

На правах рукописи

Тюрин Игорь Николаевич

**ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ СЕПСИСЕ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология
(медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва — 2023

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

д.м.н., профессор

Козлов Игорь Александрович

Официальные оппоненты:

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

Петрова Марина Владимировна доктор медицинских наук, профессор, Заместитель директора по научно-клинической деятельности, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»;

Азовский Дмитрий Кириллович доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «15» марта 2024 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечной-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России (121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, конференц-зал № 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайте www.bakulev.ru и [Высшей Аттестационной Комиссии \(ВАК\) http://vak.minobrnauki.gov.ru](http://vak.minobrnauki.gov.ru)

Автореферат разослан «12» февраля 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.038.01

доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В резолюции 70-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ констатировано, что улучшение профилактики, диагностики и лечения сепсиса является одним из приоритетов глобального здравоохранения [ВОЗ 70.7, 2017]. Это осложнение ежегодно развивается у миллионов людей в мире, причем у шести миллионов становится причиной смерти [Evans L. et al., 2021; ВОЗ 70.7, 2017]. Более того, в последние годы выявляемость сепсиса в стационарах различного профиля неуклонно возрастает [Fleischmann-Struzek C. et al., 2020]. По данным отечественного многоцентрового исследования РИОРИТА, в отделениях реанимации и интенсивной терапии ежедневно находится 34,1 % больных с инфекцией, в том числе около 7 % с септическим шоком [Руднов В. А. и др., 2011]. По мировым данным, госпитальная летальность при сепсисе колеблется от 25,2 до 47,2 % [Hernandez G. et al., 2019; Sakr Y. et al., 2018].

Оптимизация мер интенсивной терапии при сепсисе постоянно привлекает внимание медицинского сообщества [Руднов В. А. и др. 2020; Руднов В. А., Кулабухов В. В., 2016; Сепсис (у взрослых). Клинические рекомендации, 2022; Evans L. et al., 2021]. Самое пристальное внимание уделяют коррекции нарушений кровообращения, характерных для дистрибутивного шока [Руднов В. А. и др. 2020; Сепсис (у взрослых). Клинические рекомендации, 2022; Cao B. et al., 2022; Egi M., et al., 2020; Evans L. et al., 2021; Virag M. et al., 2021]. При этом вопрос о роли и целесообразности коррекции нарушенной функции сердечной мышцы при сепсисе остается нерешенным. Впервые снижение инотропизма миокарда на фоне сепсиса (септическая кардиомиопатия) было описано около 40 лет назад. С помощью катетера Свана-Ганза была выявлена

сниженная реакция сердечного выброса на активную инфузию [Weisel R. D. et al., 1977]. Затем были выделены разные варианты состояния глобальной сократимости сердца при сепсисе и септическом шоке, описана дилатация полости левого желудочка и уменьшение его фракции изгнания [Parker M. M. et al., 1984].

Сведения о частоте септической кардиомиопатии варьируются в широких пределах: от 15 до 60 % и более [Nguyen H. B. et al., 2016; Pulido J. N. et al., 2012]. В равной степени неоднородны мнения о ее признаках, прогностическом значении и необходимости корректирующих мер [Carbone F. et al., 2022; Kakihana Y. et al., 2016]. Лишь в самое последнее время начали активно обсуждать возможную роль снижения сердечного выброса в усугублении тканевой гипоксии, полиорганной недостаточности и повышении риска летальности [Beesley S. J. et al., 2018; Hollenberg S. M., Singer M., 2021; Tartavouille T., Fowler L., 2018; Ravikumar N. et al., 2021].

К настоящему времени опубликован ряд обзорных статей, обобщающих современные представления о сепсис-индуцированной миокардиальной дисфункции [Муздубаева Б. Т., 2016; Щеголев А. И. и др., 2019; Carbone F. et al., 2022; L'Heureux et al., 2020; Mueller C. et al., 2019; Urina Jassir D. et al., 2022]. Авторы подчеркивают, что септическая кардиомиопатия не имеет универсальных диагностических критериев и требует комплексного подхода к выявлению и лечению. Отмечают, что не выработан протокол обследования, позволяющий в гетерогенной популяции больных с сепсисом выявить группы с высоким риском развития миокардиальной дисфункции, отсутствует единый взгляд на меры гемодинамического и лабораторного мониторинга, позволяющие не только выявить признаки нарушения функции сердца, но и

способствующие улучшению результатов интенсивной терапии сепсиса [Kakoullis L. et al., 2019; Zhang Y. et al., 2019].

Открыт вопрос об оптимальном гемодинамическом мониторинге, возможности и целесообразности тех или иных инвазивных мер и использовании лабораторных маркеров [Cecconi M. et al., 2019; Hernandez G. et al., 2019; Roger C. et al., 2019; Virág M. et al., 2021]. Остается предметом постоянной дискуссии необходимость и эффективность назначения при септическом шоке инотропных лекарственных средств [Sato R. Et al., 2021]. Отношение к применению специальных диагностических методов для оценки функции сердца, включая эхокардиографию, а также к инвазивному мониторингу центральной гемодинамики остается крайне сдержанным и существенно не меняется на протяжении последних лет [Сепсис (у взрослых). Клинические рекомендации, 2022; Egi M. et al., 2021; Evans L. et al., 2021; Singer M. et al., 2016]. Результаты как фундаментальных, так и прикладных исследований остаются весьма противоречивыми, что делает актуальным выполнение настоящей комплексной научно-исследовательской работы.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с сепсисом путем разработки и внедрения в практику комплекса диагностических и лечебных мер, обеспечивающих выявление и коррекцию гемодинамических проявлений септической кардиомиопатии.

Для реализации цели исследования решали следующие задачи:

1. На основе хронологического анализа популяции больных в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара оценить общие результаты лечения сепсиса и выделить его основные варианты в зависимости от локализации первичного очага инфекции.

2. Установить ранние клинико-лабораторные предикторы летального исхода, одновременно указывающие на высокую вероятность нарушения насосной функции сердца, при различных вариантах сепсиса.
3. Оценить информативность стандартной прикроватной эхокардиографии в выявлении признаков септической кардиомиопатии, имеющих неблагоприятное прогностическое значение.
4. Исследовать динамику, прогностическую значимость и связь с нарушением функции сердца содержания в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа у больных с различными вариантами сепсиса.
5. Изучить прогностическую значимость в отношении риска летальности при различных вариантах сепсиса параметров центральной гемодинамики и выявить показатели, характеризующие исходное состояние и изменение сердечной функции в результате мер интенсивной терапии.
6. Оценить эффективность инотропной терапии, дополняющей стандартные корректирующие меры, для достижения прогностически благоприятного уровня «производительности сердца, обусловленной постнагрузкой», и уменьшения клинических проявлений сепсиса.
7. Изучить особенности гемодинамических и клинических эффектов при сепсисе кальциевого сенсетайзера левосимендана.
8. Выполнить анализ клинической эффективности внедрения в практику отделения реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара комплекса мер по выявлению септической кардиомиопатии и коррекции ее гемодинамических проявлений.

Научная новизна результатов исследования

1. Впервые доказана необходимость при абдоминальном и пульмоногенном сепсисе дифференцированного подхода к выявлению

ранних клинико-лабораторные предикторов летального исхода, ассоциированных со снижением сердечного выброса.

2. Впервые изучена прогностическая значимость в отношении риска летальности при сепсисе показателей стандартной прикроватной эхокардиографии и их соответствие параметрам центральной гемодинамики, устанавливаемым при инвазивном мониторинге центральной гемодинамики.

3. Впервые выявлены особенности гиперсекреции натрийуретических пептидов В-типа при абдоминальном и пульмоногенном сепсисе, изучена динамика и прогностическая значимость содержания в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа.

4. Впервые доказана неблагоприятная прогностическая значимость в отношении исхода различных вариантов сепсиса ряда показателей, определяемых с помощью транспульмональной термодилуции. Установлена универсальность снижения «производительности сердца, обусловленной постнагрузкой» как гемодинамического показателя септической кардиомиопатии и ориентира для корректирующих мер.

5. Впервые выявлены предикторы клинической неэффективности левосимендана при сепсисе, позволяющие оптимизировать показания и противопоказания к назначению этого кальциевого сенсетайзера в рассматриваемой клинической ситуации.

6. Впервые доказано, что меры по диагностике и целенаправленной коррекции гемодинамических проявлений септической кардиомиопатии ассоциированы с улучшением выживаемости больных с сепсисом.

Практическая значимость работы

Выполненные исследования позволили разработать и внедрить в клиническую практику комплексный протокол, предусматривающий

дифференцированный подход к оценке состояния больных с различными вариантами сепсиса для выявления септической кардиомиопатии и последующей коррекции ее гемодинамических проявлений.

Продemonстрировано отсутствие неблагоприятной прогностической значимости в отношении исхода сепсиса эхокардиографической фракции изгнания и конечно-диастолического объема левого желудочка, а также ряда других показателей стандартной прикроватной эхокардиографии. Кроме того, недостаточная степень корреляции между аналогичными параметрами не позволила рекомендовать замену в рутинной практике транспульмональной термодилуции неинвазивной оценкой насосной функции сердца с помощью ультразвукового исследования.

Установлены конкретные значения содержания в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа, указывающие на необходимость назначения инотропных лекарственных средств и / или начало инвазивного мониторинга центральной гемодинамики.

Сниженный до уровня менее 80 % показатель «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» рекомендован не только в качестве количественного признака септической кардиомиопатии при абдоминальном и пульмоногенном сепсисе, но и ориентира для коррекции с помощью инотропных лекарственных средств.

Установлено, что выраженная полиорганная недостаточность, тахикардия и снижение индекса общего периферического сопротивления являются предикторами неблагоприятного исхода сепсиса, несмотря на использование левосимендана, и могут рассматриваться в качестве противопоказаний к назначению этого кальциевого сенсетайзера.

Продemonстрировано, что внедрение в практику комплекса мер по выявлению септической кардиомиопатии и коррекции ее

гемодинамических проявлений обеспечивает снижение 28-суточной летальности при сепсисе на 14,1 %.

Результаты исследований могут использоваться при подготовке студентов медицинских высших учебных заведений, клинических ординаторов, а также для обучения анестезиологов-реаниматологов в системе последипломной подготовки врачей.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявляя больных с риском септической кардиомиопатии, при абдоминальном сепсисе следует ориентироваться на оценку по шкале SOFA и уровень лактатемии, а при пульмоногенном, осложнившем внебольничную пневмонию, — на оценку по шкале CURB-65, среднее артериальное давление и уровень лактатемии.
2. Установить высокий риск летальности при наиболее частых вариантах сепсиса, а также наличие миокардиальной дисфункции при абдоминальном сепсисе можно с помощью динамического контроля за содержанием в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа.
3. Верифицируя септическую кардиомиопатию, оценивая снижение насосной функции сердца и риск неблагоприятного исхода сепсиса, следует отдавать предпочтение диагностическому использованию инвазивного мониторинга центральной гемодинамики, не ориентируясь на фракцию изгнания и конечно-диастолический объем левого желудочка, а также характеристики трансмитрального потока крови, установленные при стандартной прикроватной эхокардиографии.
4. Наиболее универсальным гемодинамическим показателем снижения насосной функции сердца при сепсисе является расчетный уровень «производительности сердца, обусловленного постнагрузкой», — 80 % и менее. Дополнительной информативностью для выявления

неблагоприятных изменений функции сердца обладает ряд других параметров, определяемых при транспульмональной термодилуции, которые отличаются при абдоминальном и пульмоногенном сепсисе.

5. При прогностически неблагоприятном уровне «производительности сердца, обусловленной постнагрузкой», включение в комплекс корригирующих мер инотропных препаратов в индивидуально подобранных дозах обеспечивает улучшением насосной функции сердца и уменьшение клинко-лабораторных проявлений сепсиса.

6. У больных с септической кардиомиопатией левосимendan обеспечивает значимое увеличение сердечного выброса, но стойкая нормализация показателей насосной функции сердца и улучшение клинко-лабораторных показателей происходит только у больных без тяжелой полиорганной недостаточности, что можно определить по шкалам APACHE II и SOFA, без клинически значимой тахикардии и снижения общего периферического сосудистого сопротивления.

7. Внедрение в практику комплекса мер по выявлению гемодинамических проявлений септической кардиомиопатии и нормализации насосной функции сердца с помощью инотропной терапии улучшает результаты лечения сепсиса, снижая 28-суточную летальность.

Внедрение результатов в клиническую практику

Положения диссертационной работы используются при обучении ординаторов, аспирантов и врачей-специалистов курсов повышения квалификации на кафедре анестезиологии и реаниматологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, на кафедре анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО

«Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского».

Методика оценки и коррекции центральной гемодинамики при абдоминальном и пульмоногенном сепсисе внедрена и активно применяется в практической деятельности отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ имени В. М. Буянова ДЗМ», отделения кардиореанимации и интенсивной терапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского».

Апробация результатов работы.

Степень достоверности и апробация результатов

I, II, III, IV, V, VI, VII Московские городские съезды анестезиологов и реаниматологов, Москва, 2016 – 2022г. ; VI, VII Беломорские симпозиумы, Архангельск, 2016, 2017 гг.; XIV Всероссийская научно-методическая конференция «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», Геленджик, 2017 г.; Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Санкт-Петербургский септический форум — 2017», Санкт-Петербург, 2017 г.; Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, Москва, 2017 г.; XX Юбилейная Всероссийская конференция «Жизнеобеспечение при критических состояниях», Москва, 2018 г.; XIII Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, Москва, 2018 г.; Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020), 2020 г.; IV Съезд анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, Санкт-Петербург, 2021 г.; VI Образовательный форум «Ошибки, опасности и осложнения в

анестезиологии и реаниматологии», Москва, 2023 г.; XI Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии», Светлогорск, 2023 г.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ в журналах, входящих в Перечень рецензируемых изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, из них — 18 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, семи глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Материал изложен на 314 страницах, включает 69 таблиц, 109 рисунков и 2 блок-схемы. Список использованной литературы содержит 327 источник, в том числе 49 отечественных и 278 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования проанализировали данные обследования и лечения 2 186 больных, пролеченных в 2014–2020 годах в отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Диссертационная работа представлена восемью исследованиями: четыре ретроспективных когортных, три проспективных обсервационных и одно проспективное рандомизированное. **Общие критерии**

включения: возраст от 18 до 100 лет; сепсис, установленный при поступлении в ОРИТ по критериям «Сепсис-2» или «Сепсис-3» и подтвержденный в течение первых 24 часов интенсивного лечения; сепсис или септический шок, осложнивший заболевания и травмы органов брюшной полости, забрюшинного пространства и грудной полости. **Общие критерии неключения:** сепсис, осложнивший стоматологические заболевания, инфекции ЛОР-органов и мягких тканей лица и шеи, гематологические заболевания, нейросепсис; сепсис, осложнивший нозокомиальные инфекции; сепсис у больных, получающих иммуносупрессивные препараты, беременность. **Общие критерии исключения:** сепсис, не подтвержденный в течение 24 часов нахождения в ОРИТ; перевод больного в другой стационар.

Наиболее часто сепсисом осложнялись перфоративная язва желудка или 12-перстной кишки (18,5 % наблюдений), внебольничная пневмония (13,6 %), мезентериальный тромбоз (12,9 %), панкреонекроз (8,4 %) и кишечная непроходимость (7,3 %). 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.

Микробиология сепсиса и антимикробная терапия. По результатам микробиологического скрининга биологических сред при абдоминальном и урогенном сепсисе положительные микробиологические результаты были получены в 65,5 % наблюдений,

при пульмоногенном — в 48 %. При абдоминальном и урогенном сепсисе был получен рост как грамм-положительных и грамм-отрицательных микроорганизмов, при пульмоногенном — в большинстве возбудителями являлись грамположительные патогены (рис. 1).

Антимикробную терапию проводили в соответствии с рекомендациями Сепсис-3 и стратегией контроля антибактериальной терапии. При абдоминальном / урогенном сепсисе назначали либо стартовую терапию препаратом широкого спектра, имеющим антианаэробный эффект (68 % наблюдений), либо комбинацию препаратов, один из компонентов которой имел антианаэробный эффект (32 % наблюдений). Больным с пульмоногенным сепсисом в зависимости от риска наличия резистентной микрофлоры в качестве стартовой эмпирической терапии назначали цефтриаксон в комбинации с азитромицином или левофлоксацином или цефтаролина фосамил в комбинации с левофлоксацином или карбапенемами в комбинации с азитромицином. При высоком риске наличия резистентной микрофлоры использовали комбинацию имипенем / циластатин с линезолидом. По результатам бактериологических исследований проводили коррекцию антимикробной терапии.

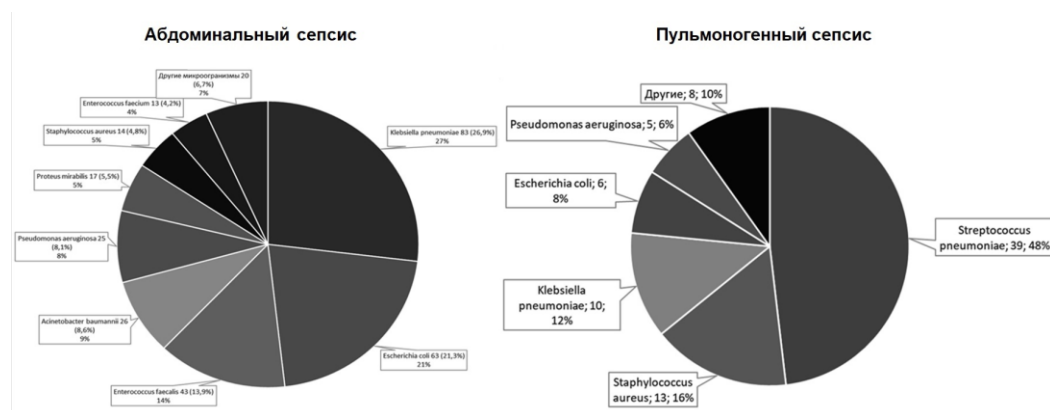


Рис. 1. Микроорганизмы, выявленные при микробиологическом скрининге биологических сред при абдоминальном / урогенном и пульмоногенном сепсисе

Стандартные меры интенсивной терапии. При первичном осмотре

больных оценивали пол, возраст, тяжесть состояния по шкалам APACHE II и SOFA — CURB-65 (при пульмоногенном сепсисе). Инфузионную терапию проводили с помощью сбалансированных кристаллоидных растворов, назначали альбумин в виде 10 или 25 % раствора, по показаниям — трансфузии свежезамороженной плазмы и /или эритроцитарной массы. В качестве респираторной поддержки использовали инсуффляцию увлажненного кислорода, высокопоточную кислородотерапию или искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По показаниям проводили продленную вено-венозную гемодиализацию.

Неинвазивный мониторинг с помощью мониторинговых систем Infinity (Dräger) включал регистрацию электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) неинвазивным методом, сатурации крови методом пульсоксиметрии и температуры тела. Учитывали почасовой темп диуреза. Уровень прокальцитонина (ПКТ) в крови определяли иммуноферментным методом с помощью анализатора miniVIDAS (BioMérieux). Стандартными лабораторными методами контролировали показатели газов крови и кислотно-основного состояния (КОС), уровень K^+ и Na^+ , лактатемию и гликемию в центральной венозной крови и/или артериальной крови. Один раз в сутки выполняли общий и биохимический анализы крови и исследование плазменного коагуляционного звена, раз в трое суток выполняли общий анализ мочи.

Инвазивный мониторинг кровообращения. Для инвазивного мониторинга центральной гемодинамики (ЦГД) больным катетеризировали магистральную вену (подключичная и /или внутренняя яремная) стандартным полиуретановым катетером и бедренную артерию катетером PulsioCath PV2015L204F (Pulsion Medical Systems). Для оценки ЦГД использовали транспульмональную термодилуцию (ТПТД) по стандартной методике с помощью модуля PiCCO-plus (Pulsion Medical

Systems) мониторинг системы Infinity (Drager). Определение сердечного выброса (СВ) осуществляли методом разведения холодного индикатора.

Регистрировали: среднее АД (АД_{ср}), ЧСС, СВ, сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и индексированное ОПСС (ИОПСС), индексированный ударный объем (ИУО) и глобальный конечно-диастолический объем (ИГКДО), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца ИФС. Дополнительно рассчитывали:

- индекс мощности сердца (ИМС) по формуле:

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

- показатель «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» (ПСОП) как отношение величин измеренного СВ (СВ_и) и расчетного СВ (СВ_р) по формуле: $\text{ПСОП (\%)} = \text{СВ}_{\text{и}} \text{ (л/мин)} / \text{СВ}_{\text{р}} \text{ (л/мин)} \times 100 \text{ (\%)}$, где $\text{СВ}_{\text{р}} = \text{ОПСС}^{-0,64} \times 394,07$.

Для оценки интенсивности вазопрессорно-кардиотонической терапии рассчитывали:

- отношение АД_{ср}/доза норэпинефрина, условные единицы (у. е.);
- инотропный индекс (ИИ) и вазоактивно-инотропный индекс (ВИИ) по формулам:

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

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

Эхокардиографическое обследование. Прикроватную эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли с помощью портативного ультразвукового аппарата Vivid I (GE Healthcare), располагая датчик в трех стандартных позициях (парастернальная, апикальная,

субкостальная). Определяли размеры левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП), площадь правого предсердия (ПП), локальную сократимость миокарда ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, состояние клапанного аппарата сердца.

Конечно-диастолический объем ЛЖ (КДОЛЖ), конечно-систолический объем ЛЖ (КСОЛЖ) и фракцию изгнания ЛЖ (ФИЛЖ) определяли в В-режиме по методу Симпсона. Выполняли доплерографию трансмитрального потока крови с определением пиковых скоростей кровотока и расчетом отношения Е/А. Определение систолического давления в легочной артерии (ДЛАС) выполняли по систолическому градиенту давления на трикуспидальном клапане с использованием модифицированного уравнения Бернулли. В анализ включили: индексированные значения КДОЛЖ (ИКДОЛЖ) и КСОЛЖ (ИКСОЛЖ).

Исследование содержания в крови неактивной части предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP). Уровень NT-proBNP исследовали один раз в сутки в пробах венозной крови. Концентрацию биомаркера определяли фотометрическим методом с помощью набора реагентов для количественного определения NT-proBNP Immulite 2000 (Siemens) на автоматическом биохимическом анализаторе Dimension Xpand Plus (Siemens).

Статистическая обработка данных исследования. Статистический анализ выполнили с помощью программного обеспечения «Microsoft Office Excel» и «MedCalc 15». Размер выборки (N), необходимой для валидности регрессионного анализа, определяли по формуле: $N > 104 + \text{число предикторов}$. Также в отдельных разделах исследования валидным считали регрессионный анализ при величине N в 2–3 раза превышавшей количество анализируемых предикторов. Расчет выборки производили по

формуле: $n = 2 \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2$ при уровне значимости (α) 0,05, мощности критерия ($1-\beta$) 0,80. 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 (Me), интерквартильного интервала (IQR), а при нормальном распределении — дополнительно в виде средних величин (M) и ошибок средних (m). Для описания номинальных данных рассчитывали их относительную частоту (fi). Значимость отличий несвязанных выборок определяли с помощью критерия Манна-Уитни или критерия Стьюдента, значимость поэтапных отличий — с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони или критерия Стьюдента для парных сравнений с поправкой Бонферрони. Отличия процентных долей номинальных данных оценивали с помощью точного критерия Фишера. Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (rho) и их статистическую значимость (p). При значениях $\rho \leq 0,3$ связь считали слабой, при значениях 0,29–0,69 — умеренной и $\geq 0,7$ — сильной.

Для оценки прогностической значимости показателей с помощью метода логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных (предикторы) на зависимую (предиктант), закодированную бинарно. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и значимость влияния (p). Выполняли логистическую регрессию одиночных независимых предикторов и множественную логистическую регрессию. Для оценки разделительной способности независимых переменных (разграничение больных с наличием и отсутствием признака) выполняли ROC-анализ. Анализировали площади под ROC-кривыми (ППК), 95 %-ные ДИ ППК и статистическую значимость (p). Пороговое значение (ПЗ) переменной

(порог отсечения) определяли по индексу Юдена, требованию чувствительности теста, приближающейся к 80 %, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью. Выполняли сравнение ROC-кривых путем расчета разности ППК и p . Отличия и выявленные зависимости считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Варианты сепсиса в ОРИТ и особенности вазоактивно-кардиотонической терапии. Выявляемость сепсиса при поступлении и в течение первых 24 часов пребывания в ОРИТ составляла 8,6–10,5 % от общего числа ежегодно пролечиваемых больных и имела тенденцию к росту: в 2016 г. выявляемость сепсиса увеличилась на 22,1 % от уровня 2014 г., принятого за 100 % ($p = 0,003$). Летальность больных с сепсисом значимо не снижается и составляет около 52,9–53,7 %. В большинстве наблюдений сепсис осложнял хирургические заболевания органов брюшной полости (60,8 % от общего числа больных с сепсисом) и внебольничную пневмонию (14,1 %), реже — заболевания почек и органов мочеполовой системы (12,1 %). Сепсис, осложнивший другие заболевания и травмы легких, составил 5,5 %.

Клинические характеристики больных с урогенным и абдоминальным сепсисом были максимально близки: оценка по шкале SOFA при поступлении в ОРИТ составила 4,0[3,0-6,0] и 3,0[2,06-6,0] баллов ($p = 0,07$), потребность ИВЛ более 1 сут. — 36,5 и 35,1 % ($p = 1,0$), длительность ИВЛ — 3,0[2,0-8,0] и 3,0[2,0-9,0] сут. ($p = 1,0$), длительность нахождения в ОРИТ — 3,0[2,0-5,25] и 3,0[2,0-5,0] сут. ($p = 1,0$), общая длительность госпитализации — 9,0[5,0-17,25] и 9,0[4,0-15,0] сут. ($p = 1,0$). Больных с пульмоногенным сепсисом отличала большая тяжесть состояния по шкале SOFA (6,0[4,0-8,0] баллов), большая потребность в продленной ИВЛ (54,4 %) и ее продолжительности

(5,0[2,0–9,0] сут.), более длительные нахождение в ОРИТ (6,0[3,0-12,0] сут.) и стационаре (13,0[7,0-20,0] сут.) ($p < 0,001$ при сравнении с группами абдоминального и урогенного сепсиса). Полученные данные дали основания при последующем анализе объединить больных с урогенным и абдоминальным сепсисом в одну группу. Такой подход позволил существенно уменьшить гетерогенность обследуемой популяции больных, что было необходимо для выработки дифференцированных подходов к оценке и коррекции ЦГД.

Несмотря на различную тяжесть состояния, частота применения симпатомиметических вазопрессоров и кардиотоников у больных с абдоминальным и пульмоногенным сепсисом не различалась: 74,8 и 78,1 % ($p = 0,420$, причем инотропные лекарственные средства назначали редко: 18,8 и 21,9 %; 0,381). При обоих вариантах сепсиса основным препаратом в структуре симпатомиметической терапии являлся норэпинефрин (табл. 1). Данные о структуре симпатомиметической терапии продемонстрировали, что нарушение сократимости миокарда крайне редко рассматривают в качестве возможной причины гемодинамической нестабильности.

Таблица 1 — Частота назначения симпатомиметических лекарственных средств при абдоминальном и пульмоногенном сепсисе

Вариант сепсиса / Препарат	Абдоминальный (n = 465)	Пульмоногенный (n = 132)	p
Норэпинефрин, %	86,9	87,9	0,883
Фенилэфрин, %	6,7	3,0	0,143
Эпинефрин, %	15,7	9,1	0,066
Допамин, %	5,4	8,3	0,216
Добутамин, %	4,3	7,6	0,172

Ранние предикторы летальности и риск септической кардиомиопатии. Реализуя поиск ранних предикторов летального исхода, при наличии которых высока вероятность нарушения сократительной функции сердца, акцент сделали на клинико-

лабораторных показателей, регистрация которых возможна в первые 24 часа нахождения больного в ОРИТ. Ранними независимыми предикторами летальности у обследованных больных с абдоминальным сепсисом явились возраст > 55 лет (ОШ 1,0634; 95 %-ный ДИ 1,0241–1,1041; $p = 0,001$; ППК 0,746), оценка по шкале SOFA ≥ 8 баллов (ОШ 1,4293; 95 %-ный ДИ 1,1262–1,8141; $p = 0,003$; ППК 0,745) и лактаемия $> 1,5$ ммоль/л (ОШ 12,547; 95 %-ный ДИ 3,0339–48,6964; $p = 0,0004$; ППК 0,837). Остальные показатели не были ассоциированы с риском летального исхода. При множественной регрессии предикторную значимость сохранили только оценка по SOFA и лактаемия (рис. 2). ППК комбинированного показателя составила 0,903 (95 %-ный ДИ 0,791–0,964; $p = 0,042$). При этом доля правильно отквалифицированных наблюдений составила 81,8 %.

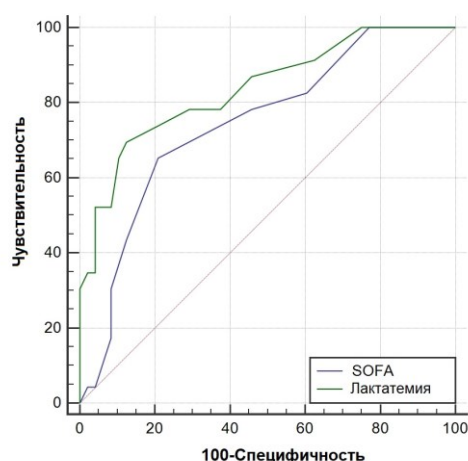


Рис. 2. ROC-кривые, отражающие разделительную способность SOFA и лактаемии в отношении летальности больных с абдоминальным сепсисом

В дальнейшем, анализируя параметры ЦГД у больных с ранними предикторами летального исхода, установили, что комбинация факторов риска является предиктором значений СИ $< 2,5$ л/мин/м² (ОШ 4,7222; 95 %-ный ДИ 1,7057–13,0737; $p = 0,003$; ППК 0,684). При наличии указанных предикторов значения СИ $< 2,5$ л/мин/м² при начале

мониторинга были зарегистрированы в 54,5 % наблюдений, а в их отсутствие — только в 20,6 % ($p = 0,019$).

При пульмогенном сепсисе, осложнившем внебольничную пневмонию, ранними предикторами летального исхода были оценка по шкале CURB-65 > 4 баллов (ОШ 3,0925; 95 %-ный ДИ 1,4088–6,7884; $p = 0,005$; ППК 0,750), АДср < 75 мм рт.ст. (ОШ 0,9413; ОШ 0,9155–0,9677; $p < 0,0001$; ППК 0,785) и лактаемия $> 1,5$ ммоль/л (ОШ 2,4372; 95 %-ный ДИ 1,2424–4,7812; $p = 0,010$; ППК 0,694). При логистической регрессии комбинированный показатель «CURB-65 — Лактаемия — АДср» обеспечил отличное качество модели: ППК 0,936 (95 %-ный ДИ 0,837–0,984; $p = 0,032$) с сохранением предикторной значимости всех трех параметров. Часть правильно классифицированных наблюдений составила 89,3 % (рис. 3).

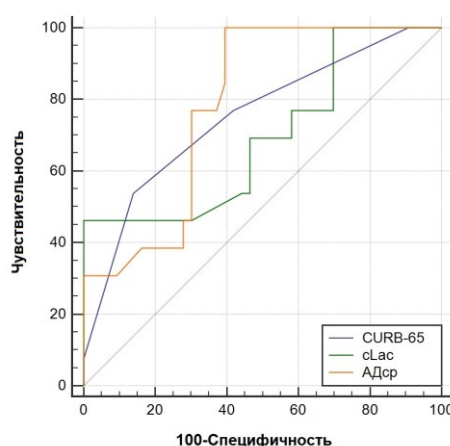


Рис. 3. ROC-кривые, отражающие разделительную способность CURB-65, лактаемии и АДср в отношении летальности больных с пульмогенным сепсисом

Комбинация выявленных признаков угрожающего летального исхода была предиктором уровня СИ $< 2,5$ л/мин/м² при начале мониторинга (ОШ 17,0; 95 %-ный ДИ 3,8081–75,8903; $p = 0,0002$; ППК 0,792). При наличии этих признаков значения СИ $< 2,5$ л/мин/м² были зарегистрированы в 80 % наблюдений, а у остальных — в 24 % ($p = 0,0003$).

Выявление установленных значений общеклинических и лабораторных показателей, определение которых доступно при поступлении в ОРИТ, обеспечило не только прогнозирование риска летальности, но и оценку вероятности нарушения насосной функции сердца. Изучение клинико-гемодинамических параллелей продемонстрировало несомненную перспективность такого подхода к выявлению больных с возможными проявлениями СКМП для дальнейшего целенаправленного обследования, а при необходимости — начала корректирующих мер.

Информативность прикроватной эхокардиографии в ранние сроки лечения сепсиса. При обследовании больных после проведения первичных корректирующих мер снижение ФИЛЖ до уровня менее 50 % (48–23 %) выявили у 24 % больных, дилатацию ЛЖ (ИКДОЛЖ 80–115 мл/м²) — у 16 % и признаки нарушения расслабления миокарда ЛЖ (отношение Е/А < 1,0) — у 12 %. Уменьшение ФИЛЖ сочеталось с дилатацией ЛЖ (ИКДОЛЖ > 75 мл/м²) только в 16 % наблюдениях.

Ни один из изученных показателей ЭхоКГ не был предиктором летального исхода (табл. 2). У больных с ФИЛЖ < 50% летальность составила 33 %, а при ФИЛЖ ≥ 50 % — 26,3% (p = 0,851); при дилатации ЛЖ (ИКДОЛЖ > 75 мл/м²) — 50 %, а при нормальном ИКДОЛЖ — 24 % (p = 0,548).

Таблица 2 — Ассоциированность показателей ЭхоКГ с летальностью

Показатели	ОШ	95 %-ный ДИ	p
ИКДОЛЖ, мл/м ²	1,0117	0,9741–1,0507	0,548
ИКСОЛЖ, мл/м ²	1,0235	0,9482–1,1048	0,552
ФИЛЖ, %	0,9690	0,8982–1,0454	0,416
Отношение Е/А	0,5270	0,0067–41,6919	0,774

Вместе с тем, очевидно, не следует недооценивать роль прикроватной ЭхоКГ в диагностике сопутствующих заболеваний и выраженного нарушения сократительной функции сердца.

Натрийуретические пептиды В-типа в как маркеры дисфункции сердца при сепсисе. В течение первой недели интенсивного лечения уровень NT-proBNP многократно превышал верхнюю границу нормы, составляя у больных абдоминальным сепсисом 2570 [1116,25-6559,5] — 4600[1680-18200] пг/мл и 1760,0[631,0-8470,0] — 5220,0[1380,0-17850,0] пг/мл у больных с пульмоногенным сепсисом.

При абдоминальном сепсисе NT-proBNP на всех этапах исследования был взаимосвязан с уровнем ПКТ: ρ 0,402 ($p = 0,003$) — 0,744 ($p < 0,0001$). На отдельных этапах NT-proBNP коррелировал с оценкой по SOFA — ρ 0,329 ($p = 0,015$) — 0,568 ($p < 0,0001$), АДср — ρ -0,299 ($p = 0,037$) — -0,381 ($p = 0,007$) и лактатемией — ρ 0,331 ($p = 0,018$) — 0,433 ($p = 0,002$).

Непосредственно после поступления в ОРИТ даже резко повышенный уровень NT-proBNP не был ассоциирован с летальностью. Значимым предиктором летального исхода был прирост биомаркера на 300 пг/мл и более за первые четверо суток пребывания в ОРИТ: ОШ 1,0003; 95 %-ный ДИ 1,0000-1,0005; $p = 0,018$; ППК 0,858, при этом чувствительность прогноза достигала 84,4 %, а специфичность 76,5 %. На 7–8-е сутки пребывания в ОРИТ разделительная способность NT-proBNP в отношении летальности была очень хорошей: ОШ 1,0002; 95 %-ный ДИ 1,0000–1,0004; $p = 0,0001$; ППК 0,806. Уровень показателя > 5100 пг/мл предсказывал неблагоприятный исход с чувствительностью 65,6 % и специфичностью 88,2 %.

Начиная с четвертых суток пребывания в ОРИТ, NT-proBNP > 5250 пг/мл с чувствительностью 76,9 % и специфичностью 79,0 % дискриминировал больных, нуждавшихся в инотропных препаратах: ОШ 1,0001; 95 %-ный ДИ 1,0000–1,0002; $p = 0,006$; ППК 0,769. Это указывало

на связь повышения уровня биомаркера с дисфункцией миокарда, характерной для СКМП.

При пульмоногенном сепсисе в первые сутки пребывания в ОРИТ NT-proBNP коррелировал только с ДЛAc (ρ 0,414; $p = 0,023$) и ИВСВЛ (ρ 0,445; $p = 0,038$). На 4–5-е сутки эти связи исчезали и появлялись корреляции с ПКТ (ρ 0,569; $p = 0,003$), лактатемией (ρ 0,525; $p = 0,001$) и отношением АДср/доза НЭ (ρ -0,422; $p = 0,035$).

При поступлении в ОРИТ NT-proBNP не был ассоциирован с неблагоприятным исходом, вместе с тем любой прирост уровня биомаркера в течение начального этапа лечения был предиктором летальности: ОШ 119,0; 95%-ный ДИ 9,7432–1453,4241; $p = 0,0002$; ППК 0,903. На 4–5-е сутки интенсивного лечения уровень биомаркера >4260 пг/мл дискриминировал больных с риском летального исхода: ОШ 1,0004; 9 %-ный ДИ 1,0000–1,0008; $p = 0,046$; ППК 0,893.

Увеличение уровня NT-proBNP на начальном этапе лечения ассоциировалось с максимально активным ($\text{ВИИ} \geq 30$ у. е.) использованием симпатомиметических препаратов (ОШ 9,7500; 95 %-ный ДИ 1,5924–59,6974; $p = 0,014$; ППК 0,733). Ассоциированности NT-proBNP с ИИ не было (ОШ 1,000; 95 %-ный ДИ 0,9999–1,0000; $p = 0,102$).

Отсутствие ассоциированности значений биомаркера с назначением инотропных препаратов не дало оснований рассматривать NT-proBNP как специфичный признак СКМП. Однако это не снижает ценности повышенного уровня биомаркера как чувствительного и специфичного предиктора летального исхода.

Оценка нарушений функции сердца при сепсисе с помощью инвазивного мониторинга центральной гемодинамики. У больных с абдоминальным сепсисом после первичных мер интенсивной терапии предикторами летального исхода являлись СИ, ПСОП, ИФС, ИУО, ГФИС

и ИГКДО (табл. 3). При множественной регрессии предикторную значимость сохранил только ПСОП (ОШ 0,9105; 95 %-ный ДИ 0,8405–0,9863; $p = 0,022$), значения которого $\leq 84,4$ % дискриминировали летальные исходы с чувствительностью 69,6 % и специфичностью 63,8 % (рис. 3).

Таблица 3 — Предикторная значимость показателей ЦГД у больных с абдоминальным сепсисом после первичных корригирующих мер (3–4-е сутки нахождения в ОРИТ)

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p	ППК	95 %-ный ДИ ППК
АДср	0,9743	0,9347–1,0155	0,218	—	—
ЧСС	0,9882	0,9564–1,0210	0,477	—	—
СИ	0,3825	0,1978–0,7397	0,004	0,709	0,588–0,811
ИМС	0,0979	0,0082–1,1709	0,066	—	—
ПСОП	0,9002	0,8463–0,9575	0,0008	0,758	0,640–0,852
ИФС	0,5466	0,3802–0,7858	0,001	0,791	0,677–0,879
ИУО	0,9368	0,8849–0,9918	0,025	0,656	0,533–0,766
ГФИС	0,8712	0,7984–0,9508	0,002	0,727	0,607–0,827
ИГКДО	1,0046	1,0011–1,0081	0,009	0,654	0,530–0,763
ИОПСС	1,0006	0,9999–1,0014	0,083	—	—
ИИ	1,0247	0,9782–1,0735	0,303	—	—
ВИИ	1,0022	0,9914–1,0132	0,689	—	—
АДср/доза НЭ	1,0006	0,9998–1,0013	0,127	—	—

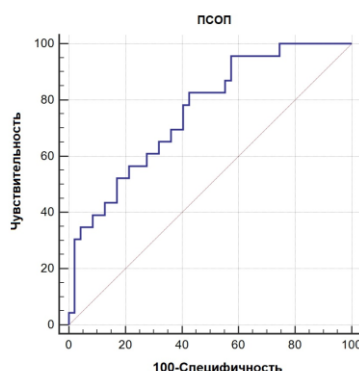


Рис. 4. ROC-кривая, отражающая разделительную способность ПСОП в отношении летальности на 3–4-е сутки пребывания в ОРИТ больных с абдоминальным сепсисом

У больных с пульмоногенным сепсисом на 3–4-е сутки пребывания в ОРИТ предикторами летальности были ЧСС, СИ, ПСОП, ИФС и ИУО (табл. 4).

Таблица 4 — Предикторная значимость показателей ЦГД у больных с пульмоногенным сепсисом после первичных корригирующих мер (3–4-е сутки нахождения в ОРИТ)

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p	ППК	95 %-ный ДИ ППК
АДср	0,9570	0,8928–1,0258	0,214	—	—
ЧСС	1,0508	1,0118–1,0913	0,010	0,715	0,578–0,827
СИ	0,3400	0,1246–0,9276	0,035	0,744	0,610–0,851
ИМС	0,8516	0,0005–2,6919	0,133	—	—
ПСОП	0,9420	0,9030–0,9826	0,005	0,787	0,610–0,851
ИФС	0,7751	0,4736–0,9658	0,042	0,601	0,461–0,730
ИУО	0,8657	0,7879–0,9511	0,003	0,737	0,602–0,846
ГФИС	0,8966	0,7866–1,0220	0,102	—	—
ИГКДО	0,9998	0,9948–1,0048	0,934	—	—
ИОПСС	0,9990	0,9970–1,0010	0,332	—	—
ИИ	0,8907	0,7064–1,1231	0,328	—	—
ВИИ	1,0022	0,9846–1,0201	0,806	—	—
АДср/доза НЭ	0,9977	0,9893–1,0024	0,075	—	—

При множественной регрессии гемодинамических предикторов летальности значимость сохранили ЧСС (ОШ 1,0683; 95 %-ный ДИ 1,0162–1,1231; $p = 0,010$) и ПСОП (ОШ 0,9248; 95 %-ный ДИ 0,8765–0,9759; $p = 0,017$).

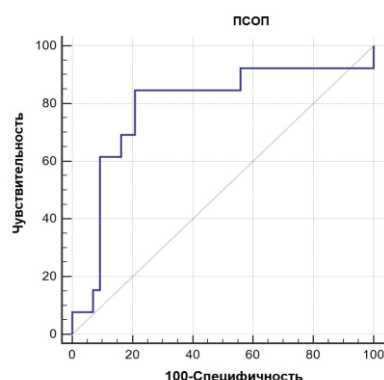


Рис. 5. ROC-кривая, отражающая разделительную способность ПСОП в отношении летальности на 3–4-е сутки пребывания в ОРИТ больных с пульмоногенным сепсисом

Если снижение ПСОП сочеталось с ЧСС $> 100 \text{ мин}^{-1}$, были правильно отклассифицированы 87,5 % наблюдений. В качестве единственного предиктора уровень ПСОП $\leq 78,6 \%$ дискриминировал летальные исходы с чувствительностью 84,6 % и специфичностью 79,1 % (рис. 5).

Таким образом, и у больных с абдоминальным, и у больных с пульмогенным сепсисом независимую предикторную значимость в отношении риска летальности продемонстрировал ПСОП. В объединенной группе больных с обоими вариантами сепсиса показатель был предиктором летального исхода сразу после начала инвазивного мониторинга ЦГД (ОШ 0,9761; 95 %-ный ДИ 0,9582–0,9942; $p = 0,010$) и после интенсивных мер по коррекции кровообращения (ОШ 0,9470; 65 %-ный ДИ 0,9192–0,9756; $p = 0,0003$).

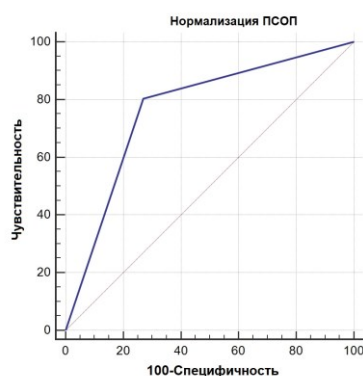


Рис. 6. ROC-кривая, отражающая разделительную способность нормализации ПСОП к 3–4-м суткам нахождения в ОРИТ как предиктора благоприятного исхода сепсиса

ПСОП $< 80 \%$, указывающий на значимую депрессию насосной функции сердца, до корригирующих мер зарегистрировали в 63,5 % наблюдений, а после них (3–4-е сутки в ОРИТ) — в 29,9 % наблюдений, т. е. стандартная интенсивная терапия обеспечила улучшение улучшения сердечной функции более чем у 50 % больных с исходно сниженным ПСОП. Повышение последнего до уровня $>80\%$ с чувствительностью 80,3 % и специфичностью 78,2 % указывало на благоприятный прогноз

лечения: ОШ 11,0833; 95 %-ный ДИ 3,7935–32,3816; $p < 0,0001$; ППК 0,767 (рис. 6). У больных с нормализовавшимся ПСОП летальность составила 23,9 %, а у остальных 48,8 % ($p = 0,014$).

Полученные данные дали основания рассматривать ПСОП как наиболее универсальный параметр ЦГД, выявляющий снижение инотропизма миокарда и пригодный для диагностики СКМП, в том числе при латентном течении последней.

Гемодинамические и общеклинические эффекты коррекции сниженной производительности сердца при сепсисе. На следующем этапе исследования изучали эффективность коррекции сниженного ПСОП с помощью инотропных лекарственных средств в индивидуально подбираемых дозировках. В контрольной (1-я) группе использовали активную инфузионную терапию и норэпинефрин в индивидуально подбираемых дозах, во 2-й — наряду с инфузиями и норэпинефрином — активно назначали симпатомиметические препараты с инотропным действием в дозах, обеспечивающих увеличение ПСОП до уровня более 80 %. Эпинефрин применяли в 37,5 % наблюдений, добутамин — в 37,5 % и допамин — в 35 %, причем в 52,5 % наблюдений использовали комбинации лекарственных средств.

Через трое суток от начала исследования (табл. 5) у больных 2-й группы, по сравнению с больными контрольной группы, которым были значимо выше ПСОП, ИФС, ГФИС и ИМС. При этом общая потребность в симпатомиметиках (ВИИ) во 2-й группе становилась ниже, чем в контрольной, а значения ИИ указывали на умеренные дозировки инотропных препаратах.

К 6–7-м суткам от начала инотропной стимуляции показатели ЦГД у больных выделенных групп отличаться переставали.

Таблица 5 — Гемодинамические и общеклинические показатели у больных со сниженным ПСОП, не получающих (1-я группа, n=40) и получающих (2-я группа, n = 40) инотропные препараты

Показатели	Группы	Значения показателей			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		1-е сутки	3-и сутки	6–7-е сутки*			
СИ, л/мин/м ²	1-я	2,7[2,0-3,0]	3,5[2,9-4,0]	3,8[3,1-4,6]	< 0,0001	< 0,0001	0,486
	2-я	2,5[2,2-2,8]	3,7[3,5-4,3]	4,0[3,4-4,6]	< 0,0001	< 0,0001	1,0
	p	0,929	0,098	0,418	—	—	—
ПСОП, %	1-я	49[34-65]	79[72-83]	85[80-95]	< 0,0001	< 0,0001	0,006
	2-я	56[47-73]	88[81-93]	88[81-95]	< 0,0001	< 0,0001	1,0
	p	0,234	<0,0001	0,459	—	—	—
ИФС, мин ⁻¹	1-я	4,0[2,8-5,1]	3,8[3,4-5,1]	5,7[4,6-7,3]	1,0	0,007	0,004
	2-я	4,7[3,7-6,1]	5,6[3,9-6,9]	5,9[5,0-7,5]	0,076	0,014	0,571
	p	0,097	0,010	0,556	—	—	—
ГФИС, %	1-я	24[21-25]	21[19-23]	26[23-29]	0,066	0,548	0,074
	2-я	20[16-24]	24[21-29]	27[23-30]	0,002	0,003	0,927
	p	0,034	0,030	0,729	—	—	—
ИМС, Вт/м ²	1-я	0,4[0,3-5]	0,6 [0,5-0,9]	0,8 [0,7-1,0]	0,0004	< 0,0001	0,006
	2-я	0,4 [0,4-0,6]	0,8 [0,7-1,0]	0,9[0,7-1,0]	< 0,0001	< 0,0001	0,589
	p	0,269	0,0009	0,529	—	—	—
ИИ, у.е.	1-я	0	0	3,0[0,0-7,0]	—	—	—
	2-я	5,0[3,6-8,0]	4,5[3,0-7,0]	0,0[0,0-3,0]	1,0	0,0002	0,028
	p	-	-	0,032			
ВИИ, у.е.	1-я	28[10-50]	40[16-80]	12[8-26]	1,0	0,091	0,0005
	2-я	29[18-55]	19[9-40]	8[0-11]	0,689	< 0,0001	0,011
	p	0,476	0,049	0,0006	—	—	—
Лактаемия, моль/л	1-я	1,9[1,1-2,9]	1,9[1,6-2,1]	1,8[1,6-2,1]	1,0	0,654	0,969
	2-я	1,8[1,1-2,3]	1,6[1,3-2,3]	1,5[1,2-1,9]	1,0	0,330	0,194
	p	0,370	0,131	0,007	—	—	—
SOFA, баллы	1-я	8[7-9]	7[6-9]	6[5-7,5]	0,039	< 0,0001	< 0,0001
	2-я	8[6-9]	6[5-8]	3[1-4]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	p	0,930	0,0006	<0,0001	—	—	—

Примечание: * - на 6–7-е сутки в 1-й группе n = 33, во 2-й группе n = 37.

В 1-й группе был значимо выше, чем во 2-й, ВИИ и появлялась потребность в назначении, помимо норэпинефрина, других симпатомиметических препаратов. У больных, получавших инотропные лекарственные средства, через 6–7 суток от начала корригирующих мер становились ниже, чем в контрольной группе, уровень лактатемии и оценка по шкале SOFA.

Регресс клинических проявлений сепсиса подтверждался уровнем 7-суточной летальности: в 1-й группе он составил 17,5 % (7 больных), во 2-й — 7,5 % (3 больных) ($p = 0,311$). Уровень 28-суточной летальности имел значимые межгрупповые отличия. В 1-й группе летальный исход на 4–27 (9[5,25-16,25]) сутки наступил у 19 (47,5%) больных, а во 2-й — на 5–26 (5,0[5,75-22,0]) сутки — у 9 (22,5%) больных ($p = 0,034$).

Применение левосимендана для коррекции гемодинамики у больных с сепсисом. Введение левосимендана начинали на 1–4-е (1,0[1,0-2,0]) сутки от поступления в ОРИТ. Скорость инфузии составляла 1,74–3,93 ($2,65 \pm 0,1$) мкг/кг/мин, общая доза — 0,1–0,24 ($0,16 \pm 0,005$) мг/кг. Переносимость инфузии в 19 из 31 (61,3 %) наблюдения была полностью удовлетворительной. У 5 (16,1 %) больных потребовалось снижение скорости введения препарата, показаний к прекращению инфузии не было. В 10 (32,3 %) наблюдениях в связи со снижением АДср увеличивали дозы норэпинефрина с 0,2[0,2-0,225] до 0,6[0,35-0,79] мкг/кг/мин; в 11 (35,5 %) — в первые часы инфузии ЧСС увеличивалась с $90,8 \pm 5,5$ до $106,3 \pm 4,6$ мин⁻¹ ($p = 0,004$). На фоне введения инодилататора минимальное АДср составило 51 мм рт. ст., максимальный уровень тахикардии — 142 мин⁻¹. Общая частота побочных эффектов достигла 38,7 %.

Установили, что инфузия левосимендана (табл. 6) сопровождается значимым увеличением медианных значений СИ, ПСОП и ИУО, которое

сохранялось через сутки после окончания инфузии. Вместе с тем стойкого увеличения ИФС и ГФИС не происходило. Также не изменялись ВИИ, отношение АДср/доза норэпинефрина, лактатемия, оценка по шкале SOFA и уровень NT-proBNP. Летальный исход на 7–16 ($10,2 \pm 0,75$) сутки нахождения в ОРИТ наступил у 12 (38,7 %) больных, 14-суточная летальность составила 35,5 %, 28-суточная — 38,7 %.

Таблица 6 — Показатели ЦГД у больных (n = 31) с сепсисом, получивших левосимендан

Показатели	Значения показателей			p ₁₋₂	p ₁₋₃
	До инфузии	Конец инфузии	Сутки после инфузии		
СИ, л/мин/м ²	2,3[1,96-2,96]	3,7[2,8-4,6]	3,75[3,0-4,3]	0,0002	0,0004
ИУО, мл/м ²	21,9[20,8-32,0]	38,0[27,0-43,7]	35,0[27,0-44,0]	0,005	0,029
ПСОП, %	56,0[45,5-72,5]	76,5[61,1-91,0]	77,1[67,7-91,9]	0,0008	0,0004
ИФС, мин ⁻¹	3,3[2,8-4,6]	4,8[3,4-5,8]	4,8[3,4-5,9]	0,015	0,067
ГФИС, %	14,5[11,6-17,1]	17,9[12,5-22,4]	17,0[15,0-21,7]	0,024	0,322
ИМС, Вт/м ²	0,36[0,26-0,56]	0,71[0,5-0,88]	0,77[0,56-0,81]	0,0001	0,0001
ВИИ, у.е.	28,0[20,0-42,5]	30,0[20,0-61,0]	30,0[10,0-55,0]	1,0	1,0
Лактат, моль/л	1,55[1,45-2,0]	1,2[1,05-1,8]	1,5[1,1-2,0]	0,282	1,0
SOFA, баллы	9,0[8,0-11,0]	8,0[6,0-11,0]	8,0[6,0-10,7]	0,824*	0,259*
NT-proBNP, пг/мл	7530 [5160-26900]	—	5230 [1550-34500]**	—	0,876**

Таким образом, в среднем по группе больных, получивших левосимендан, можно было отметить, что улучшение показателей ЦГД в результате введения кальциевого сенсетайзера не привело к снижению потребности в симпатомиметических препаратах, улучшения общего состояния больных при оценке по шкале SOFA, снижению лактатемии и резко повышенного уровня биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP.

Дополнительный ретроспективный анализ показал, что у выживших больных прирост СИ (рис. 7) происходил параллельно с стойким увеличением ИФС и ГФИС и снижением уровня NT-proBNP с 6665[3295-14650] до 1590[1080-3160] пг/мл ($p=0,0005$). У больных с неблагоприятным исходом сепсиса увеличение СИ не сопровождалось приростом ИФС и ГФИС, а содержание NT-proBNP возрастало с 18025[6333-28600] до 35000[21400-35000] пг/мл ($p=0,004$).

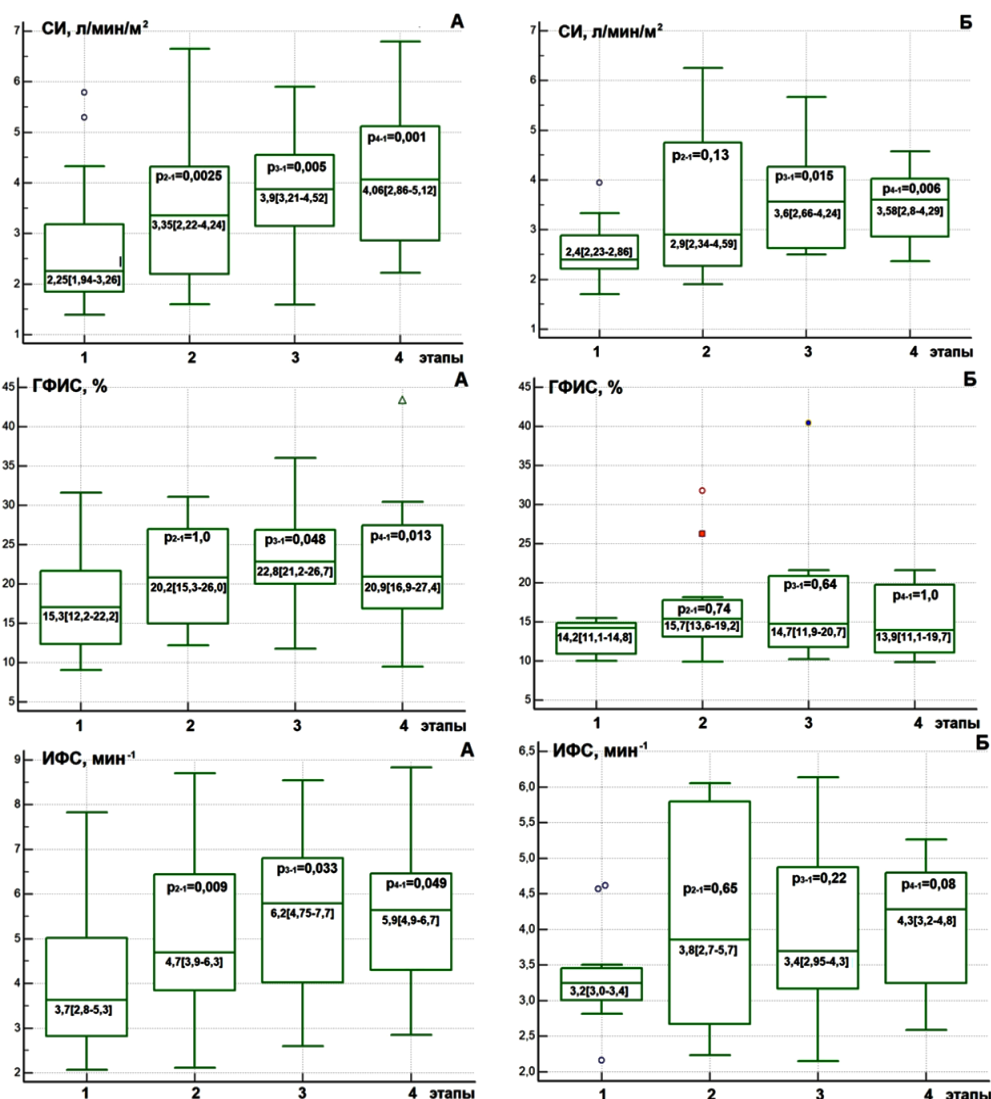


Рис. 7. Динамика параметров ЦГД у выживших (А) и умерших больных, получавших левосимендан. По оси абсцисс этапы: 1 — исход, 2,3 — 12 ч и конец инфузии, 4 — сутки после инфузии

Через сутки после инфузии инодилатора у выживших больных были ниже оценка по шкале SOFA (6,0[6,0-8,0] и 11,5[10,0-13,0] баллов; $p < 0,0001$), лактатемия (1,1[0,9-1,2] и 2,4[1,9-2,7] моль/л; $p = 0,018$) и ВИИ (22,0[12,0-28,2] и 55,9[47,5-80,0] у. е.; $p = 0,005$).

Независимыми предикторами летального исхода у больных, получивших левосимендан, являлись оценка по шкале APACHE II (ОШ 1,6104; 95 %-ный ДИ 1,1034–2,3506; 0,013), оценка по шкале SOFA (ОШ 1,9555; 95 %-ный ДИ 1,1215–3,4096; $p = 0,018$), ЧСС (ОШ 1,0702; 95 %-ный ДИ 1,0023–1,1426; $p = 0,043$) и ИОПСС (ОШ 0,9969; 95 %-ный ДИ 0,9940–0,9998).

Оценка по APACHE II > 19 баллов дискриминировала умерших больных с чувствительностью 90,9% и специфичностью 94,1 %. Оценка по SOFA > 9 баллов (ППК 0,805; $p = 0,0002$) предсказывала риск летальности с чувствительностью 72,7 % и специфичностью 70,6 %. Среди показателей кровообращения на риск неблагоприятного исхода с указывала тахикардия с ЧСС $> 114 \text{ мин}^{-1}$ (ППК 0,755; $p = 0,0095$; чувствительность 58,3 % и специфичность 88,2 %) и ИОПСС $\leq 1700 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}\cdot\text{м}^2$ (ППК 0,806; $p = 0,001$; чувствительность 82,3 % и специфичность 75,0 %).

Результаты анализа дали основания полагать, что при сепсисе выявление указанных признаков выраженной полиорганной недостаточности, тахикардии и снижения сосудистого тонуса следует рассматривать как противопоказания (относительные или абсолютные) к назначению левосимендана, тем более что синусовая тахикардия и артериальная гипотензия являются известными противопоказаниями и возможными побочными эффектами кальциевого сенсетайзера.

Клиническая эффективность комплексного подхода к диагностике септической кардиомиопатии и коррекции ее

гемодинамических проявлений. В результате комплексного исследования стала возможной разработка протокола последовательного обследования больных с различными вариантами сепсиса для выявления септической кардиомиопатии и последующей коррекции ее гемодинамических проявлений. Этот протокол предусматривает дифференцированный подход к оценке состояния больных с абдоминальным и пульмоногенным сепсисом (блок-схема 1).

Блок-схема 1. Комплексный протокол выявления септической кардиомиопатии (СКМП) и коррекции ее гемодинамических проявлений

Центральное место в комплексе диагностических мер имеет лабораторный мониторинг NT-proBNP у больных с факторами риска септической кардиомиопатии и своевременное диагностическое

применение инвазивного мониторинга ЦГД с помощью ТПТД. При абдоминальном сепсисе выявление уровня кардиального биомаркера ≥ 5000 пг/мл можно рассматривать как признак снижения сократимости миокарда и как объективное показание к началу ТПТД. Если использовать инвазивный мониторинг ЦГД невозможно, при указанном уровне биомаркера допустимо начало инотропной терапии с помощью симпатомиметических лекарственных средств без инвазивного мониторинга. Если значения биомаркера < 5000 пг/мл целесообразно продолжить стандартное лечение и выполнить повторное лабораторное исследование через 2–3 суток. При повышении уровня NT-proBNP следует начинать ТПТД для углубленной оценки функции сердца.

При пульмоногенном сепсисе резко повышенное значение биомаркера невозможно трактовать как однозначный признак септической кардиомиопатии. Вместе с тем уровень NT-proBNP > 4000 пг/мл является неблагоприятным прогностическим признаком. Поэтому целесообразно продолжить стандартное лечение и выполнить повторный анализ через 2–3 суток. Отсутствие при пульмоногенном сепсисе ассоциированности NT-proBNP с потребностью в инотропных препаратах не дает веских оснований рассматривать какой-либо уровень биомаркера в качестве однозначного показания к назначению таких лекарственных средств. Однако любая степень прироста содержания NT-proBNP в крови ассоциируется со значимо повышенным риском летальности и потребностью в максимально активной симпатомиметической терапии. Поэтому в этих наблюдениях целесообразно начинать диагностическое использование ТПТД.

Несмотря на определенные отличия параметров ЦГД при абдоминальном и пульмоногенном сепсисе, ПСОП при обоих вариантах осложнения является значимым предиктором неблагоприятного исхода.

При выявлении выраженного снижения насосной функции сердца (ПСОП < 80 %) используется единый лечебный подход — индивидуализированный подбор лекарственных средств с инотропным действием (эпинефрин, допамин, добутамин) в дозировках обеспечивающих повышение ПСОП с минимальными побочными эффектами. У больных без установленных противопоказаний может быть назначен левосимендан, способный в таких клинических наблюдениях обеспечить стойкую нормализацию сократимости миокарда. У больных без объективных признаков СКМП следует продолжать стандартное лечение, направленное прежде всего на поддержание целевого уровня АДср (табл. 7).

Таблица 7 — Влияние мер диагностики и коррекции гемодинамических проявлений септической кардиомиопатии на выживаемость больных (n = 438)

Мера диагностики и коррекции СКМП	Частота, % (n)	ОШ	95 %-ный ДИ	p	ППК
ЭхоКГ	19,9 (87)	0,7084	0,4368–1,1489	0,162	0,528
Контроль NT-proBNP	38,6 (169)	1,4793	0,9757–2,2428	0,065	0,545
ТПТД	24,0 (105)	1,6277	0,9952–2,6622	0,052	0,545
Назначение инотропов	35,8 (157)	1,2431	0,8179–1,8893	0,308	0,525
Композитная точка*	54,3 (238)	3,1411	2,0788–4,7462	< 0,0001	0,639

Примечание: композитная конечная точка — использование одной или нескольких диагностических и лечебных мер в любом сочетании.

Таблица 8 — Общеклинические показатели у больных с сепсисом в 2014–2016 гг. (n = 744) и 2018–2019 гг. (n = 438)

Показатели	2014–2016 гг.	2018–2019 гг.	p
Абдоминальный / пульмоногенный, n (%)	622/122 (83,6/16,4)	338/100 (77,2/22,8)	0,220
Мужчин / женщин, n (%)	376/368 (50,5/49,5)	234/204 (53,4/46,6)	0,366
Возраст, лет	66,0[53,0-78,0]	64,5[51,5-78,0]	1,0
APACHE II, баллы	11,0[6,0-15,0]	13,0[9,0-17,0]	< 0,0001
SOFA, баллы	4,0[3,0-6,0]	4,0[3,0-6,0]	0,085
Госпитализация в ОРИТ, сут.	3,0[2,0-7,0]	3,0[2,0-6,0]	1,0
Госпитализация в стационаре, сут.	10,0[5,0-16,0]	9,0[5,0-15,0]	0,429
28-суточная летальность, %	50,4	36,3	< 0,0001

Внедрение в клиническую практику ОРИТ многопрофильного стационара у 54,3 % пролеченных больных тех или иных мер диагностики и коррекции гемодинамических проявлений СКМП (прикроватной ЭхоКГ, определения NT-proBNP, ТПТД, а также активного назначения по установленным показаниям инотропных лекарственных средств) было ассоциировано с улучшением выживаемости (табл. 8).

На завершающем этапе анализа установили, что при одинаковой структуре сепсиса и сходной тяжести больных в 2018–2019 гг. 28-суточная летальность снизилась до 36,3 % по сравнению с 50,4 % в 2014–2016 гг.

ВЫВОДЫ

1. Выявляемость сепсиса при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара составляет 8,6–10,5 % от общего числа ежегодно пролечиваемых больных, причем наиболее частыми являются абдоминальный сепсис (72,9 % наблюдений) и пульмоногенный сепсис, осложняющий внебольничную пневмонию (14,1 %), которые отличаются исходной тяжестью состояния больных, продолжительностью пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре, но не различаются по летальности, превышающей 50 %.
2. При абдоминальном сепсисе ранними предикторами летальности является оценка по шкале SOFA ≥ 8 баллов и лактатемия $> 1,5$ ммоль/л; комбинация этих предикторов обеспечивает площадь под ROC-кривой 0,903 ($p = 0,042$) и ассоциируется с сердечным индексом $< 2,5$ л/мин/м² (отношение шансов 4,7222; 95 %-ный доверительный интервал 1,7057–13,0737; $p = 0,003$). При пульмоногенном сепсисе предикторами являются оценка по шкале CURB-65 ≥ 4 баллов, среднее артериальное давление ≤ 75 мм рт. ст. и лактатемия $> 1,5$ ммоль/л; их комбинация обеспечивает

площадь под ROC-кривой 0,936 ($p = 0,032$) и ассоциируется с сердечным индексом $< 2,5$ л/мин/м² (отношение шансов 17,0; 95 %-ный доверительный интервал 3,8081–75,8903; $p = 0,0002$).

3. Снижение эхокардиографической фракции изгнания левого желудочка до уровня 48–23 %, увеличение индекса его конечно-диастолического объема до 80–115 мл/м², а также характеристики трансмитрального потока крови выявляются не более чем в 24 % наблюдений и не являются предикторами летального исхода сепсиса. Значения сердечного индекса, определенные с помощью стандартного прикроватного ультразвукового исследования сердца и транспульмональной термодиллюции находятся в умеренной корреляционной связи ($\rho 0,462$; $p = 0,02$).

4. При абдоминальном сепсисе содержание в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа > 5000 пг/мл является предиктором летальности (отношение шансов 1,0002; 95 %-ный доверительный интервал 1,0000–1,0004; $p = 0,0001$) и ассоциирован с потребностью в инотропных лекарственных средствах (отношение шансов 1,0001; 95 %-ный доверительный интервал 1,0000–1,0002; $p = 0,006$). При пульмоногенном сепсисе предиктором летальности является уровень биомаркера > 4260 пг/мл (отношение шансов 1,0004; 95 %-ный доверительный интервал 1,0000–1,0008; $p = 0,046$). При обоих вариантах сепсиса увеличение значений биомаркера на фоне корригирующих мер также является предиктором неблагоприятного исхода.

5. При абдоминальном и пульмоногенном сепсисе сердечный индекс, индекс функции сердца, глобальная фракция изгнания сердца и ряд других показателей, определяемых с помощью транспульмональной термодиллюции, ассоциируются с повышенным риском летальности, но

наиболее универсальным предиктором неблагоприятного исхода является «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой», сниженная до 80 % и менее. Нормализация этого показателя после корригирующих мер является предиктором благоприятного исхода (отношение шансов 11,0933; 95 %-ный доверительный интервал 3,7935–32,3816; $p < 0,0001$).

6. При прогностически неблагоприятном уровне «производительности сердца, обусловленной постнагрузкой» включение в комплекс корригирующих мер инотропных препаратов в индивидуально подобранных дозах обеспечивает через 3 суток достижение большего, по сравнению с контрольной группой, уровня этого показателя (88,3[81,3–93,2] и 78,9[72,4–8,1]%; $p < 0,0001$), а через 6–7 суток — меньших лактатемии (1,5[1,2–1,9 и 1,8[1,6–2,1] моль/л; $p = 0,007$) и оценки по шкале SOFA (3,0[1,2–4,0] и 6,0[5,0–7,5] баллов; $p < 0,0001$).

7. В отсутствие предикторов летальности, отражающих тяжелую полиорганную недостаточность, тахикардию и снижение общего периферического сосудистого сопротивления, после введения левосимендана сердечный выброс возрастает на 82,0 % ($p < 0,0001$) при стойкой нормализации других параметров центральной гемодинамики, а содержание в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа снижается с 6665[3295–14650] до 1590[1080–3160] пг/мл ($p = 0,0005$).

8. Внедрение в клиническую практику разработанных мер диагностики септической кардиомиопатии и коррекции ее гемодинамических проявлений ассоциируется с улучшением результатов лечения сепсиса (отношение шансов 3,1411; 95 %-ный доверительный интервал 2,0788–4,7462; $p < 0,0001$). При этом 28-суточная летальность снижается на 14,1% ($p < 0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный комплексный протокол выявления септической кардиомиопатии и коррекции ее гемодинамических проявлений следует использовать у больных с сепсисом, осложнившим заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства (абдоминальный сепсис), и с пульмоногенным сепсисом, осложнившим внебольничную пневмонию.
2. На начальном этапе выявления септической кардиомиопатии следует прежде всего обращать внимание на больных с абдоминальным сепсисом при сочетании оценки по шкале SOFA ≥ 8 баллов и лактаемии $> 1,5$ ммоль/л; дополнительным фактором риска является возраст > 55 лет. При пульмоногенном сепсисе снижение насосной функции сердца высоковероятно у больных с сочетанием оценки по шкале CURB-65 ≥ 4 баллов, среднего артериального давления ≤ 75 ммрт. ст. и лактаемии $> 1,5$ ммоль/л.
3. Выявляя гемодинамические проявления септической кардиомиопатии, не следует ориентироваться на снижение фракции изгнания и увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка, а также изменение характеристик трансмитрального потока крови, что не снижает информативности стандартной прикроватной эхокардиографии в диагностике сопутствующих заболеваний сердца и перикарда, легочной гипертензии, сегментарного и тотального гипокинеза сердца.
4. У больных с факторами риска септической кардиомиопатии следует исследовать содержание в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа, учитывая, что уровни биомаркера > 5000 пг/мл при абдоминальном сепсисе и > 4260 пг/мл при пульмоногенном сепсисе, а также прирост содержания

биомаркера в течение 3–4 суток являются предикторами летального исхода.

5. При абдоминальном сепсисе содержание в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа > 5000 пг/мл можно трактовать как признак нарушения сократительной функции миокарда и использовать не только как показание к началу инвазивного мониторинга центральной гемодинамики, но и как самостоятельное показание к назначению инотропных лекарственных средств. При пульмоногенном сепсисе уровень биомаркера > 4000 пг/мл следует рассматривать как показание к обязательному повторному определению биомаркера и при любой степени его прироста начинать диагностический инвазивный мониторинг.

6. При первичной оценке результатов транспульмональной термодиллюции у больных с абдоминальным сепсисом нарушение насосной функции сердца следует оценивать по уменьшению «производительности сердца, обусловленной постнагрузкой», до 80 % и менее и индексу функции сердца $5,8 \text{ мин}^{-1}$ и менее; у больных с пульмоногенном сепсисом наибольшей информативностью обладают уровень сердечного индекса $2,6 \text{ л/мин/м}^2$ и менее и снижение «производительности сердца, обусловленной постнагрузкой», до 80 % и менее.

7. После стандартных корригирующих мер (инфузии, назначение норэпинефрина) при обоих вариантах сепсиса гемодинамическим признаком септической кардиомиопатии следует считать снижение «производительности сердца, обусловленной постнагрузкой», до 80 % и менее. Такой уровень показателя указывает на высокий риск летального исхода и подлежит коррекции с помощью инотропных препаратов.

8. Дополняя стандартные корригирующие меры инотропными лекарственными средствами, следует конкретный препарат и его

дозировку подбирать индивидуально для достижения «производительности сердца, обусловленной постнагрузкой», уверенно превышающей 80 %. Оптимальная дозировка должна обеспечить улучшение насосной функции сердца при минимизации побочных эффектов: для эпинефрина это доза не более 0,3 мкг/кг/мин, добутамина и допамина — не более 10 мкг/кг/мин. При недостаточной эффективности конкретного препарата следует его сменить или назначить комбинацию симпатомиметиков.

9. Альтернативным вариантом инотропной терапии является назначение левосимендана путем постоянной инфузии без нагрузочной дозы в течение 24 часов в средней дозировке $0,16 \pm 0,005$ мг/кг. Использовать кальциевый сенсетайзер следует при верифицированном снижении насосной функции сердца у больных с оценкой по шкале APACHE II < 19 баллов, шкале SOFA < 9 баллов, ЧСС < 114 мин^{-1} и уровнем ИОПСС > $1700 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^2$.

10. При выявлении гемодинамических признаков септической кардиомиопатии следует ориентироваться на разработанный комплексный протокол, предусматривающий дифференцированный подход к оценке факторов риска, реализации и интерпретации данных лабораторного мониторинга и начале инвазивного мониторинга центральной гемодинамики. При выявлении сниженной до прогностически неблагоприятного уровня «производительности сердца, обусловленной постнагрузкой», коррекцию насосной функции сердца следует проводить по общим принципам, независимо от варианта сепсиса. У больных без гемодинамических проявлений септической кардиомиопатии, включая больных в состоянии септического шока, следует продолжать стандартные корригирующие меры.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *Тюрин, И. Н.* Показания к проведению экстракорпоральной детоксикации у больных с абдоминальным сепсисом / Л. С. Саенко, И. Н. Тюрин, А. Д. Прямиков, Б. Р. Гельфанд // *Анналы хирургии*. 2015; 1:12–20.
2. *Тюрин, И. Н.* Оптимизация мониторинга гемодинамики у больных с тяжелой внебольничной пневмонией / С. Н. Авдейкин, И. Н. Тюрин, Н. А. Карпун // *Общая реаниматология*. 2015; 11(2): 18–24.
3. *Тюрин, И. Н.* Центральная гемодинамика и внесосудистый водный индекс легких при различной степени внебольничной пневмонии / С. Н. Авдейкин, И. Н. Тюрин, Н. А. Карпун, А. В. Саликов // *Общая реаниматология*. 2015; 11(4):23–32.
4. *Тюрин, И. Н.* Ранние предикторы летальности при внебольничной пневмонии / С. Н. Авдейкин, И. Н. Тюрин, А. В. Саликов, Н. А. Карпун, И. А. Козлов // *Медицинский алфавит. Неотложная медицина*. 2015; 4(20): 29–35.
5. *Тюрин, И. Н.* Биомаркер напряжения миокарда NT-proBNP у больных тяжелой внебольничной пневмонией / И. А. Козлов, И. Н. Тюрин, С. Н. Авдейкин, И. Ю. Уфимцева, А. В. Саликов, Н. А. Карпун // *Общая реаниматология*. 2016; 12(3): 24–33.
6. *Тюрин, И. Н.* Ранние особенности кровообращения у больных с неблагоприятным исходом абдоминального сепсиса (предварительное сообщение). / И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт, И. А. Козлов // *Общая реаниматология*. 2017; 13(3): 13–24.
7. *Тюрин, И. Н.* Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса / И. А. Козлов, И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15(2): 6–15.

8. *Тюрин, И. Н.* Коррекция гемодинамики при тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом / С. Н. Авдейкин, И. Н. Тюрин, И. А. Козлов // Медицинский алфавит. — 2018; 2(18 (355)): 19–28.
9. *Тюрин, И. Н.* Возрастные особенности центральной гемодинамики при сепсисе / С. А. Раутбарт, И. Н. Тюрин, С. Н. Шурыгин, И. А. Козлов // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2019; 4: 88–97.
10. *Тюрин, И. Н.* Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование) / И. Н. Тюрин, С. Н. Авдейкин, Д. Н. Проценко, Р. А. Черпаков, Г. М. Муллакаева, И. А. Козлов // Общая реаниматология. — 2019; 15(4): 42–57.
11. *Тюрин, И. Н.* Септическая кардиопатия: спорные вопросы и перспективы / И. А. Козлов, И. Н. Тюрин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(2): 49–58.
12. *Тюрин, И. Н.* Биомаркер напряжения миокарда NT-proBNP у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком / И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт, Д. Н. Проценко, С. Н. Шурыгин, И. А. Козлов // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020; 24(1): 65–77.
13. *Тюрин, И. Н.* Прогностическое значение генетического полиморфизма промоторной области AQP5 при сепсисе с различными очагами / В. М. Писарев, А. Г. Чумаченко, И. Н. Тюрин, Р. А. Черпаков, Е. В. Елицина, Е. К. Григорьев, И. А. Александров, А. В. Тутельян // Общая реаниматология. 2020; 16(3): 16–33.
14. *Тюрин, И. Н.* Прикроватная эхокардиография и транспульмональная термодилуция у больных с сепсисом. Пилотное исследование / И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт, И. И. Ганиева, А. А. Александровский, И. А. Козлов // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2020; 4: 108–119.

15. *Тюрин, И. Н.* Индекс функции сердца как возможный целевой показатель для коррекции гемодинамики при абдоминальном сепсисе (пилотное исследование) / С. А. Раутбарт, И. Н. Тюрин, И. А. Козлов А. А. Александровский, // *Общая реаниматология*. 2021; 17(5): 9–22.
16. *Тюрин, И. Н.* Анализ ранних факторов риска летального исхода абдоминального сепсиса как показаний к началу инвазивного мониторинга центральной гемодинамики: ретроспективное наблюдательное исследование / И. А. Козлов, А. М. Овезов, С. А. Раутбарт, И. Н. Тюрин, А. А. Александровский, Ю. В. Скрипкин // *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2022; 2: 70–79.
17. *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): 31–43.
18. *Тюрин, И. Н.* Миокардиальный биомаркер NT-proBNP у больных с пульмоногенным сепсисом и септическим шоком / И. Н. Тюрин, Д. Н. Проценко, И. А. Козлов // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2022; 19(5): 28–39.
19. *Тюрин, И. Н.* Оценка волемического статуса на фоне применения комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом: ретроспективное наблюдательное исследование / С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, О. А. Мамонтова, М. А. Магомедов, Т. Г. Ким, Л. А. Гришина, А. В. Яралян, А. Ю. Попов, Е. Ю. Калинин // *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2022; 4: 111–124.
20. *Тюрин, И. Н.* Сепсис и септический шок / С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, Т. Г. Ким, М. А. Магомедов, Л. А. Гришина, Б. Р. Гельфанд, О. В. Игнатенко, А. О. Быков, Е. Ю. Калинин, А. В. Яралян // *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2023; 3: 108–121.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДср — среднее артериальное давление
ВИИ — вазоактивно-инотропный индексы
ГФИС — глобальная фракция изгнания сердца
ДИ — доверительный интервал
ДЛAc — систолическое давление в легочной артерии
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИГКДО — индекс глобального конечно-диастолического объема
ИИ — инотропный индекс
ИМС — индекс мощности сердца
ИОПСС — индекс общего периферического сосудистое сопротивление
ИФС — индекс функции сердца
КОС — кислотно-основное состояние
ЛЖ — левый желудочек
ЛП — левое предсердие
НЭ — норэпинефрин
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ — отношение шансов
ПЗ — пороговое значение
ПКТ — прокальцитонин
ПП — правое предсердие
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
СКМП — септическая кардиомиопатия
ТПТД — транспульмональной термодилуции
ФИЛЖ — фракция изгнания левого желудочка
ЦГД — центральная гемодинамика
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭхоКГ — эхокардиография
APACHE II — Acute Physiology And Chronic Health
BNP — мозговой натрийуретический пептид
CURB-65 — confusion, urea, respiratory rate, blood pressure (шкала оценки тяжести внебольничной пневмонии)
Е/А — отношение пиковых скоростей кровотока через митральный клапан в ранней и поздней диастоле
М — средняя величина; m — ошибка средней величины
Max — максимальное значение
Me — медиана
Min — минимальное значение
NT-proBNP — N-терминальный отрезок предшественника натрийуретического пептида В-типа
Р — средняя частота
P25 — P75 — межквартильный размах (25 %-ный и 75 %-ный квартили)
SOFA — Sequential Organ Failure Assessment