

DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15

# РАННИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

И. А. КОЗЛОВ<sup>1,2</sup>, И. Н. ТЮРИН<sup>2,3</sup>, С. А. РАУТБАРТ<sup>2</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Россия**Цель исследования:** выявить ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса.**Методика.** В ретроспективное исследование включили 44 больных с абдоминальным сепсисом без явлений септического шока. Возраст больных –  $48,7 \pm 2,26$  года; тяжесть состояния по APACHE II –  $12,50 \pm 0,55$  балла, по SOFA – 8 [6; 10] баллов. Гемодинамику оценивали с помощью транспульмональной термодилуции.**Результаты.** В течение первых 24 ч лечения наибольшей чувствительностью и специфичностью в отношении риска летального исхода обладали индекс функции сердца (отношение шансов 0,582; 95%-ный доверительный интервал 0,388–0,872;  $p = 0,008$ ) и индекс мощности сердца (отношение шансов 0,027; 95%-ный доверительный интервал 0,001–0,6;  $p = 0,022$ ). Аналогичные результаты получены на 4–5-е сут лечения. Устойчивой предикторной значимостью на этапах исследования обладали сердечный индекс (СИ), индекс ударного объема, глобальная фракция изгнания сердца, причем площадь под ROC-кривыми (ППК) этих показателей была сопоставима с ППК оценки по SOFA.**Вывод.** Изучение относительной производительности сердца, обусловленной поствазкой (ПСОВ), показало, что предиктором неблагоприятного исхода сепсиса могут быть нормальные значения СИ, если ПСОВ < 80%. Целесообразно установление индивидуализированных «целевых» значений кардиогемодинамики, имеющих доказанное клиническое значение при сепсисе.**Ключевые слова:** сепсис, септическая кардиомиопатия, центральная гемодинамика, индекс функции сердца, диастолическая дисфункция при сепсисе, транспульмональная термодилуция**Для цитирования:** Козлов И. А., Тюрин И. Н., Рутбарт С. А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 6-15. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15

## EARLY HEMODYNAMIC PREDICTORS OF LETHAL OUTCOMES OF ABDOMINAL SEPSIS

I. A. KOZLOV<sup>1,2</sup>, I. N. TYURIN<sup>2,3</sup>, S. A. RAUTBART<sup>2</sup><sup>1</sup>M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia<sup>2</sup>Moscow City Clinical Hospital after V. M. Buyanov, Moscow, Russia<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia**The objective of the study:** to find early hemodynamic predictors of a lethal outcome of abdominal sepsis.**Methods.** 44 patients with abdominal sepsis with no signs of septic shock were enrolled into a retrospective study. The age of patients made  $48.7 \pm 2.26$  years old; the severity of state according to APACHE II was  $12.50 \pm 0.55$  scores, and as per SOFA – 8 [6; 10] scores. Hemodynamics was assessed through transpulmonary thermodilution.**Results.** During the first 24 hours, the following rates were the most sensitive and specific in respect of a lethal outcome: cardiac function index (odds ratio – 0.582; 95%CI 0.388-0.872;  $p = 0.008$ ), and cardiac power index (odds ratio – 0.027; 95%CI 0.001-0.6;  $p = 0.022$ ). The same results were observed in 4-5 days of treatment. At different stages of the study, the following rates demonstrated stable predictive significance: cardiac index (CI), systolic output index, global ejection fraction; and the area under ROC-curves (AUROC) for these rates was compatible with AUROC as per SOFA.**Conclusion:** The investigation of the after-load dependent relative cardiac efficiency proved that the normal values of CI could be predictive of an unfavorable sepsis outcome if after-load dependent relative cardiac efficiency was < 80%. It is sensible to define individual target values of cardiac hemodynamics, which significance is clinically proved in case of sepsis.**Key words:** sepsis, septic cardiomyopathy, central hemodynamics, cardiac function index, diastolic dysfunction in sepsis, transpulmonary thermodilution**For citations:** Kozlov I.A., Tyurin I.N., Rautbart S.A Early hemodynamic predictors of lethal outcomes of abdominal sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, Vol. 15, no. 2, P. 6-15. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15

Изменения центральной гемодинамики (ЦГД) при тяжелом сепсисе общепринято трактуют как гипердинамию с высоким сердечным выбросом (СВ) на фоне сниженного общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и тахикардии [24, 30]. Вопрос об изменении функции сердечной мышцы в этой клинической ситуации остается открытым. Одни авторы считают, что миокардиальная дисфункция на начальных стадиях дистрибутивного септического шока диагностируется не более чем у 15% больных, как правило, с сопутствующими заболеваниями сердца [22]. Другие исследователи указывают, что признаки дисфункции миокарда

(септическая кардиомиопатия) могут быть зарегистрированы значительно чаще – у 30–60% больных [6, 10, 32]. Вместе с тем неблагоприятную прогностическую роль систолической гиподисфункции миокарда подвергают сомнению [34, 35]. Высказывают мнение, что сепсис-индуцированное снижение фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) является обратимым [10], не усугубляет полиорганную недостаточность и не влияет на исход сепсиса [28, 29, 35]. Высказывают мнение, что в начальной стадии тяжелого сепсиса снижение ФИЛЖ в большей степени отражает падение сосудистого тонуса, а не истинное уменьшение сократимости сердечной

мышцы [6]. В международных клинических рекомендациях и обзорах инотропные средства (добутамин) при септическом шоке рекомендуют назначать только больным со снижением ФИЛЖ [13], с выраженным снижением сердечного индекса (СИ) [15] и/или при отчетливых признаках гипоперфузии периферических тканей, сохраняющихся несмотря на адекватную инфузионную терапию и использование вазопрессорных агентов [24, 30].

Вместе с тем один из последних метаанализов показал, что назначение инотропных средств ассоциируется со снижением летальности при сепсисе [8]. Некоторые авторы высказывают мнение, что миокардиальная дисфункция является типичным осложнением сепсиса, требующим целенаправленной коррекции [6, 10, 32]. Полученные предварительные результаты показали, что у больных с неблагоприятным исходом сепсиса в сравнении с выжившими умеренное снижение мощности и общей систолической функции сердца можно зарегистрировать уже в первые 3 сут лечения [4]. Однако вопрос о наиболее информативных ранних диагностических признаках септической кардиомиопатии, создающих показания к дополнительным мерам интенсивного лечения, остается открытым [6].

Цель исследования: выявление ранних гемодинамических предикторов летального исхода тяжелого абдоминального сепсиса, а также сравнение их разделительной способности с общепринятыми клиническими шкалами и демографическими показателями.

## Материалы и методы

В ретроспективное исследование включили 44 больных с абдоминальным сепсисом (28 мужчин и 16 женщин). Обязательным условием включения клинического наблюдения в ретроспективный анализ было отсутствие у больных при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) клинико-диагностических признаков септического шока: на фоне инфузионной и в отдельных наблюдениях симпатомиметической терапии уровень АД<sub>ср</sub> был более 65 мм рт. ст., а лактатемия – менее 2 ммоль/л. У всех больных при поступлении в ОРИТ получено письменное информированное согласие на использование инвазивных мер наблюдения и лечения, применение транспульмональной термодилуции. Важным критерием включения служило наличие данных мониторинга ЦГД на 1–2-е сут (24 ч от момента госпитализации в ОРИТ) и 4–5-е сут лечения.

### Критерии исключения:

- возраст более 85 и менее 18 лет;
- наличие сопутствующих клапанных заболеваний сердца, хроническая недостаточность кровообращения в анамнезе, осложненные формы ишемической болезни сердца;
- беременность;
- онкологические заболевания.

Причинами сепсиса являлись: острый деструктивный панкреатит ( $n = 21$ ), острый гангренозный аппендицит (7), перфоративная язва двенадцатиперстной кишки (2), перфоративная язва желудка (3), перфорация тощей кишки (1), перфорация ободочной кишки (2) и перфорация сигмовидной кишки (2), политравма (2), холангит (2), острый деструктивный холецистит (1), пиелонефроз (1). Возраст больных составил 22–83 ( $48,70 \pm 2,26$ ) года; тяжесть состояния при поступлении в ОРИТ по шкале APACHE II составляла 6–19 ( $12,5 \pm 0,55$ ) баллов, по шкале SOFA – 4–14 (8 [6; 10]) баллов.

В 1-е сут интенсивного лечения больным выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии катетером Pulsioath PV2015L204F (фирма Pulsion Medical Systems), который соединяли с модулем PiCCO-plus (фирма Pulsion Medical Systems) мониторинговой системы Dräger. ТПТД осуществляли по стандартной методике [2]. Все больные получали стандартное лечение, включавшее инфузию сбалансированных кристаллоидных растворов, стартовую деэскалационную антибиотикотерапию с дальнейшей сменой препаратов согласно результатам бактериологических посевов биологических сред. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений в системе кровообращения по рекомендациям Сепсис-3 [30].

В анализ включили оценку тяжести состояния больных при поступлении в ОРИТ по шкале APACHE II (баллы), пол, возраст и оценку тяжести состояния по шкале SOFA (баллы) в первые 24 ч от момента поступления и на 4–5-е сут интенсивного лечения.

В 1–2-е (первые 24 ч) и 4–5-е сут интенсивного лечения регистрировали среднее артериальное давление (АД<sub>ср</sub>, мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин<sup>-1</sup>), сердечный выброс (СВ, л/мин), сердечный индекс (СИ, норма 2,5–3,5 л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>-2</sup>), ОПСС (норма 800–1 200 дин · с · см<sup>-5</sup>), индекс ОПСС (ИОПСС, норма 2 000–2 400 дин · с · см<sup>-5</sup> · м<sup>-2</sup>), индекс ударного объема (ИУО, норма 40–60 мл/м<sup>2</sup>), индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО, норма 680–800 мл/м<sup>2</sup>), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС, норма 25–35%), индекс функции сердца (ИФС, норма 4,5–6,5 мин<sup>-1</sup>) и индекс мощности сердца (ИМС, норма 0,5–0,7 Вт/м<sup>2</sup>), который рассчитывали по формуле:  $ИМС = СИ \times АД_{ср} / 451$  [2]. Кроме того, вычисляли показатель «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» (ПСОП, %) (англ. afterload-related cardiac performance), предложенный в 2011 г. K. Werdan et al. [36] для выявления дисфункции миокарда при сепсисе. Показатель ПСОП представляет собой процентное отношение измеренного СВ (СВ<sub>изм</sub>) к СВ, предсказанному (СВ<sub>пред</sub>) на основании расчета величины СВ по значению реального ОПСС, зарегистрированного на этапе исследования [36]:

ПСОП(%) =  $СВ_{изм} \text{ (л/мин)} / СВ_{пред} \text{ (л/мин)} \times 100(\%)$ ,  
 где  $СВ_{пред} = ОПСС^{-0,64} \times 394,07$ .

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Развернутый статистический анализ выполняли с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Нормальность распределения данных определяли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данные представили в виде средних величин (M) и ошибок средних (m), при ненормальном – в виде медианы и 25% квартилей. Частоту признаков представляли в виде средней частоты (P).

Для оценки прогностической значимости показателей оценивали влияние независимых переменных на зависимую с помощью метода логистической регрессии. При выполнении логистической регрессии рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и значимость влияния (p). Для оценки разделительной способности (разграничение больных с благоприятными и неблагоприятными исходами) независимых переменных выполняли ROC-анализ. В последний включали только те показатели, которые продемонстрировали предикторную значимость по данным логистической регрессии. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК) и статистической значимости (p) выявленной зависимости.

Под разделительной способностью понимали способность модели разделять умерших и выживших и оценивали ее по ППК. Качество модели считали при  $ППК \geq 0,9$  отличным, 0,8–0,9 – очень хорошим, 0,7–0,8 – хорошим, 0,6–0,7 – средним, 0,5–0,6 – неудовлетворительным. Выполняли сравнение ППК; отличие ППК считали значимым при  $p < 0,05$ . Пороговое значение (ПЗ) переменной (порог отсека, точка «cut-off»), т. е. 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 пороговое принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям.

## Результаты и обсуждение

В проанализированной выборке было 29 (66%) выживших больных и 15 (34%) умерших на 7–21-е ( $14,1 \pm 1,3$ ) сут от момента поступления в ОРИТ. Гендерный признак не влиял на риск летальности: ОШ – 0,79, 95%-ный ДИ – 0,218–2,856 ( $p = 0,79$ ). Вместе с тем возраст больных оказался достоверным предиктором неблагоприятного исхода: ОШ – 1,086, 95%-ный ДИ – 1,026–1,15 ( $p = 0,0045$ ). Разделительная способность этого демографического показателя была хорошей: ППК – 0,774 ( $p < 0,01$ ). Возраст более 52 лет указывал на риск летального исхода с чувствительностью 73% и специфичностью 79%. Оценка тяжести состояния больных по шкале APACHE II в проанализированной выборке продемонстрировала лишь тенденцию к предикторной значимости: ОШ – 1,209, 95%-ный ДИ – 1,000–1,461 ( $p = 0,05$ ).

АД<sub>ср</sub> и ЧСС на обоих этапах исследования, ИГКДО в первые 24 ч пребывания больных в ОРИТ и ИОПСС на 4–5-е сут лечения не обладали разделительной способностью в отношении исхода сепсиса (табл. 1). Остальные показатели ЦГД, так же как оценка по шкале SOFA, были предикторами неблагоприятного исхода сепсиса на обоих этапах.

При ROC-анализе данных, зарегистрированных в первые 24 ч нахождения больных в ОРИТ (табл. 2, рис. 1), ГФИС продемонстрировал модель очень хорошего качества, остальные гемодинамические

**Таблица 1. Предикторная значимость в отношении риска летального исхода показателей ЦГД и тяжести состояния больных по SOFA на этапах исследования**

**Table 1. Predictive value of central hemodynamic rates in respect of a lethal outcome and severity of patients' state as per SOFA at different stages of the study**

Показатели	1–2-е сут			4–5-е сут		
	ОШ	95%-ный ДИ	p	ОШ	95%-ный ДИ	p
АД <sub>ср</sub>	1,002	0,97–1,03	0,86	0,973	0,92–1,02	0,277
ЧСС	0,978	0,941–1,017	0,272	1,0	0,963–1,038	0,987
СИ	0,273	0,109–0,687	0,005	0,226	0,08–0,64	0,005
ИОПСС	1,0018	1,0005–1,0031	0,0058	1,0011	1,000–1,0023	0,058
ПСОП	0,942	0,889–0,998	0,045	0,917	0,858–0,98	0,011
ИУО	0,905	0,843–0,971	0,001	0,905	0,832–0,984	0,019
ИГКДО	1,002	0,999–1,005	0,098	1,005	1,001–1,009	0,012
ГФИС	0,848	0,76–0,947	0,003	0,856	0,769–0,954	0,005
ИФС	0,582	0,388–0,872	0,008	0,505	0,317–0,805	0,004
ИМС	0,027	0,001–0,6	0,022	0,002	0–0,156	0,004
SOFA	1,541	1,127–2,107	0,006	2,134	1,391–3,272	0,0005

параметры – модели хорошего качества. ППК большинства показателей не различались между собой:  $p = 0,115-1,0$ . Статистически значимым было лишь отличие ППК ИМС и ППК ПСОП: разница составила  $0,092$  ( $p = 0,022$ ). Наилучшее соотношение чувствительности и специфичности предсказания неблагоприятного исхода сепсиса обеспечили ИФС, ИМС и СИ. Приемлемым соотношением чувствительности и специфичности обладала также ГФИС, модель которой имела очень хорошее качество.

ПЗ большинства показателей (ИОПСС, ИУО, ИФС), т. е. значения переменных, предсказывающие риск летальности (табл. 2), находились в диапазоне нормальных значений. ПЗ для ИМС было на

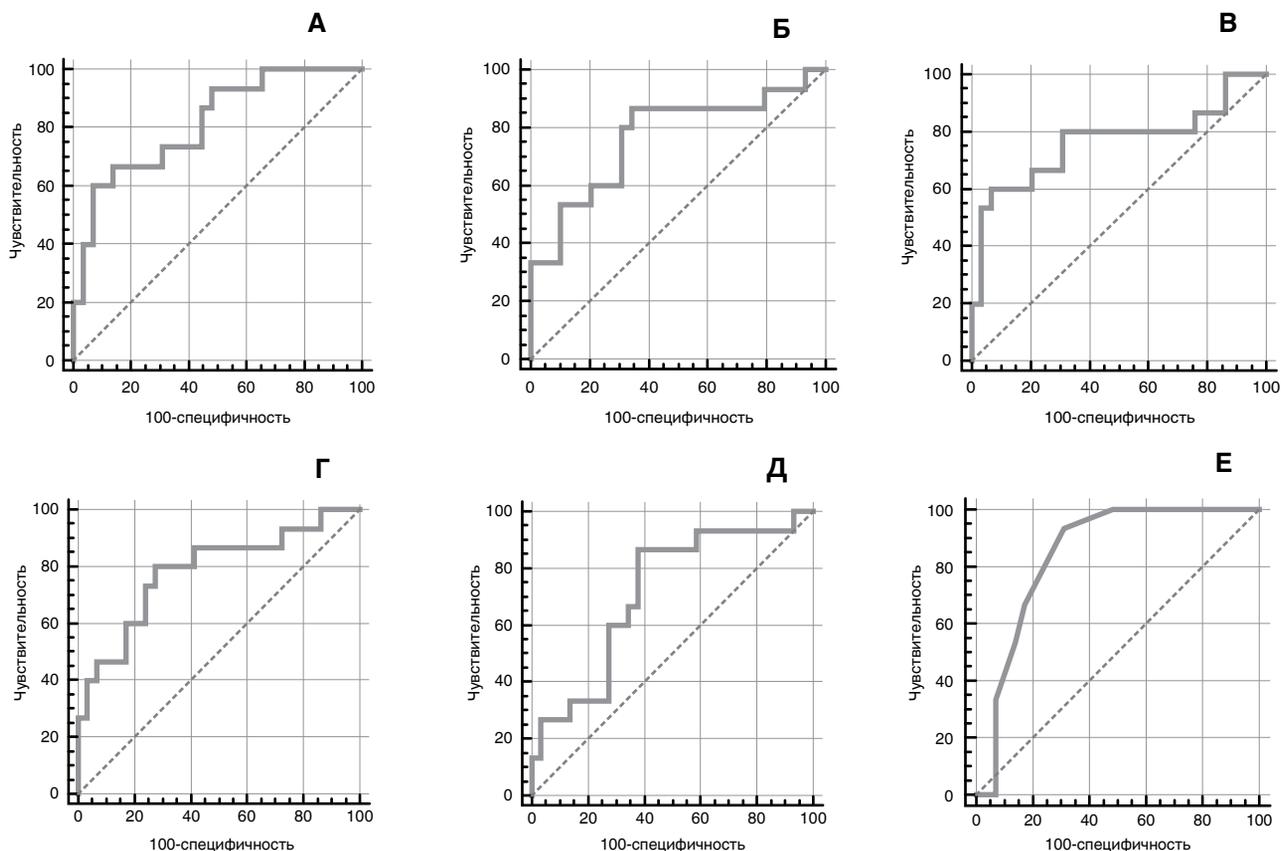
$0,9$  Вт/м<sup>2</sup> выше нормы, а ПЗ для ГФИС – незначительно снижено. Представило интерес соотношение ПЗ для СИ и ПСОП. ПЗ для абсолютного показателя, характеризующего насосную функцию сердца, несколько превышало верхнюю границу нормы, а ПЗ для относительного показателя ПСОП, напротив, приближалось к нижней границе условной нормы, составляющей 80% [36].

В первые 24 ч пребывания больных в ОРИТ шкала SOFA продемонстрировала модель очень хорошего качества. На риск летальности указывала оценка по SOFA более 8 баллов, т. е. наличие у больных клинико-лабораторных признаков тяжелого сепсиса. Как показало сравнение ППК при ROC-анализе, показа-

**Таблица 2. Результаты ROC-анализа достоверных предикторов летального исхода, выявленных в первые 24 ч интенсивного лечения**

*Table 2. Results of ROC analysis of true predictors of a lethal outcome detected during first 24 hours of intensive care*

Показатели	ППК	$p$	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
СИ, л · мин <sup>-1</sup> · м <sup>2</sup>	0,784	0,0003	≤ 3,65	80,0	72,4
ПСОП, %	0,713	0,01	≤ 80,8	66,7	65,5
ИУО, мл/м <sup>2</sup>	0,755	0,001	≤ 40	73,3	62,1
ГФИС, %	0,814	< 0,0001	≤ 24,9	73,3	69,0
ИФС, мин <sup>-1</sup>	0,763	0,003	≤ 5,79	80,0	69,0
ИМС, Вт/м <sup>2</sup>	0,766	0,0014	≤ 0,79	80,0	69,0
SOFA, баллы	0,845	< 0,0001	> 8	66,7	82,8



**Рис. 1. ROC-кривые для оценки по ГФИС (А), ИФС (Б) и ИМС (В), СИ (Г), ПСОП (Д) и SOFA (Е) в первые 24 ч пребывания больных в ОРИТ**

*Fig. 1. ROC curves for assessment as per global ejection fraction (A), cardiac function index (B) and cardiac power index (B), cardiac index (Г), after-load dependent relative cardiac efficiency (Д) and SOFA (E) during the first 24 hours of staying in the intensive care ward*

тели ЦГД обладали разделительной способностью в отношении больных с разным исходом сепсиса, сопоставимой со шкалой SOFA: достоверных отличий между ППК SOFA и ППК гемодинамических параметров не было ( $p = 0,11-0,54$ ).

На 4–5-е сут лечения по результатам ROC-анализа (табл. 3, рис. 2) ИФС и ИМС обеспечивали модели очень хорошего качества, а остальные показатели ЦГД – модели хорошего качества. ППК при сравнении всех показателей между собой не различались:  $p = 0,129-0,894$ . Наилучшее соотношение чувствительности и специфичности предсказания исхода сепсиса обеспечили ИФС и ИМС. Прием-

лемыми чувствительностью и специфичностью обладала также ГФИС, ИУО и СИ.

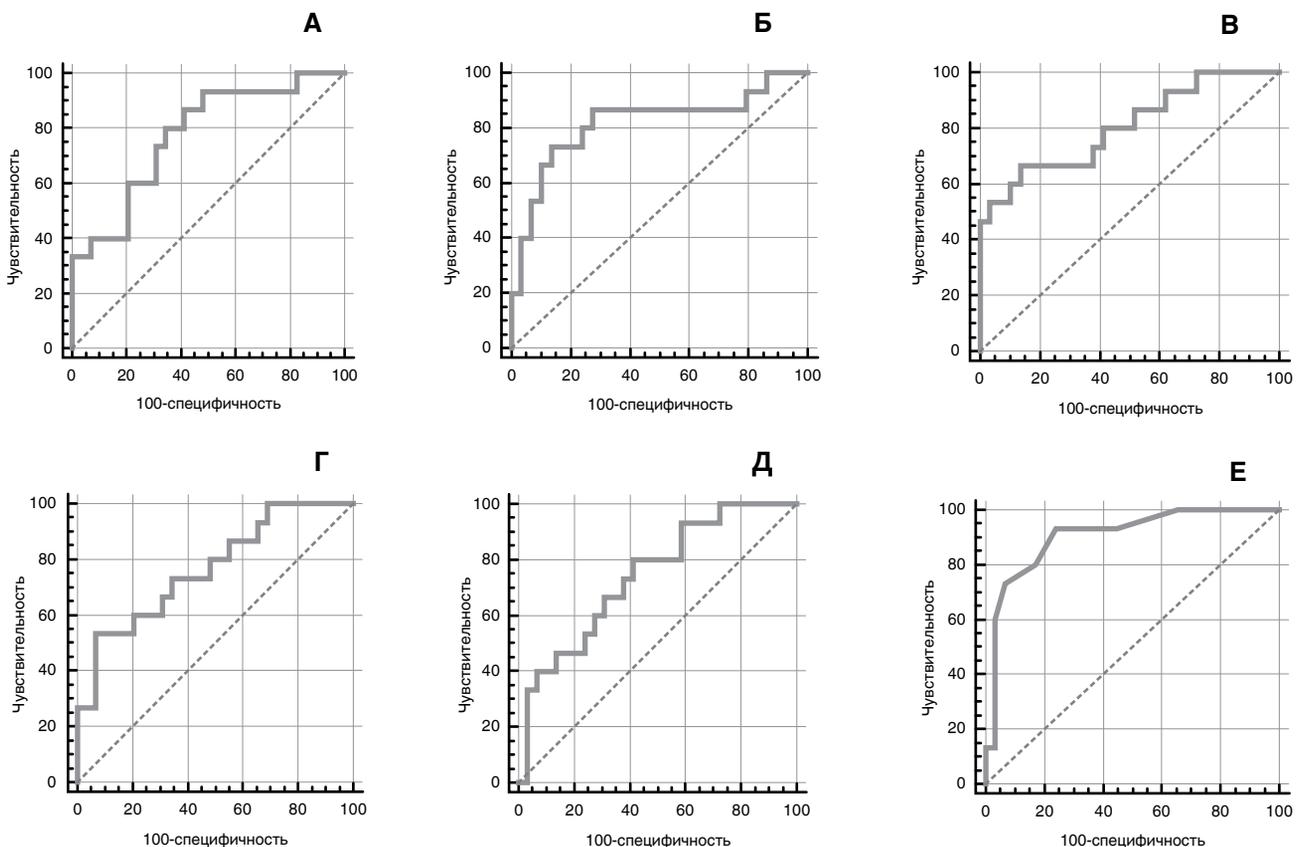
ПЗ для ИУО, ИГКДО, ГФИС и ИФС (табл. 3) находились в пределах нормальных значений. ПЗ для ИФС и СИ продолжали превышать верхнюю границу нормы, а ПЗ для ПСОП оставалось на нижней границе условной нормы [36].

Разделительная способность оценки по шкале SOFA оставалась отчетливой, модель обладала отличным качеством. Сохранение клинических проявлений тяжелого сепсиса ( $> 7$  баллов) на этом сроке лечения предсказывало риск летальности с чувствительностью и специфичностью не ме-

**Таблица 3.** Результаты ROC-анализа достоверных предикторов летального исхода, выявленных на 4–5-е сут интенсивного лечения

**Table 3.** Results of ROC analysis of true predictors of a lethal outcome detected in 4-5 days of intensive care

Показатели	ППК	$p$	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
СИ, л · мин <sup>-1</sup> · м <sup>-2</sup>	0,766	0,0006	≤ 3,77	73,3	65,5
ПСОП, %	0,740	0,002	≤ 83,3	66,7	69,0
ИУО, мл/м <sup>2</sup>	0,726	0,007	≤ 46,5	80,0	62,1
ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	0,709	0,024	> 750	60,0	86,2
ГФИС, %	0,775	0,0002	≤ 27,9	80,0	65,5
ИФС, мин <sup>-1</sup>	0,816	0,0001	≤ 5,71	80,0	75,9
ИМС, Вт/м <sup>2</sup>	0,805	< 0,0001	≤ 0,73	66,7	86,2
SOFA, баллы	0,905	< 0,0001	> 7	80,0	82,8



**Рис. 2.** ROC-кривые для оценки по ГФИС (А), ИФС (Б) и ИМС (В), СИ (Г), ПСОП (Д) и SOFA (Е) на 4–5-е сут интенсивного лечения

**Fig. 2.** ROC curves for assessment as per global ejection fraction (A), cardiac function index (B) and cardiac power index (C), cardiac index (D), after-load dependent relative cardiac efficiency (E) in 4-5 days of intensive care

нее 80%. Несмотря на отличные характеристики SOFA при ROC-анализе, достоверных отличий между ППК для указанной шкалы и ППК для СИ, ИУО, ИГКДО, ГФИС, ИФС и ИМС не было:  $p = 0,056-0,736$ . Статистически значимым было лишь отличие ППК SOFA от ППК ПСОП: разница составила 0,164 ( $p = 0,045$ ).

Обсуждая результаты настоящего исследования, отметим, что на неблагоприятную прогностическую роль возраста при тяжелом сепсисе указывают многие авторы [7, 19]. Не вызывает сомнений, что особенности организма, характерные для лиц пожилого и старческого возраста, могут усугублять тяжесть течения сепсиса [31]. В частности, заслуживают внимания возрастные особенности сердечной дисфункции, развивающейся при сепсисе [19]. Оценка тяжести состояния больных по шкале АРАСНЕ II в проанализированной выборке клинических наблюдений не имела отчетливой предикторной значимости в отношении риска летальности. Сходные данные получены в отдельных исследованиях [26], тогда как другие авторы указывают на отличные предикторные свойства АРАСНЕ II при сепсисе [14]. Можно предположить, что причиной недостаточной прогностической значимости АРАСНЕ II в данном исследовании явилось ограниченное число наблюдений.

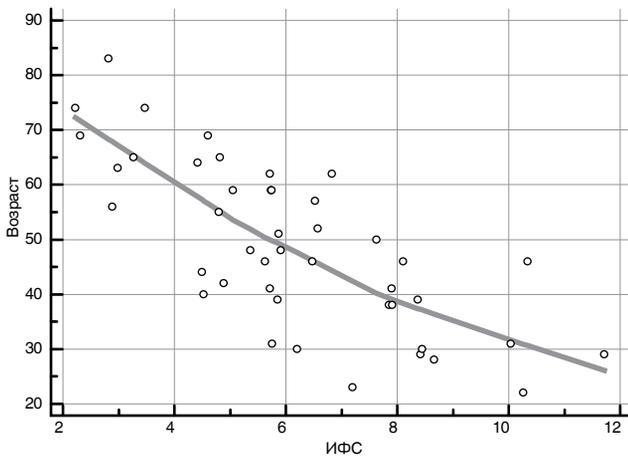
При изучении ЦГД удалось выделить ряд показателей, являющихся ранними и устойчивыми предикторами летального исхода тяжелого абдоминального сепсиса. Прежде всего это были расчетные параметры, интегрально характеризующие насосную функцию сердца – ИФС и ИМС. Информативность снижения ИФС в диагностике сердечной дисфункции при сепсисе детально проанализирована в целенаправленном исследовании [25]. Авторы подчеркнули, что диагностическая ценность ИФС у больных с сепсисом не уступает эхокардиографической (ЭхоКГ), ФИЛЖ и индексу ударной работы (ИУР) ЛЖ, рассчитываемому на основе измерений с помощью катетера Свана – Ганца. Анализируя формулу расчета ИФС (СИ/ИГКДО), можно отметить, что в этот показатель входит ИГКДО, отражающий глобальную преднагрузку сердца [2, 5]. Поэтому ИФС в наибольшей степени схож с насосным коэффициентом (НК) ЛЖ, рассчитываемым как отношение ИУР ЛЖ к заклинивающему давлению легочной артерии (ЗДЛА):  $НК\ ЛЖ = ИУР\ ЛЖ / ЗДЛА$  [1]. При использовании катетера Свана – Ганца 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 [1, 3]. Реализация этого фундаментального свойства сердечной мышцы зависит как от уровня собственно преднагрузки, так и от сократительной способности миофибрилл [3]. Если рассмотреть ИФС как подобие НК ЛЖ, можно предположить, что этот параметр

отражает не только систолическую функцию сердца [5, 25], но и эффективность реализации преднагрузки, зависящей от процесса расслабления миокарда. Функциональные изменения миокарда при сепсисе определяются комплексом факторов [9, 21], которые могут нарушать как систолу, так и диастолу [6, 19].

Снижение диастолической податливости при нарушении расслабления желудочков сердца принято обозначать термином «диастолическая дисфункция». Последняя, являясь характерным признаком депрессии миокарда при сепсисе, повышает риск летальности [26, 27]. Проявлением диастолической дисфункции при септической кардиомиопатии может явиться нарушение гемодинамической реакции на увеличение преднагрузки за счет быстрой инфузии [6]. В исследовании на здоровых добровольцах с использованием катетера Свана – Ганца и ЭхоКГ показано, что предварительное введение эндотоксина *Escherichia coli* препятствует увеличению ФИЛЖ и других систолических показателей в ответ на прирост преднагрузки [33]. Таким образом, при септической кардиомиопатии может возникать «скрытая» систолическая гиподисфункция, которая не диагностируется в обычных условиях и проявляется при нагрузочных пробах под контролем ЦГД. Этот диагностический прием при сепсисе практически не используют [6]. 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 [18].

Можно предположить, что у больных с тяжелым сепсисом значение ИФС зависит не только от характеристик систолы [5], но и отражает раннюю стадию септической кардиомиопатии, когда снижение диастолической растяжимости миокарда еще не сопровождается явным ухудшением систолической функции, т. е. наличие диастолической дисфункции миокарда. Последняя, по данным ЭхоКГ, при сепсисе нарастает с возрастом [19]. Исходя из предположения, что ИФС способен отражать нарушение не только систолических, но и диастолических процессов, оценили взаимосвязь между этим показателем и возрастом больных. На обоих этапах исследования между показателями выявили тесную корреляционную связь:  $r = -0,72 \dots -0,74$  ( $p < 0,0001$ ) (рис. 3). Анализ возрастных особенностей септической кардиомиопатии не входит в задачи настоящего исследования, тем не менее полагаем, что наличие тесной линейной связи между ИФС и возрастом заслуживает внимания и дальнейших исследований.

Обсуждая прогностическую значимость ИФС, необходимо отметить, что на обоих этапах исследования ПЗ для ИФС соответствовал диапазону нормальных значений (4,5–6,5 мин<sup>-1</sup>), существенно превышая значения показателя, описанные в ка-



**Рис. 3.** Корреляционная связь между ИФС ( $\text{мин}^{-1}$ ) на 4–5-е сут лечения и возрастом (лет) больных с сепсисом

**Fig. 3.** Correlation between cardiac function index ( $\text{min}^{-1}$ ) on the 4–5th day of treatment and the age (years old) of sepsis patients

честве предикторов снижения ФИЛЖ: в смешанной популяции больных ОРИТ общего профиля снижение ФИЛЖ до уровня менее 40% с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывает ИФС около  $3,2 \text{ мин}^{-1}$  [5, 17]. При сепсисе описаны значительно более высокие значения показателя (около  $6 \text{ мин}^{-1}$ ) в общей группе больных и уровень менее  $4,5 \text{ мин}^{-1}$  при тяжелой септической кардиомиопатии [25]. Указания на уровень ИФС, предсказывающий неблагоприятный исход сепсиса, отсутствуют.

Прогностическую значимость ИМС при тяжелом сепсисе обсуждают относительно редко [25]. Вместе с тем при кардиогенном шоке различной этиологии снижение ИМС рассматривают в качестве одного из наиболее значимых предикторов летальности, интегрально отражающего энергетические резервы системы кровообращения [11, 23]. ИМС представляет собой отношение потока в сердечно-сосудистой системе к внутрисосудистому давлению, характеризующее мощность сердца как насоса. Описывая диагностическую ценность ИМС при острой сердечной недостаточности, подчеркивают роль в изменениях этого показателя системного воспаления с вазодилатацией [23]. Можно предположить, что аналогичные соображения будут справедливы и для тяжелого сепсиса, протекающего со снижением сосудистого тонуса [5], однако точная прогностическая значимость ИМС при септической кардиомиопатии не изучена.

ПЗ для ИМС на обоих этапах исследования также находились в пределах нормальных значений ( $0,5\text{--}0,7 \text{ Вт/м}^2$ ). Известно, что у здоровых людей этот показатель может варьироваться в широком диапазоне, при нагрузке превышая  $3 \text{ Вт/м}^2$  [11]. На фоне острой сердечной недостаточности ИМС снижается до  $0,4 \text{ Вт/м}^2$  и менее [23, 25]. Предиктором летального исхода кардиогенного шока является средний уровень ИМС  $0,33 \text{ Вт/м}^2$  [11]. В огра-

ниченной группе больных с сепсисом установлены значения ИМС около  $0,55\text{--}0,75 \text{ Вт/м}^2$  в отличие от  $0,35\text{--}0,45 \text{ Вт/м}^2$  у больных с острой сердечной недостаточностью [25]. Уровень ИМС, способный предсказать летальный исход тяжелого сепсиса, до настоящего времени не описан.

Причины того, что ПЗ ИФС и ИМС, которые предсказывали неблагоприятный исход сепсиса, находились практически в пределах физиологической нормы, стали понятны при ROC-анализе СИ и относительного показателя ПСОП, отражающего адекватность производительности сердца постнагрузке, сниженной при сепсисе [36]. ПЗ для СИ на обоих этапах исследования несколько превышало  $3,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$ , т. е. риск летальности возрастал у больных с практически нормальным СИ, однако ПСОП у них был снижен до 80% от должного при данном уровне ОПСС. Такой уровень ПСОП свидетельствует о начальной стадии септической кардиомиопатии, когда миокард не в состоянии адекватно увеличить насосную функцию в ответ на снижение постнагрузки [10, 36, 37].

Установленные в настоящем исследовании ПЗ для СИ явно не соответствуют рекомендации считать при сепсисе нормальным СИ в пределах  $2,2\text{--}2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$  [15]. Вместе с тем наши результаты очень близки к результатам ROC-анализа [36, 37], показавшего, что риск летальности при сепсисе возрастает, если ПСОП при поступлении больных в ОРИТ находится на уровне менее 80%. У умерших больных средний уровень ПСОП составлял 69,2%, хотя абсолютное значение СИ было  $3,1 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$ . Благодаря изучению ПСОП, становится понятным, что формально нормальный уровень СИ при сепсисе не исключает депрессии миокарда, имеющей неблагоприятное клиническое значение [10, 37].

Обсуждая целевой уровень СИ у больных сепсисом, клиницисты [15, 24, 30] подчеркивают нецелесообразность поддержания супранормальных СИ и доставки кислорода. Аргументацией этого тезиса служат результаты исследований, в которых авторы достигали СИ выше  $4,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$  за счет высоких дозировок симпатомиметиков [12, 16, 20]. Работы, в которых сравнивались бы исходы у больных с умеренно сниженным ( $2,5\text{--}2,2 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$ ) и с нормальным ( $2,5\text{--}3,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$ ) СИ, не выполнялись. Полагаем, что нецелесообразность или потенциальная опасность повышения СИ до супранормальных значений за счет избыточной инотропной стимуляции никак 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 [6, 10]. Несомненно, необходимо установление индивидуализированных «целевых» значений кардиогемодинамики, имеющих доказанное клиническое значение.

Подтверждение важной прогностической роли СИ было получено при ROC-анализе результатов оценки по шкале SOFA. Высокая предикторная значимость SOFA и ее способность не только динамически оценивать состояние больных, но и предсказывать исход сепсиса вполне соответствуют современному представлению об этой шкале [24, 30]. Мы далеки от мысли противопоставлять предикторную значимость SOFA и изученных показателей ЦГД. Несмотря на отсутствие достоверных отличий в величинах их ППК, тенденция к большей разделительной способности SOFA прослеживалась в достаточной степени отчетливо. Отметим более важный, с нашей точки зрения, факт, установленный в ходе статистического анализа. Добавление к оценке по SOFA величины СИ резко повышало разделительную способность комплексного показателя, при этом оба параметра оставались значимыми предикторами неблагоприятного исхода. На I этапе исследования ППК комбинация SOFA и СИ достигла 0,899 ( $p < 0,0001$ ), заметно превысив ППК каждого из показателей (табл. 2). При этом для SOFA ОР составило 1,692, 95%-ный ДИ 1,131–2,533, для СИ ОР – 0,279, 95%-ный ДИ 0,098–0,795. На 4–5-е сут ППК комбинированного показателя увеличилась до 0,95 ( $p < 0,0001$ ), превышая ППК для каждого из параметров (табл. 3) и приближалась к максимально возможной. На этом этапе при анализе комплексного показателя ОР для SOFA составило 2,36, 95%-ный ДИ 1,356–4,106, для СИ ОР – 0,194, 95%-ный ДИ – 0,047–0,796.

Полагаем, что дальнейший поиск показателей, повышающих предикторную значимость SOFA, несомненно, актуальная задача. Особенно, если эти показатели можно изменить с помощью тех или

иных лечебных воздействий. Дальнейшие исследования и накопление соответствующего клинического опыта могут быть полезными для оптимизации комплексной интенсивной терапии сепсиса.

### Заключение

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что с помощью транспульмональной термодилуции можно выявить ряд ранних гемодинамических предикторов летального исхода тяжелого абдоминального сепсиса. В течение первых 24 ч лечения и спустя 4–5 сут от момента поступления в ОРИТ наибольшей предикторной значимостью обладают показатели, интегрально характеризующие насосную функцию сердца – ИФС, ИМС, ГФИС, СИ. Особый интерес представляет ИФС, включающий не только характеристики систолической функции сердца, но и оценку уровня преднагрузки, благодаря чему изменения этого параметра могут явиться ранним признаком септической кардиомиопатии. Совместный анализ СИ и относительного показателя ПСОП, характеризующего адекватность прироста производительности сердца в ответ на снижение постнагрузки, показал, что недостаточно повышенный при сепсисе СИ, формально находящийся в пределах физиологической нормы, может быть ранним признаком миокардиальной дисфункции. Последняя обладает неблагоприятным прогностическим значением. Дальнейшие исследования по установлению индивидуализированных «целевых» значений кардиогемодинамики, имеющих доказанное клиническое значение, могут быть полезными для оптимизации комплексной интенсивной терапии сепсиса.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Лишук В. А. Интеллектуальное обеспечение кардиохирургии. Памяти Н. М. Амосова // Клиническая физиология кровообращения. – 2005. – № 4. – С. 5–13.
2. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е изд. Архангельск: Северный государственный медицинский университет. – 2015. – С. 392. ISBN 978-5-91702-180-5.
3. Лишук В. А. Система закономерностей кровообращения // Клиническая физиология кровообращения. – 2005. – № 4. – С. 14–24.
4. Тюрин И. Н., Раутбарт С. А., Козлов И. А. Ранние особенности кровообращения у больных с неблагоприятным исходом абдоминального сепсиса (предварительное сообщение) // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 13–24. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/927421>
5. Aguilar G., Belda F. J., Ferrando C. et al. Assessing the left ventricular systolic function at the bedside: the role of transpulmonary thermodilution-derived indices // *Anesthesiol. Res. Pract.* – 2011. – doi: 10.1155/2011/927421.
6. Antonucci E., Fiaccadori E., Donadello K. et al. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment // *J. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 500–511. doi: 10.1016/j.jccr.2014.03.028.

### REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Lischuk V.A. Intelligent support in cardiac surgery. In memory of N.M. Amosov. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrascheniya*, 2005, no. 4, pp. 5–13. (In Russ.)
2. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasivny monitoring hemodinamiki v intensivnoy treapi i anesteziologii*. [Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology]. 2nd ed., Arkhangelsk, Severny Gosudarstvennyy Meditsinskiy Universitet Publ., 2015, pp. 392, ISBN 978-5-91702-180-5.
3. Lischuk V.A. System of blood circulation regularities. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrascheniya*, 2005, no. 4, pp. 14–24. (In Russ.)
4. Tyurin I.N., Rautbart S.A., Kozlov I.A. Early specific features of blood circulation in patients with unfavorable abdominal sepsis outcome (preliminary report). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 13–24. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.1155/2011/927421>
5. Aguilar G., Belda F.J., Ferrando C. et al. Assessing the left ventricular systolic function at the bedside: the role of transpulmonary thermodilution-derived indices. *Anesthesiol. Res. Pract.*, 2011, doi: 10.1155/2011/927421.
6. Antonucci E., Fiaccadori E., Donadello K. et al. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J. Crit. Care*, 2014, vol. 29, no. 4, pp. 500–511. doi: 10.1016/j.jccr.2014.03.028.

7. Azkárte I., Choperena G., Salas E. et al. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years // *Med. Intensiva*. - 2016. - Vol. 40, № 1. - P. 18-25. doi: 10.1016/j.medin.2015.01.006.
8. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials // *J. Crit. Care*. - 2017. - Vol. 37. - P. 91-98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010. PMID: 27660923
9. Celes M. R., Prado C. M., Rossi M. A. Sepsis: going to the heart of the matter // *Pathobiology*. - 2013. - Vol. 80, № 2. - P. 70-86. doi: 10.1159/000341640.
10. Fenton K. E., Parker M. M. Cardiac function and dysfunction in sepsis // *Clin Chest Med*. - 2016. - Vol. 37, № 2. - P. 289-298. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.014.
11. Fincke R., Hochman J. S., Lowe A. M. et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry // *J. Amer. College Cardiology*. - 2004. - Vol. 44, № 2. - P. 340-348. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.060
12. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P. et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 333, № 16. - P. 1025-1032. doi: 10.1056/NEJM199510193331601
13. Gelinas J. P., Russell J. A. Vasopressors during sepsis: selection and targets // *Clin. Chest Med*. - 2016. - Vol. 37, № 2. - P. 251-262. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.008.
14. Godinjak A., Iglica A., Rama A. et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit // *Acta Med. Acad.* - 2016. - Vol. 45, № 2. - P. 97-103. doi: 10.5644/ama2006-124.165.
15. Greenwood J. C., Orloski C. J. End points of sepsis resuscitation // *Emerg. Med. Clin. North Am.* - 2017. - Vol. 35, № 1. - P. 93-107. doi: 10.1016/j.emc.2016.09.001.
16. Hayes M. A., Timmins A. C., Yau E. H. et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 330, № 24. - P. 1717-1722. doi: 10.1056/NEJM199406163302404
17. Jabot J., Monnet X., Bouchra L. et al. Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function // *Crit. Care Med.* - 2009. - Vol. 37, № 11. - P. 2913-2918. PMID: 19866507
18. Kumar A., Schupp E., Bunnell E. et al. Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock // *Crit. Care*. - 2008. - Vol. 12, № 2. - P. R35-R45. doi: 10.1186/cc6814.
19. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock // *Eur. Heart J.* - 2012. - Vol. 33, № 7. - P. 895-903. doi: 10.1093/eurheartj/ehr351.
20. LeDoux D., Astiz M. E., Carpati C. M. et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock // *Crit. Care Med.* - 2000. - Vol. 28, № 8. - P. 2729-2732. PMID: 10966242
21. Merx M. W., Weber C. Sepsis and the heart // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116, № 7. - P. 793-802. PMID: 17698745
22. Nguyen H. B., Jaehne A. K., Jayaprakash N. et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE // *Crit. Care*. - 2016. - Vol. 20, № 1. - P. 160-176. doi: 10.1186/s13054-016-1288-3. PMID: 27364620
23. Popovic B., Fay R., Cravoisy-Popovic A. et al. Cardiac power index, mean arterial pressure, and Simplified Acute Physiology Score II are strong predictors of survival and response to revascularization in cardiogenic shock // *Shock*. - 2014. - Vol. 42, № 1. - P. 22-26. doi: 10.1097/SHK.000000000000170 PMID: 24827392
24. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Int. Care Med.* - 2017. - Vol. 43, № 3. - P. 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. PMID: 28101605
25. Ritter S., Rudiger A., Maggiorini M. Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study // *Crit. Care*. - 2009. - Vol. 13, № 4. - P. R133-R143. doi: 10.1186/cc7994.
26. Rolando G., Espinoza E. D., Avid E. et al. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock // *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. - 2015. - Vol. 27, № 4. - P. 333-339. doi: 10.5935/0103-507X.20150057.
27. Sanfilippo F., Corredor C., Fletcher N. et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis // *Int. Care Med.* - 2015. - Vol. 41, № 6. - P. 1004-1013. doi: 10.1007/s00134-015-3748-7.
28. Sasko B., Butz T., Prull M. W. et al. Earliest bedside assessment of hemodynamic parameters and cardiac biomarkers: their role as predictors of adverse outcome in patients with septic shock // *Int. J. Med. Sci.* - 2015. - Vol. 12, № 9. - P. 680-688. doi: 10.7150/ijms.11720. PMID: 26392804
7. Azkárte I., Choperena G., Salas E. et al. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years. *Med. Intensiva*, 2016, vol. 40, no. 1, pp. 18-25. doi: 10.1016/j.medin.2015.01.006.
8. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J. Crit. Care*, 2017, vol. 37, pp. 91-98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010. PMID: 27660923
9. Celes M.R., Prado C.M., Rossi M.A. Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology*, 2013, vol. 80, no. 2, pp. 70-86. doi: 10.1159/000341640.
10. Fenton K.E., Parker M.M. Cardiac function and dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med*, 2016, vol. 37, no. 2, pp. 289-298. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.014.
11. Fincke R., Hochman J.S., Lowe A.M. et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *J. Amer. College Cardiology*, 2004, vol. 44, no. 2, pp. 340-348. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.060
12. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P. et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 333, no. 16, pp. 1025-1032. doi: 10.1056/NEJM199510193331601
13. Gelinas J.P., Russell J.A. Vasopressors during sepsis: selection and targets. *Clin. Chest Med*, 2016, vol. 37, no. 2, pp. 251-262. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.008.
14. Godinjak A., Iglica A., Rama A. et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad*, 2016, vol. 45, no. 2, pp. 97-103. doi: 10.5644/ama2006-124.165.
15. Greenwood J.C., Orloski C.J. End points of sepsis resuscitation. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 2017, vol. 35, no. 1, pp. 93-107. doi: 10.1016/j.emc.2016.09.001.
16. Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H. et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 1994, vol. 330, no. 24, pp. 1717-1722. doi: 10.1056/NEJM199406163302404
17. Jabot J., Monnet X., Bouchra L. et al. Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, no. 11, pp. 2913-2918. PMID: 19866507
18. Kumar A., Schupp E., Bunnell E. et al. Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care*, 2008, vol. 12, no. 2, P. R35-R45. doi: 10.1186/cc6814.
19. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur. Heart J.*, 2012, vol. 33, no. 7, pp. 895-903. doi: 10.1093/eurheartj/ehr351.
20. LeDoux D., Astiz M.E., Carpati C.M. et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 8, pp. 2729-2732. PMID: 10966242
21. Merx M.W., Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation*, 2007, vol. 116, no. 7, pp. 793-802. PMID: 17698745
22. Nguyen H.B., Jaehne A.K., Jayaprakash N. et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 160-176. doi: 10.1186/s13054-016-1288-3. PMID: 27364620
23. Popovic B., Fay R., Cravoisy-Popovic A. et al. Cardiac power index, mean arterial pressure, and Simplified Acute Physiology Score II are strong predictors of survival and response to revascularization in cardiogenic shock. *Shock*, 2014, vol. 42, no. 1, pp. 22-26. doi: 10.1097/SHK.000000000000170 PMID: 24827392
24. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Int. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. PMID: 28101605
25. Ritter S., Rudiger A., Maggiorini M. Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study. *Crit. Care*, 2009, vol. 13, no. 4, pp. R133-R143. doi: 10.1186/cc7994.
26. Rolando G., Espinoza E.D., Avid E. et al. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2015, vol. 27, no. 4, pp. 333-339. doi: 10.5935/0103-507X.20150057.
27. Sanfilippo F., Corredor C., Fletcher N. et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Int. Care Med.*, 2015, vol. 41, no. 6, pp. 1004-1013. doi: 10.1007/s00134-015-3748-7.
28. Sasko B., Butz T., Prull M.W. et al. Earliest bedside assessment of hemodynamic parameters and cardiac biomarkers: their role as predictors of adverse outcome in patients with septic shock. *Int. J. Med. Sci.*, 2015, vol. 12, no. 9, pp. 680-688. doi: 10.7150/ijms.11720. PMID: 26392804

29. Sevilla Berrios R. A., O'Horo J. C., Velagapudi V. et al. 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 // *J. Crit. Care.* - 2014. - Vol. 29, № 4. - P. 495-499. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.03.007. PMID: 24746109
30. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* - 2016. - Vol. 315, № 8. - P. 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
31. Starr M. E., Saito H. Sepsis in old age: review of human and animal studies. - 2014. - Vol. 5, № 2. - P. 126-136. doi: 10.14336/AD.2014.0500126.
32. Stratton L., Berlin D. A., Arbo J. E. Vasopressors and inotropes in sepsis // *Emerg. Med. Clin. N. Am.* - 2017. - Vol. 35, № 1. - P. 75-91. doi: 10.1016/j.emc.2016.09.005.
33. Suffredini A. F., Fromm R. E., Parker M. M. et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 321, № 5. - P. 280-287. doi: 10.1056/NEJM198908033210503
34. Vieillard-Baron A., Caille V., Charron C. et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock // *Crit. Care Med.* - 2008. - Vol. 36, № 6. - P. 1701-1706. doi: 10.1097/CCM.0b013e318174db05.
35. Wang Z., Li H., Yao G. et al. Impacts of sepsis-induced myocardial dysfunction on hemodynamics, organ function and prognosis in patients with septic shock // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* - 2015. - Vol. 27, № 3. - P. 180-184. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.005.
36. Werdan K., Oelke A., Hettwer S. et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications // *Clin. Res. Cardiol.* - 2011. - Vol. 100, № 8. - P. 661-668. doi: 10.1007/s00392-011-0292-5.
37. Wilhelm J., Hettwer S., Schuermann M. et al. Severity of cardiac impairment in the early stage of community-acquired sepsis determines worse prognosis // *Clin. Res. Cardiol.* - 2013. - Vol. 102, № 1 0. - P. 735-44. doi: 10.1007/s00392-013-0584-z
29. Sevilla Berrios R.A., O'Horo J.C., Velagapudi V. et al. 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. *J. Crit. Care*, 2014, vol. 29, no. 4, pp. 495-499. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.03.007. PMID: 24746109
30. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
31. Starr M.E., Saito H. Sepsis in old age: review of human and animal studies. 2014, vol. 5, no. 2, pp. 126-136. doi: 10.14336/AD.2014.0500126.
32. Stratton L., Berlin D.A., Arbo J.E. Vasopressors and inotropes in sepsis. *Emerg. Med. Clin. N. Am.*, 2017, vol. 35, no. 1, pp. 75-91. doi: 10.1016/j.emc.2016.09.005.
33. Suffredini A.F., Fromm R.E., Parker M.M. et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N. Engl. J. Med.*, 1989, vol. 321, no. 5, pp. 280-287. doi: 10.1056/NEJM198908033210503
34. Vieillard-Baron A., Caille V., Charron C. et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit. Care Med.*, 2008, vol. 36, no. 6, pp. 1701-1706. doi: 10.1097/CCM.0b013e318174db05.
35. Wang Z., Li H., Yao G. et al. Impacts of sepsis-induced myocardial dysfunction on hemodynamics, organ function and prognosis in patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2015, vol. 27, no. 3, pp. 180-184. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.005.
36. Werdan K., Oelke A., Hettwer S. et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin. Res. Cardiol.*, 2011, vol. 100, no. 8, pp. 661-668. doi: 10.1007/s00392-011-0292-5.
37. Wilhelm J., Hettwer S., Schuermann M. et al. Severity of cardiac impairment in the early stage of community-acquired sepsis determines worse prognosis. *Clin. Res. Cardiol.*, 2013, vol. 102, no. 10, pp. 735-44. doi: 10.1007/s00392-013-0584-z

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. М. Буянова  
Департамента здравоохранения Москвы»,  
115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26.

**Козлов Игорь Александрович**

доктор медицинских наук, профессор, врач.  
E-mail: iakozlov@mail.ru

**Тюрин Игорь Николаевич**

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача.  
E-mail: tyurin.dti@yandex.ru

**Раутбарт Сергей Александрович**

врач-анестезиолог.  
E-mail: raut2s@mail.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

Moscow City Clinical Hospital after V.M. Buyanov,  
26, Bakinskaya St.,  
Moscow, 115516

**Igor A. Kozlov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor.  
E-mail: iakozlov@mail.ru

**Igor N. Tyurin**

Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Doctor.  
E-mail: tyurin.dti@yandex.ru

**Sergey A. Rautbart**

Anesthesiologist.  
E-mail: raut2s@mail.ru