1 %; значения ВИИ составили 27 [14–50] у.е. и ИИ — 2,1 [1,1–3,2]. Наличие инфекции подтверждалось уровнем ПКТ $> 0,05$ нг/мл у 92,5 % больных, причем в 76 % наблюдений значения биомаркера превышали 0,5 нг/мл.

Значимость в прогнозировании летальных исходов продемонстрировали оценки по APACHE II и SOFA, а также лактатемия. Остальные изученные параметры не были ассоциированы с летальностью. Множественный регрессионный анализ с включением трех независимых предикторов подтвердил 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 обеспечила модель

очень хорошего качества (ППК 0,813; 95 %-й ДИ 0,698–0,897; $p < 0,0001$); ПЗ ≥ 8 баллов имела чувствительность 74 % и специфичность 81 %. Модель лактаемии 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 с чувствительностью 63 % и специфичностью 79 % дискриминировало больных с неблагоприятным исходом сепсиса. При совместном ROC-анализе обоих предикторов ППК возрастала до 0,847 (95 %-й ДИ 0,738–0,923; $p < 0,0001$), что указало на улучшение разделительной способности модели. Таким образом, в качестве предиктора летального исхода стали рассматривать комбинацию оценки по SOFA ≥ 8 баллов и лактаемии $\geq 1,8$ ммоль/л.

Для проверки гипотезы о возможности нарушений ЦГД при высоком риске летальности изучили результаты обследования больных, у которых по общеклиническим показателям была налажена ТПТД. Ранние предикторы летальности были характерны для 26,9 % больных (1-я подгруппа). По сравнению с остальными (2-я подгруппа) у них были значимо снижены: СИ (2,9 [2,4–3] и 3,8 [3,5–4,1] л/мин/м²; $p = 0,0006$); 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⁻¹; $p = 0,003$); 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/м² (ОШ 37,0; 95 %-й ДИ 3,9167–349,5290; $p = 0,002$). В 1-й подгруппе частота снижения СИ до уровня $< 2,5$ л/мин/м², однозначно указывающего на выраженную кардиодепрессию, составила 50 %, а во 2-й — 2,7 % ($p = 0,0002$).

На следующем этапе исследования изучили общее состояние ЦГД и предикторную значимость ее отдельных параметров в течение первых четырех суток интенсивного лечения. В целом по группе изменения медианных значений

параметров ЦГД, зарегистрированных с помощью ГПТД, были минимальны, причем большинство показателей находились в пределах нормы. В 1-е сутки отметили умеренную тахикардию, сохранявшуюся на последующих этапах, уменьшение относительно нормы ИОПСС (1896 [1590–2561] $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^5\cdot\text{м}^2$ и ИГКДО 573,7 [475–708,8] $\text{мл}/\text{м}^2$. ПСОП был снижен (норма $\geq 80\%$) и составлял 77,0 [68,2–87,4] %, хотя СИ находился в диапазоне нормальных значений: 3,5 [2,58–4,01] $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$.

На 2-е сутки на 7–10 % увеличивались СИ ($p = 0,027$), ПСОП ($p = 0,0003$), ИУО ($p = 0,007$), ГФИС ($p = 0,015$) и на 22 % увеличился ИМС ($p = 0,0125$). При этом медианы всех этих показателей находились в пределах нормальных значений.

На 4-е сутки значения большинства параметров ЦГД были выше, чем в 1-е сутки; неизменными оставались только ЧСС, ИОПСС и ИФС. ИИ, ВИИ и отношение АДср/доза НЭ, характеризующее эффективность НЭ на этапах исследования статистически значимо, не изменялись. Обращало на себя внимание минимальное использование препаратов с инотропными эффектами (ИИ 0,0 [0,0–4,0] — 0,0 [0,0–5,0]).

Дальнейший анализ показал, что уже с первых суток нахождения в ОРИТ и на протяжении всего анализируемого периода времени у больных с благоприятным исходом сепсиса были выше: СИ (3,6 [2,8–4,03] и 2,9 [2,2–3,7] $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$; $p = 0,0479$), ПСОП (79,2 [71,6–90,1] и 76,2 [63,3–81,2] %; $p = 0,041$), ИФС (6,3 [5,2–6,9] и 5,3 [3,1–6,2] мин^{-1} ; $p = 0,007$) и ГФИС (25,7 [21,1–29,2] и 19,6 [13,7–28,9] %; $p = 0,045$). На отдельных этапах были значимо выше: ИМС на 2-е сутки (0,8 [0,7–1,01] и 0,6 [0,5–0,8] $\text{Вт}/\text{м}^2$; $p = 0,004$) и на 4-е сутки (0,9 [0,8–1,1] и 0,7 [0,6–0,9] $\text{Вт}/\text{м}^2$; $p = 0,0005$); ИУО — на 2-е сутки (42,0 [35,1–52,6] и 35,7 [22,2–43,0] $\text{мл}/\text{м}^2$; $p = 0,012$). Статистически значимых отличий в уровне ИИ, ВИИ и АДср/доза НЭ не было.

Выявленные гемодинамические отличия у выживших и умерших больных послужили основанием для дальнейшего изучения возможной неблагоприятной предикторной значимости параметров ЦГД. Некоторые показатели были предикторами неблагоприятного исхода только на одном из этапов исследования:

на 2-е сутки — ИУО (ОШ 0,9241; 95 %-й ДИ 0,8722–0,9791; $p = 0,007$) и ИОПСС (ОШ 1,0014; 95 %-й ДИ 1,0004–1,0024; $p = 0,004$), а на 4-е сутки — АДср (ОШ 0,9547; 95 %-й ДИ 0,9127–0,9986; $p = 0,043$) и ИГКДО (ОШ 1,0044; 95 %-й ДИ 1,0009–1,0080; $p = 0,015$). ИМС имел предикторную значимость на 2-е сутки (ОШ 0,0771; 95 %-й ДИ 0,0063–0,9356; $p = 0,044$) и 4-е сутки (ОШ 0,0032; 95 %-й ДИ 0,0001–0,1113; $p = 0,001$). Результаты анализа разделительной способности показателей ЦГД обладавших предикторной значимостью на одном или двух этапах исследования ИУО, ИОПСС, АДср, ИГКДО, ИМС), при ROC-анализе обеспечили модели среднего или хорошего качества. Однако чувствительность и специфичность ПЗ были неудовлетворительными или недостаточно сбалансированными.

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). 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/м² 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 %. Модель ИФС имела хорошее качество: ППК (0,708; 95 %-й ДИ 0,580–0,816; $p = 0,0086$); ПЗ $\leq 5,8$ 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 %.

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 $\leq 3,655$ л/мин/м² 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 $\leq 5,794$ 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 $\leq 3,773$ л/мин/м² 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 обеспечил модель хорошего качества (ППК 0,753; 95 %-й ДИ 0,627–0,854; $p = 0,0009$); ПЗ $\leq 5,75$ 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 %.

Таким образом, установили, что 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⁻¹) 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. Вместе с тем оценка и коррекция ИФС возможна только с помощью ТПТД. Это определило целесообразность уточнения вопроса о показаниях к раннему началу инвазивного мониторинга.

Установленный в исследовании ранний предиктор летального исхода (комбинация оценки по SOFA ≥ 8 баллов и лактаемии $> 1,8$ ммоль/л) значимо ассоциировался с уровнем ИФС $< 5,8$ мин⁻¹: ОШ 11,8182; 95 %-й ДИ 2,8189–49,5303; $p = 0,0007$. Кроме того, ИФС $< 5,8$ мин⁻¹ ассоциировался с меньшими значениями оценки по SOFA и уровня лактата в крови: SOFA ≥ 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; $p = 0,041$). Однако риск снижения ИФС оказался характерен не только для больных с ранними предикторами летального исхода, но и при меньшей тяжести состояния больных. ИФС $< 5,8$ мин⁻¹ был ассоциирован с SOFA ≥ 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; $p = 0,041$). Полученные результаты позволили расширить показания к применению инвазивного мониторинга.

На следующем этапе исследования изучили целесообразность и возможность коррекции ИФС с помощью инотропных препаратов как меры оптимизации кровообращения и улучшения исходов лечения абдоминального сепсиса.

В результате исследования в двух группах больных с ИФС $< 5,8$ мин⁻¹ (в 1-й группе проводили стандартное лечение, во 2-й активно корригировали сниженный ИФС с помощью инотропных лекарственных средств) установили, что объем инфузии на этапах исследования не имел статистически значимых межгрупповых различий. В 1-е сутки наблюдения значения ВИИ во 2-й группе были значимо выше (15,0 [0,0–30,0] и 22,0 [17,25–35,5]; $p = 0,046$), что было обусловлено активным применением инотропных препаратов. 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]; $p = 0,009$). Других межгрупповых и поэтапных статистически значимых отличий не было.

В 1-е сутки межгрупповые отличия клинико-лабораторных показателей и параметров ЦГД отсутствовали. Медианные значения ИФС в группах были практически одинаковыми: 4,2 [3,4–5,2] и 4,7 [4,2–5,3] мин⁻¹ ($p = 0,241$). На 2-е сутки на фоне в достаточной степени активной инотропной терапии во 2-й группе ИФС становился выше, чем в 1-й (4,4 [3,8–5,1] и 5,5 [4,8–7,4] мин⁻¹; $p = 0,005$). Одновременно в 2-й группе возрастали АДср, СИ и ПСОП, причем два последних становились значимо выше, чем в 1-й: СИ (2,7 [2,4–3,0] и 3,4 [2,7–3,8] л/мин/м²; $p = 0,002$) и ПСОП (74,3 [70,0–81,7] и 84,9 [82,6–88,8] %; $p = 0,001$).

На 4-е сутки от начала корректирующих мер в обеих группах происходил ряд поэтапных изменений, в частности возрастали СИ, ИУО и ГФИС, которые становились практически одинаковыми. Также исчезала значимость межгруппового отличия ИФС (4,7 [3,5–5,7] и 5,7 [4,1–6,4]; $p = 0,144$). Тем не менее медианное значение ИФС в 1-й группе оставалось сниженным по отношению к прогностически благоприятному уровню показателя, а во 2-й достигало этого уровня. Кроме того, во 2-й группе уменьшалась лактатемия и снижалась оценка по SOFA, которая становилась значимо ниже, чем в 1-й группе: 8,5 [8–11] и 5,5 [5–9,5] баллов ($p = 0,042$).

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. Летальность за 14 суток в группах составила 34,8 и 20,8 % ($p = 0,341$), 28-суточная летальность — 56,5 % и 25,0 % ($p = 0,039$). Зарегистрированные межгрупповые отличия в уровне 28-суточной летальности позволили, несмотря на ограниченное число наблюдений, рассматривать коррекцию ИФС с помощью инотропных препаратов (адреналин, добутамин, допамин) под контролем инвазивного мониторинга в дополнение к стандартному лечению (инфузионная терапия, назначение НЭ по уровню АДср) в качестве достаточно обоснованной корректирующей меры.

Комплексный анализ выполненных исследований позволил разработать алгоритм последовательной оценки и коррекции ЦГД. Первым этапом должна

являться оценка тяжести состояния больных по шкале SOFA и лактатемии. 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, больному следует начать инвазивный мониторинг (ТПТД) с определением уровня ИФС.

При промежуточных значениях SOFA (\geq 7 < 8 баллов) и / или лактатемии (\geq 1,6 < 1,8 ммоль/л) больному показан короткий период интенсивного наблюдения (не более 12 ч), оценка состояния кровообращения и потребности в НЭ. Если гемодинамика нестабильна и есть потребность в НЭ показано начало ТПТД. Если состояние кровообращения не требует симпатомиметической терапии, возможно продолжение неинвазивного мониторинга и стандартной интенсивной терапии.

У больных, ЦГД которых контролируется с помощью ТПТД, основное внимание уделяется оценке уровня ИФС. При значениях последнего \geq 5,8 мин⁻¹ 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⁻¹ следует немедленно начать введение препаратов с выраженным инотропным эффектом — адреналина, добутамина или допамина. Конкретный препарат и его оптимальную дозировку следует подбирать индивидуально.

Для оценки клинической эффективности разработанного алгоритма оценки и коррекции ЦГД при абдоминальном сепсисе 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. НЭ для поддержания рекомендуемого уровня АДср был назначен в 61,4 % наблюдений. Симпатомиметические лекарственные средства с инотропным эффектом (адреналин, добутамин, допамин) использовались в 28,8 % наблюдений. Инвазивный мониторинг ЦГД на ранних этапах интенсивной терапии применяли у 53,8 % больных.

При изучении влияния 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 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 %. Эти результаты позволили предположить, что объективный контроль параметров ЦГД, позволяющий оценивать уровень волеми и оптимизировать инотропную терапию, обеспечил лучшую переносимость инфузии (уменьшение числа «нереспондеров»), что благоприятно сказалось на выживаемости.

Остальные меры по коррекции кровообращения, включая характеристики симпатомиметической терапии, частоту и дозировки НЭ, а также дозировки инотропных препаратов не ассоциировались с выживаемостью.

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.; $p = 0,605$). Остальные характеристики симпатомиметической терапии в группах не отличались.

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 ≥ 7 баллов и / или лактатемией $\geq 1,6$ ммоль/л; при сочетании SOFA ≥ 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⁻¹ 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⁻¹ ($p = 0,044$), 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 лактаемии 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астафьева, М. Н. Исследовательская группа РИСЭС. Использование шкалы qSOFA в диагностике сепсиса. Результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС / М. Н. Астафьева, В. А. Руднов, В. В. Кулабухов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 14-22.
2. Астафьева, М. Н. Использование шкалы qSOFA в прогнозе исхода лечения у хирургических пациентов в ОРИТ. Субпопуляционный анализ материалов исследования РИСЭС / М. Н. Астафьева, В. А. Руднов, В. В. Кулабухов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 9. – С. 58-65.
3. Багненко, С. Ф. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / С. Ф. Багненко, Е. Н. Байбарина, В. Б. Белобородов; под ред. Б. Р. Гельфанда. – 4-е изд. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2017. – 408 с.
4. Баутин, А. Е. О возможности использования фармакологических индексов для прогнозирования течения послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств / А. Е. Баутин, А. В. Ксендикова, С. С. Белолипецкий [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 66–74.
5. Бокерия, Л. А. Интеллектуальное обеспечение кардиохирургии. Памяти Н. М. Амосова / Л. А. Бокерия, В. А. Лищук // Клиническая физиология кровообращения. – 2005. – № 4. – С. 5–13.
6. Ван, С.-Х. Кардиомиопатия Такоубо: этиология, диагностика и оптимизация лечения / С.-Х. Ван, Д. Д. Лианг // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2015. – Т. 1 - № 4. – С. 7–15.
7. Гельфанд, Б. Р. Инфузионная терапия тяжелого сепсиса и септического шока / Б. Р. Гельфанд, А. А. Еременко, Д. Н. Проценко [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 3. – С. 33–38.
8. Григорьев, Е. В. Анализ мониторинга транспульмональной термодилуции в терапии критических больных / Е. В. Григорьев, Ю. А. Чурляев, Г. П. Плотников [и др.] // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17. – № 2. – С. 57–61.

9. Дмитриева, Н. В. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения / Н. В. Дмитриева, И. Н. Петухова, Е. Г. Громова. — М. : ИД «АБВпресс». — 2018. — 416 с. — ISBN: 978-5-903018-55-0.

10. Заболотских, И. Б. Валидность шкал APACHE II, APACHE III, SAPS 2, SAPS 3 и SOFA у акушерских больных сепсисом / И. Б. Заболотских, Т. С. Мусаева, Е. А. Денисова // Анестезиология и реаниматология. — 2012. — № 6. — С. 55–57.

11. Ильина, Я. Ю. Динамические тесты для оценки восприимчивости к инфузионной нагрузке при септическом шоке / Я. Ю. Ильина, Е. В. Фот, Н. Н. Изотова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2018. — Т. 63. — № 2. — С. 108–112.

12. Киров, М. Ю. Современные аспекты мониторинга гемодинамики в отделении анестезиологии и интенсивной терапии // Интенсивная терапия. — 2005. — Т. 3. — № 3. — С. 155–159.

13. Козлов, И. А. Септическая кардиопатия: спорные вопросы и перспективы / И. А. Козлов, И. Н. Тюрин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 17. — № 2. — С. 49–58.

14. Кочкин, А. А. Двухкомпонентная вазопрессорная терапия септического шока / А. А. Кочкин, К. К. Каданцева, В. В. Лихванцев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2021. — Т. 18. — № 1. — С. 57–64.

15. Кочкин, А. А. Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор) / А. А. Кочкин, А. Г. Яворовский, Л. Б. Берикашвили [и др.] // Общая реаниматология. — 2020. — Т. 16. — № 2. — С. 77–93.

16. Кузьков, В. В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологи / В. В. Кузьков, М. Ю. Киров. — 2-е изд. — Архангельск: Северный государственный медицинский университет. — 2015. — 392 с. — ISBN 978-5-91702-180-5.

17. Кулигин, А. В. Пути коррекции нарушений гемодинамики при сепсисе / А. В. Кулигин, С. В. Капралов, А. В. Лушников [и др.] // Клиническая патофизиология. — 2021. — Т. 27. — № 3. — С. 38–45.

18. Лищук, В. А. Система закономерностей кровообращения // Клиническая физиология кровообращения. – 2005. – № 4. – С. 14-24.

19. Ломиворотов, В. В. Плейотропные эффекты левосимендана на сердце и другие органы / В. В. Ломиворотов, В. А. Бобошко // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21. – № 2. – С. 14-28.

20. Муздубаева, Б. Т. Нарушения миокардиальной функции при сепсисе / Б. Т. Муздубаева // Анналы хирургии. – 2016. – Т. 21. – № 5. – С. 293-299.

21. Плоткин, Л. Л. Дисфункция миокарда у пациентов с сепсисом / Л. Л. Плоткин, М. Ю. Рахманов, В. В. Кутубулатов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13. – № 6. – С. 59-63.

22. Плоткин, Л. Л. Ранняя целенаправленная терапия септического шока: результат многоцентрового ретроспективного анализа / Л. Л. Плоткин, И. Ю. Смоленский, Н. Н. Тимченко [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12. – № 2. – С. 14-20.

23. Руднов, В. А. European Society Intensive Care Medicine и Society Critical Care Medicine: 6 ключевых положений по ведению пациентов с сепсисом. Куда идем дальше? / В. А. Руднов, В. А. Багин, М. Н. Астафьева // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – № 6. – С. 54-62.

24. Руднов, В. А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В. А. Руднов, В. В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13. – № 4. – С. 4-11.

25. Сапичева, Ю. Ю. Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре / Ю. Ю. Сапичева, В. В. Ливанцев, Э. Л. Петровская [и др.] – М., 2015. – 35 с. – ISBN: 978-5-98511-299-3.

26. Слепушкин, В. Д. Адбювантная терапия фосфокреатином у пациентов с септическим шоком / В. Д. Слепушкин, Р. Г. Мусабеков, Д. П. Доев // Университетская клиника. – 2018. – Т. 4. – № 29. – С. 22-28.

27. Старостин, Д. О. Роль ультразвука в оценке волемиического статуса пациентов в критических состояниях / Д. О. Старостин, А. Н. Кузовлев // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – № 4. – С. 42-50.

28. Суборов, Е. В. Волюметрический мониторинг гемодинамики при тяжелом сепсисе / Е. В. Суборов, В. В. Кузьков, А. А. Сметкин [и др.] // Экология человека. – 2006. – S1. – С. 85–86.

29. Тихова, Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: как определить необходимый объем выборки? / Г. П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – TVIII. – 2014. – № 3. – С. 57-63.

30. Тюрин, И. Н. Гемодинамические эффекты левосимендана в зависимости от исхода сепсиса / И. Н. Тюрин, Д. Н. Проценко, И. А. Козлов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – № 19 (4). – С. 31-43.

31. Хромачева, Н. О. Целенаправленная инфузионная терапия критических состояний. Обзор литературы / Н. О. Хромачева, А. А. Кузьменко, Е. В. Фот [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 4. – № 38. – С. 10–16.

32. Хромачева, Н. О. Целенаправленная дегидратационная терапия при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме под контролем волюметрического мониторинга гемодинамики / Н. О. Хромачева, Е. В. Фот, В. В. Кузьков, [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16. – № 6. – С. 6-15.

33. Шилова, А. С. Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе / А. С. Шилова, А. О. Шмоткина, А. А. Яфарова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 598-604.

34. Щеголев, А. И. Патология сердца при сепсисе / А. И. Щеголев, У. Н. Туманова, О. Д. Мишнев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 9. – С. 56-61.

35. Яковлев, С. В. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские

клинические рекомендации / С. В. Яковлев, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко [и др.] – М. : Перо, 2018. – 156 с.

36. Aguilar, G. Assessing the left ventricular systolic function at the bedside: the role of transpulmonary thermodilution-derived indices / G. Aguilar, F.J. Belda, C. Ferrando et al. // *Anesthesiol Res Pract.* – 2011. - 2011 : 927421.

37. Ahrens, T. Hemodynamics in sepsis. / T. Ahrens // *AACN Advanced Critical Care.* – 2006. – Vol. 17(4). – P. 435-445

38. Ambardekar, A. V. Reverse remodeling with left ventricular assist devices: a review of clinical, cellular, and molecular effects / A.V. Ambardekar, P.M. Buttrick // *Circulation. Heart Failure.* – 2011. – Vol. 4(2). – P. 224-233.

39. Angus, D.C. Severe sepsis and septic shock / D.C. Angus, T. van der Poll // *The New England journal of medicine.* – 2013. – Vol. 369(9). – P. 840–851.

40. Annane, D. A global perspective on vasoactive agents in shock. / D. Annane, L. Ouanes-Besbes, D. de Backer et al. // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44(6). – P. 833-846.

41. Antonini, M. PiCCO system con accesso arterioso brachio-ascellare nel monitoraggio emodinamico degli interventi per aneurisma dell'aorta addominale [The PiCCO system with brachial-axillary artery access in hemodynamic monitoring during surgery of abdominal aortic aneurysm] / M. Antonini, S. Meloncelli, C. Dantimi et al. // *Minerva Anestesiologica.* – 2001. – Vol. 67(6). – P. 447-456.

42. Antonucci, E. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment / E. Antonucci, E. Fiaccadori, K. Donadello et al. // *Journal of Critical Care.* – 2014. – Vol. 29(4). – P. 500-511.

43. Araújo, A.V. Prostacyclin, not only nitric oxide, is a mediator of the vasorelaxation induced by acetylcholine in aortas from rats submitted to cecal ligation and perforation (CLP) / A.V. Araújo, C.Z. Ferezin, G.J. Rodrigues et al. // *Vascular pharmacology.* – 2011. – Vol. 54(1-2). – P. 44-51.

44. Beesley, S.J. Septic Cardiomyopathy / S.J. Beesley, G. Weber, T. Sarge et al. // *Critical Care Medicine.* – 2018. – Vol. 46(4). – P. 625-634.

45. Belletti, A. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials / A. Belletti, U. Benedetto, G. Biondi-Zoccai et al. // *J. Crit. Care.* – 2017. – Vol. 37. – P. 91-98.
46. Belletti, A. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials / A. Belletti, M.L. Castro, S. Silveti et al. // *Br J Anaesth.* – 2015. – Vol. 115(5). – P. 656–675.
47. Bernardi, P. The mitochondrial permeability transition pore: molecular nature and role as a target in cardioprotection / P. Bernardi, F. Di Lisa // *Journal of molecular and cellular cardiology.* – 2015. – Vol. 78. – P. 100-106.
48. Bers, D.M. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation / D.M. Bers, B.A. Borlaug // In: Zipes, D.P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow et al. // 11th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia. – 2019. – P. 1060–1078.
49. Bethlehem, C. The Impact of a Pulmonary-Artery-Catheter-Based Protocol on Fluid and Catecholamine Administration in Early Sepsis / C. Bethlehem, F.M. Groenwold, H. Buter et al. // *Crit Care Res Pract.* – 2012. – 2012 : 161879.
50. Böhm, M. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure / M. Böhm, R. Kirchmayr, P. Gierschik et al. // *The American Journal of Medicine.* – 1995. – Vol. 98(2). – P. 183-186.
51. Boissier, F. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions / F. Boissier, K. Razazi, A. Seemann et al. // *Intensive Care Medicine.* – 2017. – Vol. 43(5). – P. 633-642.
52. Boldt, J. Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill — a comparison between survivors and non-survivors / J. Boldt, T. Menges, D. Kuhn et al. // *Intensive Care Medicine.* – 1995. – Vol. 21(3). – P. 218–225.
53. Brealey, D. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. / M. Brand, I. Hargreaves, S. Heales et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360(9328). – P. 219-223.

54. Brealey, D. Mitochondrial dysfunction in a longterm rodent model of sepsis and organ failure / D. Brealey, S. Karyampudi, T.S. Jacques et al. // *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2004. – Vol. 286(3). – P. 491-497.
55. Bruni, F.D. Endotoxin and myocardial failure: role of the myofibril and venous return / F.D. Bruni, P. Komwatana, M.E. Soulsby et al. // *The American Journal of Physiology*. – 1978. – Vol. 235(2). – P. H150-156.
56. Cappelletti, S. Takotsubo Cardiomyopathy and Sepsis: A Systematic Review / S. Cappelletti, C. Ciallella, M. Aromatario et al. // *Angiology*. – 2017. – Vol. 68(4). – P. 288-303.
57. Carré, J.E. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis / J.E. Carré, J.C. Orban, L. Re et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 182(6). – P. 745-751.
58. Cecconi, M. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine / M. Cecconi, D. De Backer, M. Antonelli et al. // *Intensive Care Med*. – 2014. – Vol. 40(12). – P. 1795-1815.
59. Cecconi, M. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force / M. Cecconi, G. Hernandez, M. Dunser et al. // *Intensive Care Medicine*. – 2019. – Vol. 45(1). – P. 21-32.
60. Celes, M.R. Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology* / M.R. Celes, C.M. Prado, M.A. Rossi. – 2013. – Vol. 80(2). – P. 70-86.
61. Celes, M.R. Disruption of sarcolemmal dystrophin and beta-dystroglycan may be a potential mechanism for myocardial dysfunction in severe sepsis / M.R. Celes, D. Torres-Duenas, L.M. Malvestio et al. // *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. – 2010. – Vol. 90(4). – P. 531–542.
62. Chang, W. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials / W. Chang, J.F. Xie, J.Y. Xu et al. // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8(3). – e019338.

63. Charpentier, J. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis / J. Charpentier, C.E. Luyt, Y. Fulla et al. // *Critical Care Medicine*. – 2004. – Vol. 32(3). – P. 660-665.
64. Chukwulebe, S.B. Early hemodynamic assessment using NICOM in patients at risk of developing Sepsis immediately after emergency department triage / S.B. Chukwulebe, D.F. Gaieski, A. Bhardwaj et al. // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. – 2021. – Vol. 29(1). – P. 23.
65. Conway-Morris, A. Immune activation in sepsis / A. Conway-Morris, J. Wilson, M. Shankar-Hari // *Critical Care Clinics*. – 2018. – Vol. 34(1). – P. 29–42.
66. Cronhjort, M. Impact of hemodynamic goal-directed resuscitation on mortality in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis / M. Cronhjort, O. Wall, E. Nyberg et al. // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. – 2018. – Vol. 32(3). – P. 403-414.
67. Crouser, E. D. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndromen // *Mitochondrion*. – 2004. – Vol. 4(5-6). – P. 729-741.
68. Cumming, A.D. Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis / A.D. Cumming, A.A. Driedger, J.W. McDonald et al. // *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of The National Kidney Foundation*. – 1988. – Vol. 11(1). – P. 23-32.
69. Cunnion, R.E. The coronary circulation in human septic shock / R.E. Cunnion, G.L. Schaer, M.M. Parker et al. // *Circulation*. – 1986. – Vol. 73(4). – P. 637-644.
70. Dalimonte, M.A. Vasoactive Agents for Adult Septic Shock: An Update and Review / M.A. Dalimonte, J.R. DeGrado, K.E. Anger // *J Pharm Pract*. – 2020 – Vol. 33(4). – P. 523-532.
71. De Backer, D. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions / D. De Backer, J.L. Vincent // *Critical Care*. – 2018. – Vol. 22(1). – P. 43.
72. Dhainaut, J.F. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock / J.F. Dhainaut, M.F. Huyghebaert, J.F. Monsallier et al. // *Circulation*. – 1987. – Vol. 75(3). – P. 533-541.

73. Dikalov, S. Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 51(7). – P. 1289–1301.
74. Egi, M. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020) / M. Egi, H. Ogura, T. Yatabe et al. // *J Intensive Care.* – 2021. – Vol. 9(1). – P. 53.
75. Ellender, T. Updates in Sepsis Resuscitation / T. Ellender, N. Benzoni // *Emerg Med Clin North Am.* – 2020. – Vol. 38(4). – P. 807-818.
76. El-Sayed, A.M. Demographic and co-morbid predictors of stress (takotsubo) cardiomyopathy / A.M. El-Sayed, W. Brinjikji, S. Salka // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 110(9). – P. 1368-1372.
77. Evans, L. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani et al. // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47(11). – P. 1181-1247.
78. Fenton, K.E. Cardiac Function and Dysfunction in Sepsis / K.E. Fenton, M.M. Parker. *Clin Chest Med.* – 2016. – Vol. 37(2). – P. 289-298.
79. Fleischmann-Struzek, C. Incidence and mortality of hospital - and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis / C. Fleischmann-Struzek, L. Mellhammar, N. Rose et al. // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46(8). – P. 1552-1562.
80. Gattinoni, L. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group / L. Gattinoni, L. Brazzi, P. Pelosi et al. // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 333(16). – P. 1025-1532.
81. Gelinas, J.P. Vasopressors During Sepsis: Selection and Targets / J.P. Gelinas, J.A. Russell // *Clin Chest Med.* – 2016. – Vol. 37(2). – P. 251-262.
82. Greenwood, J.C. End points of sepsis resuscitation / J.C. Greenwood, C.J. Orloski // *Emerg. Med. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 35(1). – P. 93-107.
83. Halliday, B.P. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial / B.P. Halliday, R. Wassall, A.S. Lota et al. // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393(10166). – P. 61-73.

84. Hayes, M.A. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients / M.A. Hayes, A.C. Timmins, E.H. Yau et al. // *N Engl J Med.* – 1994. – Vol. 330(24). – P. 1717-1722.
85. Hernández, G. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial / G. Hernández, G.A. Ospina-Tascón, L.P. Damiani et al. // *JAMA.* – 2019. – Vol. 321(7). – P. 654-664.
86. Hobai, I.A. Dysregulation of Intracellular Calcium Transporters in Animal Models of Sepsis-Induced Cardiomyopathy / I.A. Hobai, J. Edgecomb, K. LaBarge, et al. // *Shock.* – 2015. – Vol. 43(1). – P. 3-15.
87. Hoke, R.S. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study / R.S. Hoke, U. Muller-Werdan, C. Lautenschlager et al. // *Clin Res Cardiol.* – 2012. Vol. 101(2). – P. 139-147.
88. Hollenberg, S. M. Think locally: evaluation of the microcirculation in sepsis // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36(11). – P. 1807-1809.
89. Hollenberg, S. M. Tumor necrosis factor depresses myocardial cell function: results using an in vitro assay of myocyte performance / S.M. Hollenberg, R.E. Cunnion, M. Lawrence et al. // *Clin. Res.* – 1989. – Vol. 37. – P. 528A.
90. Hollenberg, S.M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy / S.M. Hollenberg, M. Singer // *Nat Rev Cardiol.* – 2021. – Vol. 18(6). – P. 424-434.
91. Hotchkiss, R.S. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis / R.S. Hotchkiss, D.W. Nicholson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6(11). – P. 813-822.
92. Hunter, J.D. Sepsis and the heart / J.D. Hunter, M. Doddi // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 104(1) – P. 3-11.
93. Ince, C. The endothelium in sepsis / C. Ince, P.R. Mayeux, T. Nguyen et al. // *Shock.* – 2016. – Vol. 45(3). – P. 259-270.
94. International consensus statement on training standards for advanced critical care echocardiography. Expert Round Table on Echocardiography in ICU. // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 40(5). – P. 654-666.

95. Jabot, J. Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function / J. Jabot, X. Monnet, L. Bouchra et al. // *Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 37(11). – P. 2913-2918.
96. Jentzer J.C. Shock Severity Assessment in Cardiac Intensive Care Unit Patients With Sepsis and Mixed Septic-Cardiogenic Shock / J.C. Jentzer, S. van Diepen, S.M. Hollenberg et al. // *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* – 2021. – Vol. 6(1) – P. 37-44.
97. Johnson, B. Cardiac Physiology In: Kaplan J.A., Riech D.L., Lake C.L., Konstandt S.N. / B. Johnson, A. Adi, M.G. Licina et al. // *Kaplan's Cardiac Anesthesia.* 5th Edition. Philadelphia. – 2006. – P. 71-91.
98. Kakihana, Y. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management / Y. Kakihana, T. Ito, M. Nakahara et al. // *J Intensive Care.* – 2016. – Vol. 4. – P. 22.
99. Kislitsina, O.N. Shock – Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics / O.N. Kislitsina, J.D. Rich, J.E. Wilcox et al. // *Curr. Cardiol Rev.* – 2019. – Vol. 15(2). – P. 102-113.
100. Krishnagopalan, S. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis / S. Krishnagopalan, A. Kumar, J.E. Parrillo et al. // *Curr Opin Crit Care.* – 2002. – Vol. 8(5). – P. 376-388.
101. Kumar, A. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide / A. Kumar, A. Krieger, S. Symeoneides et al. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2001. – Vol. – 15(4). – P. 485-511.
102. Kumar, A. Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock / A. Kumar, E. Schupp, E. Bunnell et al. // *Crit Care.* – 2008. – Vol. 12(2). – P. R35.
103. Kumar A. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum / A. Kumar, V. Thota, L. Dee et al. // *J Exp Med.* – 1996. – Vol. 183(3). – P. 949-958.

104. Landesberg, G. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock / G. Landesberg, D. Gilon, Y. Meroz et al. // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33(7). – P. 895-903.
105. Larche, J. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality / J. Larche, S. Lancel, S.M. Hassoun et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48(2). – P. 377-385.
106. LeDoux, D. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock / D. LeDoux, M.E. Astiz, C.M. Carpati et al. // *Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 28(8). – P. 2729-2732.
107. Lee, E.P. Hemodynamic Analysis of Pediatric Septic Shock and Cardiogenic Shock Using Transpulmonary Thermodilution / E.P. Lee, S.H. Hsia, J.J. Lin et al. // *Biomed Res Int.* – 2017. – 3613475.
108. Levy, M.M. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update / M.M. Levy, L.E. Evans, A. Rhodes // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44(6). – P. 925-928.
109. Levy, R.J. Mitochondrial dysfunction, bioenergetics impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. // *Shock.* – 2007. – Vol. 28(1). – P. 24-28.
110. Levy, R.J. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart / R.J. Levy, D.A. Piel, P.D. Acton et al. // *Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 33(12). – P. 2752-2756.
111. Liu, D.H. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis / D.H. Liu, Y.L. Ning, Y.Y. Lei et al. // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11(1). – 20333.
112. Liu, X. Application strategy of PiCCO in septic shock patients / X. Liu, W. Ji, J. Wang et al. // *Exp Ther Med.* – 2016. – Vol. 11(4). – P. 1335-1339.
113. London M.J. Anesthesia for myocardial revascularization / M.J. London, A.J. Mittnacht, J.A. Kaplan // In *Kaplan's Cardiac Anesthesia*, ed by Kaplan J.A., Reich D.L., Lake C.L., Konstadt S.N., 5th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier. – 2006. – P. 585-644.
114. Lv, X. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction / X. Lv, H. Wang // *Mil Med Res.* – 2016. – Vol. 3. – P. 30.

115. Lyon, A.R. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine- induced acute myocardial stunning / A.R. Lyon, P.S. Rees, S. Prasad et al. // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008. – Vol. 5(1). – P. 22-29.

116. L'Heureux, M. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review / M. L'Heureux, M. Sternberg, L. Brath et al. // *Curr Cardiol Rep.* – 2020. – Vol. 22(5). – P. 35.

117. Magnin, M. Associations between peripheral perfusion disorders, mean arterial pressure and dose of norepinephrine administrated in the early phase of septic shock / M. Magnin, H. Amson, C.H. Vacheron et al. // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2021. – Vol. 48(10). – P. 1327-1335.

118. Mann, D.L. Myocardial recovery and the failing heart / D.L. Mann, P. M. Barger, D. Burkhoff // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60(24). – P. 2465-2472.

119. Martin, L. The Septic Heart: Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications / L. Martin, M. Derwall, S. Al Zoubi et al. // *Chest.* – 2019. – Vol. 155(2). – P. 427-437.

120. Martin, L. Herz in der Sepsis: Molekulare Mechanismen, Diagnose und Therapie der septischen Kardiomyopathie [Heart in sepsis: Molecular mechanisms, diagnosis and therapy of septic cardiomyopathy] / L. Martin, M. Derwall, C. Thiemermann et al. // *Anaesthesist.* – 2017. – Vol. 66(7). – P. 479-490. German.

121. Martin, L. Soluble Heparan Sulfate in Serum of Septic Shock Patients Induces Mitochondrial Dysfunction in Murine Cardiomyocytes / L. Martin, C. Peters, S. Schmitz et al. // *Shock.* – 2015. – Vol. 44(6). – P. 569-577.

122. Matkovich, S.J. Widespread Down-Regulation of Cardiac Mitochondrial and Sarcomeric Genes in Patients With Sepsis / S.J. Matkovich, B. Al Khiami, I.R. Efimov et al. // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45(3). – P. 407-414.

123. Meidert, A.S. Molecular RNA Correlates of the SOFA Score in Patients with Sepsis / A.S. Meidert, D. Buschmann, F. Brandes et al. // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – Vol. 11(9). – P. 1649.

124. Merx, M.W. Sepsis and the Heart / M.W. Merx, C. Weber // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116(7). – P. 793–802.
125. Messina, A. What should I use next if clinical evaluation and echocardiographic haemodynamic assessment is not enough? / A. Messina, M. Greco, M. Cecconi // *Current Opinion in Critical Care*. – 2019. – Vol. 25(3). – P. 259-265.
126. Mouncey, P.R. ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock / P.R. Mouncey, T.M. Osborn, G.S. Power et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(14). – P. 1301-1311.
127. Musher, D.M. Acute Infection and Myocardial Infarction / D.M. Musher, M.S. Abers, V.F. Corrales-Medina // *N. Engl. J. Med.* – 2019 – Vol. 380(2). – P. 171-176.
128. Nandhabalan, P. Refractory septic shock: our pragmatic approach / P. Nandhabalan, N. Ioannou, C. Meadows et al. // *Crit Care*. – 2018 – Vol. 22(1). – P. 215.
129. National Guideline Centre (UK). Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). – 2016.
130. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury / National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network A.P. Wheeler, G.R. Bernard et al. // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354(21). – P. 2213-2224.
131. Nef, H.M. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery / H.M. Nef, H. Möllmann, S. Kostin et al. // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28(20). – P. 2456-2464.
132. Nguyen, H.B. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE / H.B. Nguyen, A.K. Jaehne, N. Jayaprakash et al. // *Crit Care*. – 2016. – Vol. 20(1). – P. 160-176.
133. Ospina-Tascón, G.A. Should we start vasopressors very early in septic shock? / G.A. Ospina-Tascón, G. Hernandez, J.J. Bakker // *Thorac Dis*. – 2020. – Vol. 12(7). – P. 3893-3896.

134. O'Brien, E.R.M. Coronary physiology and atherosclerosis / E.R.M. O'Brien, H.J. Nathan // In Kaplan's Cardiac Anesthesia, ed by Kaplan J.A., Reich D.L., Lake C.L., Konstadt S.N., 5th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier. – 2006. – P. 91–118.
135. Park, J.H. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU / J.H. Park, S.J. Kang, J.K. Song et al. // Chest. – 2005. – 128(1). – P. 296-302.
136. Parker, M.M. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock / M.M. Parker, J.H. Shelhamer, S.L. Bacharach et al. // Ann Intern Med. – 1984. – Vol. 100(4). – P. 483-490.
137. Parrillo, J.E. Cardiovascular dysfunction in septic shock: new insights into a deadly disease. // Int J Cardiol. – 1985. – Vol. 7(3). – P. 314-321.
138. Pinsky M.R. Functional hemodynamic monitoring // Crit Care Clin. – 2015. – Vol. 31(1). – 89-111.
139. Pinto, B.B. Improved Survival in a Long-Term Rat Model of Sepsis Is Associated With Reduced Mitochondrial Calcium Uptake Despite Increased Energetic Demand / B.B. Pinto, A. Dyson, M. Umbrello et al. // Crit Care Med. – 2017 – Vol. 45(8). – P. e840-e848.
140. Poelaert, J. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock / J. Poelaert, C. Declerck, D. Vogelaers et al. // Intensive Care Med. – 1997. – Vol. 23(5). – P. 553-560.
141. Potter, E.K. Manipulating the Microcirculation in Sepsis - the Impact of Vasoactive Medications on Microcirculatory Blood Flow: A Systematic Review / E.K. Potter, L. Hodgson, B. Creagh-Brown et al. // Shock. – 2019. – Vol. 52(1). – P. 5-12.
142. Poveda-Jaramillo, R. Heart Dysfunction in Sepsis // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2021. – Vol. 35(1). – P. 298-309.
143. PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis / PRISM Investigators, K.M. Rowan, D.C. Angus et al. // Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376(23). – P. 2223-2234.
144. Rastaldo, R. Nitric oxide and cardiac function / R. Rastaldo, P. Pagliaro, S. Cappello et al. // Life Sci. – 2007. – Vol. 81(10). – P. 779-793.

145. Ravikumar, N. Septic Cardiomyopathy: From Basics to Management Choices / N. Ravikumar, M.A. Sayed, C.J. Poonsuph et al. // *Curr Probl Cardiol.* 2021. – Vol. 46(4). – P. 100767.
146. Renner, J. Monitoring high-risk patients: minimally invasive and non-invasive possibilities / J. Renner, M. Grünewald, B. Bein // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 30(2). – P. 201-216.
147. Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes, L.E. Evans, W. Alhazzani et al. // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43(3). – P. 304-77.
148. Ritter, S. Transpulmonary thermodilution derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study / S. Ritter, A. Rudiger, M. Maggiorini // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13(4). – P. R133-R143.
149. Rivers, E. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345(19). – P. 1368-1377.
150. Rolando, G. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock / G. Rolando, E.D. Espinoza, E. Avid et al. // *Rev Bras Ter Intensiva.* – 2015. – Vol. 27(4). – P. 333-339.
151. Rudiger, A. Early functional and transcriptomic changes in the myocardium predict outcome in a long-term rat model of sepsis / A. Rudiger, A. Dyson, K. Felsmann et al. // *Clin Sci (Lond).* – 2013. – Vol. 124(6). – P. 391-401.
152. Rudiger, A. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction / A. Rudiger, M. Singer // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35(6). – P. 1599-1608.
153. Russell, J.A. Pathophysiology of Septic Shock / J.A. Russell, B. Rush, J. Boyd // *Crit Care Clin.* – 2018. – Vol. 34(1). – P. 43-61.
154. Sanfilippo, F. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis / F. Sanfilippo, C. Corredor, N. Fletcher et al. // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41(6). – P. 1004-1013.

155. Sangkum, L. Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update / L. Sangkum, G.L. Liu, L. Yu et al. // *J Anesth.* – 2016. – Vol. 30(3). – P. 461-480.
156. Sasko, B. Earliest Bedside Assessment of Hemodynamic Parameters and Cardiac Biomarkers: Their Role as Predictors of Adverse Outcome in Patients with Septic Shock / B. Sasko, T. Butz, M.W. Prull et al. // *Int J Med Sci.* – 2015. – Vol. 12(9). – P. 680-688.
157. Sato, R. Effects of Inotropes on the Mortality in Patients With Septic Shock / R. Sato, N. Ariyoshi, D. Hasegawa et al. // *J Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 36(2). – P. 211-219.
158. Sato, R. A review of sepsis-induced cardiomyopathy / R. Sato, M. Nasu // *J Intensive Care.* – 2015. – Vol. 3. – P. 48.
159. Saugel, B. Advanced Hemodynamic Management in Patients with Septic Shock / B. Saugel, W. Huber, A. Nierhaus et al. // *Biomed Res Int.* – 2016. – 8268569.
160. Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. National Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). – 2016.
161. Sevilla Berrios, R.A. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis / R.A. Sevilla Berrios, J.C. O'Horo, V. Velagapudi et al. // *J Crit Care.* – 2014. – Vol. 29(4). – P. 495-499.
162. Sevransky, J.E. Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: a systematic review of the literature / J.E. Sevransky, S. Nour, G.M. Susla et al. // *Crit Care.* – 2007. – Vol. 11(3). – P. 67.
163. Sharshar, T. The neuropathology of septic shock / T. Sharshar, D. Annane, G.L. de la Grandmaison et al. // *Brain Pathol.* – 2004. – Vol. 14(1). – P. 21-33.
164. Siddiqui, Y. Nonischemic myocardial changes detected by cardiac magnetic resonance in critical care patients with sepsis / Y. Siddiqui, E.D. Crouser, S.V. Raman // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 188(8). – P. 1037-1039.

165. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour et al. // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315(8). – P. 801-810.
166. Stanzani, G. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy / G. Stanzani, M. Duchon, M. Singer // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis.* – 2019. – Vol. 1865(4). – P. 759-773.
167. Stanzani, G. Do critical care patients hibernate? Theoretical support for less is more / G. Stanzani, R. Tidswell, M. Singer // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46(3). – P. 495-497.
168. Stratton, L. Vasopressors and Inotropes in Sepsis / L. Stratton, D.A. Berlin, J.E. Arbo // *Emerg Med Clin N Am.* – 2017. – Vol. 35(1). – P. 75-91.
169. Suffredini, A.F. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin / A.F. Suffredini, R.E. Fromm, M.M. Parker et al. // *N Engl J Med.* – 1989. – Vol. 321(5). – P. 280-287.
170. Suliman, H.B. Postlipopolysaccharide oxidative damage of mitochondrial DNA / H.B. Suliman, M.S. Carraway, C.A. Piantadosi // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167(4). – P. 570-579.
171. Suzuki, T. Sepsis-induced cardiac dysfunction and β -adrenergic blockade therapy for sepsis / T. Suzuki, Y. Suzuki, J. Okuda et al. // *J Intensive Care.* – 2017. – Vol. 5. – P. 22.
172. Takayama, K. Thromboxane A₂ and prostaglandin F₂ α mediate inflammatory tachycardia / K. Takayama, K. Yuhki, K. Ono et al. // *Nat Med.* – 2005. – Vol. 11(5). – P. 562-566.
173. Tartavouille, T. Cardiogenic Shock in the Septic Patient: Early Identification and Evidence-Based Management / T. Tartavouille, L. Fowler // *Crit. Care Nurs Clin North Am.* – 2018. – Vol. 30(3). – P. 379-387.
174. Teboul, J.L. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients / J.L. Teboul, B. Saugel, M. Cecconi et al. // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42(9). – P. 1350-1359.

175. Tsolaki, V. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Oxidative Implications in the Initiation and Resolution of the Damage / V. Tsolaki, D. Makris, K. Mantzaris et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – 2017. – 7393525.

176. Vallabhajosyula, S. Tako-Tsubo Cardiomyopathy in Severe Sepsis: Nationwide Trends, Predictors, and Outcomes / S. Vallabhajosyula, A.J. Deshmukh, K. Kashani et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7(18). – e009160.

177. van Loon, L.M. Hemodynamic response to β -blockers in severe sepsis and septic shock: A review of current literature / L.M. van Loon, J.G. van der Hoeven, J. Lemson // *J Crit Care.* – 2019. – Vol. 50. – P. 138-143.

178. Velissaris, D. The Use of Pulmonary Artery Catheter in Sepsis Patients: A Literature Review / D. Velissaris, V. Karamouzos, I. Kotroni et al. // *J Clin Med Res.* – 2016. – Vol. 8(11). – P. 769-776.

179. Vieira, A. Iatrogenic Takotsubo Cardiomyopathy Secondary to Norepinephrine by Continuous Infusion for Shock / A. Vieira, B. Batista, T.T. de Abreu // *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* – 2018. – Vol. 5(7). – P. 000894.

180. Vignon, P. Continuous cardiac output assessment or serial echocardiography during septic shock resuscitation? // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8(12). – P. 797.

181. Vignon, P. Hemodynamic Assessment of Patients With Septic Shock Using Transpulmonary Thermodilution and Critical Care Echocardiography: A Comparative Study / P. Vignon, E. Begot, A. Mari et al. // *Chest.* – 2018. – Vol. 153(1). – P. 55–64.

182. Vincent, J.L. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit / J.L. Vincent, J.C. Marshall, S.A. Namendys-Silva et al. // *Lancet Respir Med.* – 2014. – Vol. 2(5). – P. 380-386.

183. Vincent, J.L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J.L. Vincent, R. Moreno, J. Takala et al. // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22(7). – P. 707-710.

184. Virág, M. Individualized Hemodynamic Management in Sepsis / M. Virág, T. Leiner, M. Rottler et al. // *J Pers Med.* – 2021. – Vol. 11(2). – P. 157.

185. Wan, S. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and optimal management / S. Wan, J. Liang // *Research Reports in Clinical Cardiology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 297-303.
186. Wang, Z. [Impacts of sepsis-induced myocardial dysfunction on hemodynamics, organ function and prognosis in patients with septic shock] / Z. Wang, H. Li, G. Yao et al. // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. – 2015. – Vol. 27(3). – P. 180-184. Chinese.
187. Weisel, R.D. Myocardial depression during sepsis / R.D. Weisel, L. Vito, R.C. Dennis et al. // *Am J Surg*. – 1977. – Vol. 133(4). – P. 512-521.
188. Weng, L. Left ventricular systolic function and systolic asynchrony in patients with septic shock and normal left ventricular ejection fraction / L. Weng, Y. Liu, J. Zhou et al. // *Shock*. – 2013. – Vol. 40(3). – P. 175–81.
189. Werdan, K. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications / K. Werdan, A. Oelke, S. Hettwer et al. *Clin. Res. Cardiol*. – 2011. – Vol. 100(8). – P. 661-668.
190. Wilhelm, J. Severity of cardiac impairment in the early stage of community-acquired sepsis determines worse prognosis / J. Wilhelm, S. Hettwer, M. Schuermann et al. // *Clin Res Cardiol* – 2013. – Vol. 102(10). – P. 735-744.
191. Wilkman, E. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock / E. Wilkman, K.M. Kaukonen, V. Pettilä et al. // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2013. – Vol. 57(4). – P. 431-442.
192. Zanotti-Cavazzoni, S.L. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock / S.L. Zanotti-Cavazzoni, S.M. Hollenberg // *Curr Opin Crit Care*. – 2009. – Vol. 15(5). – P. 392-397.
193. Zardi, E.M. Prostacyclin in sepsis: a systematic review / E.M. Zardi, D.M. Zardi, A. Dobrina et al. // *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. – 2007. – Vol. 83(1–2). – P. 1-24.
194. Zhang, Q. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury / Q. Zhang, M. Raoof, Y. Chen et al. // *Nature*. – 2010. – Vol. 464(7285). P. 104-107.

195. Zhang, Z. Early management of sepsis with emphasis on early goal directed therapy: AME evidence series 002 / Z. Zhang, Y. Hong, N.J. Smischney et al. // J. Thorac. Dis. – 2017. – Vol. 9(2). – P. 392-405.

196. Zhang, Z. Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / Z. Zhang, H. Ni, Z. Qian // Intensive Care Med. – 2015. – Vol. 41(3). – P. 444-451.

197. Zheng, Z. Enhanced Glycolytic Metabolism Contributes to Cardiac Dysfunction in Polymicrobial Sepsis / Z. Zheng, H. Ma, X. Zhang et al. // J. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 215(9). – P. 1396-1406.

198. Zhi, D. Establishment and validation of the predictive model for the in-hospital death in patients with sepsis / D. Zhi, M. Zhang, J. Lin et al. // Am J Infect Control. – 2021. – Vol. 49(12). – P. 1515-1521.

199. Zorn-Pauly, K. Endotoxin impairs the human pacemaker current I_f / K. Zorn-Pauly, B. Pelzmann, P. Lang et al. // Shock. – 2007. – Vol. 28(6). – P. 655-661.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление

- АДср — среднее артериальное давление
- АТФ — аденозинтрифосфат
- АФК — активные формы кислорода
- ВГОК — внутригрудной объем крови
- ВИИ — вазоактивно-инотропный индексы
- ВСВЛ — внесосудистая вода легких
- ГДФ — гемодиафильтрация
- ГКДО — глобальной конечно-диастолический объем
- ГФИС — глобальная фракция изгнания сердца
- ДИ — доверительный интервал
- ДО — дыхательный объем
- ЗДЛА — заклинивающее давление легочной артерии
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИГКДО — индекс глобального конечно-диастолического объема
- ИИ — инотропный индекс
- ИМС — индекс мощности сердца
- ИОПСС — индекс общего периферического сосудистого сопротивления
- ИУО — индекс ударного объема
- ИУР — индекс ударной работы
- ИФС — индекс функции сердца
- КДО — конечно-диастолический объем
- КОС — кислотно-основное состояние
- КСО — конечно-систолический объем
- ЛЖ — левый желудочек
- НК — насосный коэффициент
- НЭ — норэпинефрин
- ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОШ — отношение шансов
- ПЖ — правый желудочек

- ПЗ — пороговое значение
- ПКТ — прокальцитонин
- ПОД — полиорганная дисфункция
- ПОН — полиорганная недостаточность
- ППК — площадь под ROC-кривой
- ПСОП — производительность сердца, обусловленная постнагрузкой
- СВ — сердечный выброс
- СВ_и — измеренный сердечный выброс
- СВ_р — расчетный сердечный выброс
- СИ — сердечный индекс
- СКАТ — стратегии контроля антибактериальной терапии
- СКМП — септическая кардиомиопатия
- ТД — термодилуция
- ТП — транспульмональная
- ТПТД — транспульмональная термодилуция
- УО — ударный объем
- ФИ — фракция изгнания
- ФИЛЖ — фракция изгнания левого желудочка
- цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
- ЦВД — центральное венозное давление
- ЦГД — центральная гемодинамика
- ЦОТ — цель-ориентированная терапия
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭКГ — электрокардиограмма
- АСР — afterload-related cardiac performance
- APACHE II — Acute Physiology And Chronic Health
- BiPAP — Bi-level Positive Airway Pressure
- CPAP — Continuous Positive Airway Pressure
- DAMP — danger-associated molecular patterns (дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны)

FiO_2 — Fraction of Inspired Oxygen

iNOS — Индуцибельная изоформа NO синтазы

m — ошибка средней величины

M — средняя величина

Max — максимальное значение

Me — медиана

Min — минимальное значение

NO — оксид азота

NOS — NO синтаза

PAMP — pathogen-associated molecular pattern (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны)

Sat — сатурация крови

SIMV — Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation

SOFA — Sequential Organ Failure Assessment

p — значимость влияния

P — средняя частота

PaO_2 — Парциальное давление кислорода в артериальной крови

$PaCO_2$ — Парциальное давление углекислого в артериальной крови