



Септическая кардиопатия: спорные вопросы и перспективы

И. А. КОЗЛОВ¹, И. Н. ТЮРИН^{2,3}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, РФ

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, РФ

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: на основании данных литературы и результатов собственных исследований представить современные сведения об определениях, этиопатогенезе, клинико-лабораторных и гемодинамических проявлениях септической кардиопатии.

Результаты: септическая кардиопатия является важнейшим патогенетическим звеном сепсиса, а нарушение функции сердца вносит существенный вклад в его исходы. Установили, что, начиная с 3–4-х сут пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, на риск смертельного исхода указывает уровень неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) > 3 450 пг/мл: площадь под ROC-кривой (ППК) 0,708 ($p = 0,0041$), чувствительность 63,6%, специфичность 66,7%. В эти же сроки NT-proBNP > 5 250 пг/мл ассоциирован с использованием инотропных препаратов: ППК 0,769 ($p = 0,0007$), чувствительность 76,9%, специфичность 79,0%. Описана возможность выявления септической кардиопатии с помощью транспульмональной термодилуции и оценки таких расчетных показателей, как «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» и «индекс функции сердца». Представлены данные о возрастных особенностях центральной гемодинамики и характерном для больных старшей возрастной группы риске патологического снижения ряда показателей кровообращения. Обсуждена целесообразность трактовки септической кардиопатии как варианта острой сердечной недостаточности, которая может проявляться не только уменьшением его систолической функции (снижение фракции изгнания левого желудочка), но и повышением конечно-диастолического давления в желудочках (диастолическая дисфункция) при нормальной фракции изгнания левого желудочка.

Ключевые слова: сепсис, септическая кардиопатия, дисфункция миокарда, натрийуретические пептиды, транспульмональная термодилуция, индекс функции сердца

Для цитирования: Козлов И. А., Тюрин И. Н. Септическая кардиопатия: спорные вопросы и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 49–58. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-49-58

Septic cardiopathy: disputable issues and prospects

I. A. KOZLOV¹, I. N. TYURIN^{2,3}

¹M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital no. 40, Moscow Health Department, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to present current information about definitions, etiopathogenesis, clinical, laboratory and hemodynamic manifestations of septic cardiopathy, based on published data and the results of our own research.

Results: septic cardiopathy is the most important pathogenetic component of sepsis, and cardiac dysfunction makes a significant contribution to its outcomes. It is found out that after staying in the intensive care unit for 3–4 days, the level of the inactive part of the precursor of the B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) > 3,450 pg/ml indicates of the risk of death: area under ROC curve (AUC) 0.708 ($p = 0.0041$), sensitivity 63.6%, and specificity 66.7%. At the same time, NT-proBNP > 5,250 pg/ml is associated with the use of inotropic drugs: AUC 0.769 ($p = 0.0007$), sensitivity 76.9%, specificity 79.0%. The article describes the detection of septic cardiopathy using transpulmonary thermodilution and calculation of such indices as afterload-related cardiac performance and cardiac function index. Data on the age-related parameters of central hemodynamics and risk of pathological decrease in certain blood circulation indices characteristic of older patients are presented. The article discusses the feasibility of treating septic cardiopathy as a variant of acute heart failure, which can be manifested not only by a decreased systolic function (low left ventricular ejection fraction) but also by increased end-diastolic pressure in the ventricles (diastolic dysfunction) with a normal left ventricular ejection fraction.

Key words: sepsis, septic cardiopathy, myocardial dysfunction, natriuretic peptides, transpulmonary thermodilution, cardiac function index

For citations: Kozlov I.A., Tyurin I.N. Septic cardiopathy: disputable issues and prospects. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 2, P. 49–58. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-49-58

Для корреспонденции:
Козлов Игорь Александрович
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence:
Igor A. Kozlov
Email: iakozlov@mail.ru

Возможность выраженной депрессии миокарда при тяжелом сепсисе была описана около 40 лет назад [13, 16]. Однако несмотря на многочисленные исследования и активную дискуссию, вопрос о нарушении сократительной функции сердечной мышцы при этой патологии остается открытым. Более того, изменения центральной гемодинамики (ЦГД) традиционно трактуют как гипердинамию с высоким сердечным выбросом (СВ) на фоне сниженного общего периферического сосудистого

сопротивления (ОПСС) и тахикардии. Указывают, что миокардиальная дисфункция на начальных стадиях дистрибутивного септического шока диагностируется не более чем у 15% больных, как правило, имеющих сопутствующие заболевания сердца [12]. Такая концепция закономерно находила отражение в клинических рекомендациях, акцентирующих внимание на активном применении вазопрессорных препаратов, прежде всего норадреналина [14]. К использованию инотропных

средств рекомендуют прибегать только на поздних стадиях шока с выраженными признаками гипоперфузии («холодный» шок), сохраняющимися несмотря на инфузии и назначение вазопрессоров. В ряде авторитетных публикаций не рекомендуют использовать сердечный индекс (СИ) в качестве целевого параметра, указывая на его оптимальный диапазон в пределах 2,2–2,5 л/(мин · м²) [9]. Такая рекомендация представляется весьма дискуссионной, учитывая, что физиологичность значений СИ составляет 2,5–4,5 л/(мин · м²). Кроме того, один из современных метаанализов показал, что назначение инотропных средств ассоциируется со снижением летальности при сепсисе [6]. В последние годы отдельные исследователи подчеркивают, что септическая кардиопатия (СКП) является важнейшим патогенетическим звеном сепсиса, а нарушение функции сердца вносит существенный вклад в формирование тканевой гипоксии и полиорганной недостаточности, характерных для сепсиса [5, 7]. Тем более что, по мнению ряда современных исследователей, выявляемость СКП достигает 60%.

В свете изложенного не вызывает сомнений необходимость углубления представлений о патофизиологии, проявлениях, прогностическом значении и возможных мерах лечения СКП.

Дефиниции. Подходы к определению и сама суть СКП весьма неоднозначны. Выделяют дефиниции СКП, основанные на эхокардиографии (ЭхоКГ), и дефиниции, базирующиеся на других методиках обследования больных [5]. ЭхоКГ позволяет определить ряд показателей систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), патологический уровень которых трактуют как СКП. Систолическую дисфункцию ЛЖ описывают как снижение фракции изгнания (ФИ) ЛЖ до 50 или 40%, изменение глобальной продольной деформации ЛЖ и/или наличие нарушений сегментарной сократимости ЛЖ, диастолическую дисфункцию – как изменение доплерографических показателей трансмитрального потока (максимальные скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ). Определение СКП через дисфункцию правого желудочка не имеет однозначных ЭхоКГ-критериев.

Другой подход к дефинициям СКП базируется на выявлении в крови повышенного уровня лабораторных маркеров повреждения (кардиоспецифические тропонины, реже – ассоциированный с беременностью плазменный протеин А) или напряжения миокарда – натрийуретических пептидов (НУП).

Учитывая патогенез сепсиса и септического шока, весьма дискуссионно выглядят попытки диагностировать СКП с помощью показателей адекватности доставки O₂ – сатурации центральной венозной крови и лактатемии. Иногда признаком СКП считают стойкую тахикардию, сохраняющуюся после нормализации волемии.

Попытки определить диагностические критерии СКП путем инвазивного изучения ЦГД крайне немногочисленны. Для оценки насосной функции

сердца предложен оригинальный показатель «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» (ПСОП, %), от англ. afterload-related cardiac performance, отражающий степень увеличения СВ в ответ на уменьшение постнагрузки ЛЖ в результате уменьшения ОПСС [17]. Этот показатель вычисляется как процентное отношение измеренного СВ к должному при реальном ОПСС СВ, рассчитанному по специальной формуле. Риск летальности возрастает, если ПСОП составляет менее 80%.

Еще одной попыткой верифицировать развитие СКП на основе инвазивного мониторинга явилась валидизация одного из параметров, определяемых при транспульмональной термодилуции (ТПТД) в рамках технологии Риссо, – индекса функции сердца (ИФС). ИФС вычисляется как отношение СИ к индексу глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), который при ТПТД является показателем преднагрузки. ИФС, таким образом, отражает эффективность вклада изменений преднагрузки в общую насосную функцию сердца. Авторы, изучавшие ИФС при сепсисе, подчеркнули, что его диагностическая ценность не уступает ФИЛЖ, определенной при ЭхоКГ, и индексу ударной работы ЛЖ, рассчитываемому на основе измерений с помощью катетера Свана – Ганца [15]. Мы также располагаем данными, подтверждающими пригодность параметров ТПТД для выявления ранних признаков СКП [1, 3]. Описана информативность показателей ТПТД при целенаправленной терапии сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома [4].

Таким образом, можно констатировать многообразие используемых диагностических критериев СКП и отсутствие единого общепринятого определения этого патологического состояния. В самом общем смысле СКП – персистирующее полиэтиологичное нарушение функции миокарда, сохраняющееся после нормализации волемического статуса. Патогенез СКП, несомненно, комплексный, а функционально она может проявляться как систолическая или/и диастолическая дисфункция, т. е. аналогично сердечной недостаточности протекать со сниженной или нормальной ФИЛЖ. Понимание этой особенности СКП чрезвычайно важно, так как многие клиницисты однозначно трактуют СКП как снижение ФИЛЖ, что приводит к недооценке частоты этого патологического состояния и его роли в неблагоприятных исходах тяжелого сепсиса.

Патогенез СКП. В основе патофизиологии СКП лежит комплекс функциональных, молекулярных, метаболических и структурных механизмов, которые играют как самостоятельную патогенетическую роль, так и могут усугублять друг друга [5, 7, 8, 11].

Одно из направлений ранних экспериментальных работ заключалось в изучении возможной роли в патогенезе СКП глобальной ишемии миокарда в результате снижения коронарного кровотока. В дальнейшем выраженное снижение коронарной перфузии при сепсисе не нашло подтверждения.

Тем не менее современные авторы вновь вернулись к «коронарогенной» гипотезе патогенеза СКП. Указывают, что нарушения миокардиальной микросудистой циркуляции и проницаемости в результате плейотропных эффектов провоспалительных факторов в сочетании с сократительной гиперфункцией, характерной для ранней стадии сепсиса, могут обусловить развитие гибернации миокарда (обратимое нарушение локальной сократимости), играющей в определенной степени защитную роль. Кроме того, продолжают обсуждать возможность в отдельных клинических ситуациях значимого снижения коронарных перфузионных градиентов в результате вазодилатации, обусловленной гиперпродукцией оксида азота (NO). В настоящее время с избытком NO при сепсисе связывают еще ряд патологических эффектов: нарушение функции β -адренергических рецепторов, снижение чувствительности миокардиальных миофиломентов к Ca^{2+} , образование токсичных пероксинитритов (из NO и супероксидных анионов), усиление митохондриальной дисфункции и др.

Альтернативными «коронарогенной» гипотезе были ранние экспериментальные работы, направленные на идентификацию циркулирующих «сепсис-специфичных миокард-депрессирющих факторов». В результате серии исследований продемонстрировано, что прямым угнетающим эффектом на сердечную мышцу обладают провоспалительные цитокины: интерлейкин (ИЛ)-1b, фактор некроза опухолей (ФНО)- α , ИЛ-6, а также белки системы комплемента, бактериальный липополисахарид и др. При этом на внутриклеточном уровне миокардиальную депрессию вызывают оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция и биомолекулы, образование которых регулируется толл-подобными рецепторами, а также другие биомолекулы, реализующие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП). В последние годы все активнее изучаются патогенетические механизмы СКП, опосредованные так называемыми «опасность/повреждение-ассоциированными молекулярными паттернами» (ОАМП/ПАМП) – биомолекулами, инициирующими неинфекционный воспалительный ответ. ОАМП/ПАМП на внутриклеточном уровне могут действовать синергически с ПАМП. Важную роль в развитии СКП играет нарушение функции кальциевых каналов со снижением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

В патогенезе СКП определенное значение имеют нейрогуморальные факторы: дисрегуляция адренорецепторов и кардиодепрессивные эффекты эндотелина-1. При сепсисе также продемонстрирован ускоренный глиальный и нейрональный апоптоз в вегетативных центрах регуляции сердечной деятельности.

Митохондриальная дисфункция при СКП проявляется нарушением строения органелл, повреждением митохондриальной ДНК, увеличением проницаемости, снижением оксидазной активности

цитохрома С и др. В результате нарушаются окисление неэстерифицированных жирных кислот и продукция митохондриальных активных форм кислорода. Вклад в митохондриальную дисфункцию вносит характерный для сепсиса биохимический гипотиреозидизм (снижение уровня трийодтиронина). Нарушение функции органелл сопровождается снижением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и истощением биоэнергетики кардиомиоцитов. Это может привести к гибернации миокарда и ускорить апоптоз, хотя роль последнего в патогенезе СКП остается предметом дискуссии.

Наиболее типичными морфологическими изменениями при СКП являются интерстициальный отек миокарда, лейкоцитарная инфильтрация и признаки воспаления. Развитие очагов некроза для СКП нехарактерно, их обнаружение на аутопсиях связывают с применением сверхвысоких доз катехоламинов. Отсутствие при СКП некроза и выраженного апоптоза кардиомиоцитов подтверждается обратимым характером тяжелых функциональных нарушений сердечной деятельности, если большой выживает.

Крайне сложный патогенез СКП остается изученным не в полной мере. Можно полагать, что недостаточный интерес к этой проблеме до недавнего времени поддерживался концепцией о редкой выявляемости и обратимости СКП, которая, по данным ряда исследователей, не влияла на выживаемость при сепсисе. В течение последних лет в результате совершенствования мер диагностики стало очевидным, что СКП распространена значительно шире и имеет явно неблагоприятное прогностическое значение.

За последние годы мы выполнили ряд целенаправленных исследований, посвященных выявлению СКП и оценке ее прогностической роли при тяжелом абдоминальном или урогенном сепсисе [1–3]. Полученные результаты позволяют обсудить ряд важных аспектов проблемы СКП.

НУП В-типа при тяжелом сепсисе и септическом шоке

Первые сообщения о резком повышении содержания НУП В-типа в крови больных с сепсисом появились в начале 2000-х годов, однако авторы не смогли убедительно связать это повышение с дисфункцией миокарда. По мере накопления научной информации сформировалось мнение об информативности НУП В-типа (BNP) как маркеров СКП [10]. Показано, что повышенный уровень биомаркеров является предиктором летального исхода. Более того, сообщали, что степень повышения НУП В-типа в течение интенсивного лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) может быть предиктором не только 90-суточной летальности, но и 5-летней выживаемости. При этом исследователи отмечали вариабельность данных и подчеркивали необходимость дальнейших уточняющих исследований. До настоящего времени однозначно не установлена степень повышения НУП

В-типа, указывающая на высокий риск осложненный и/или летального исхода. Остаются предметом определенной дискуссии и причины прироста этих гормональных субстанций в рассматриваемой клинической ситуации.

При анализе результатов определения неактивной части предшественника BNP (NT-proBNP) установили, что в течение 1-й нед. пребывания больных в ОРИТ уровень NT-proBNP значительно превышал 450 пг/мл, который считают верхней границей нормы (результаты исследования будут опубликованы в журнале «Патология кровообращения и кардиохирургия» в 2020 г.). У выживших больных уровень биомаркера, оставаясь повышенным, не изменялся в течение исследования (рис. 1), а у умерших прогрессивно увеличивался, достигая в отдельных наблюдениях 30 000–35 000 пг/мл.

Предикторная способность биомаркера в отношении летальных исходов проявлялась начиная с 3–4-х сут: отношение шансов (ОШ) 1,0002; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,0000–1,0003 (0,0014); площадь под ROC-кривой (ППК) 0,708 ($p = 0,0041$). На риск летальности указывали значения NT-proBNP > 3 450 пг/мл с чувствительностью 63,6% и специфичностью 66,7%. На 7–8-е сут в ОРИТ уровень биомаркера продолжал быть предиктором летальности: ОШ 1,0002; 95%-ный ДИ 1,0000–1,0004 ($p = 0,0001$). Значение > 5100 пг/мл предсказывало летальный исход с чувствительностью 65,6% и специфичностью 88,2% (ППК 0,805; $p < 0,0001$). С большей чувствительностью и специфичностью, чем абсолютные значения NT-proBNP, на высокий риск летальности указывала динамика биомаркера в течение 7–8 сут нахождения в ОРИТ. Прирост уровня биомаркера на 300 пг/мл и более предсказывал летальный исход с чувствительностью 76,5% и специфичностью 84,4% (ОШ 0,9997; 95%-ный ДИ 0,9995–1,0000; $p < 0,0001$; ППК 0,858; $p < 0,0001$). Установленные нами пороговые значения NT-proBNP оказались близки к уровням биомаркера (> 3 500 ... > 5 000 пг/мл), указывающим на повышенный риск летальности в других исследованиях [10].

На отдельных этапах исследования уровень биомаркера слабо или умеренно коррелировал

($\rho = 0,329-0,448$; $p < 0,02$) с лактаемией, средним артериальным давлением ($АД_{ср}$), частотой сердечных сокращений (ЧСС), инотропным и вазоактивно-инотропным индексами (ВИИ). Наиболее выраженными были связи между NT-proBNP и ПКТ ($\rho = 0,744$; $p < 0,0001$) и SOFA ($\rho = 0,568$; $p < 0,0004$).

Прямые корреляционные связи между значениями NT-proBNP и показателями тяжести сепсиса – оценкой по SOFA, ПКТ и лактаемией – дают основания обсудить негемодинамические этиопатогенетические факторы повышенной секреции НУП В-типа, тем более что уровень этих биомаркеров может быть повышен у больных с нормальной функцией ЛЖ, а на взаимосвязь уровня НУП В-типа и тяжести сепсиса указывает ряд исследований. На начальном этапе изучения проблемы предполагали возможную роль экспрессии гена, регулирующего синтез BNP под влиянием ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО. Указывали на возможность стимуляции выработки BNP ангиотензином II, эндотелином-1 и катехоламинами. В настоящее время убедительно продемонстрирована связь повышенного уровня провоспалительного ИЛ-18 и миокардиального синтеза BNP. Получили подтверждение данные о возможной экспрессии гена, регулирующего синтез BNP, под влиянием липополисахарида грамотрицательных бактерий. Показано, что введение эндотоксина кишечной палочки здоровым добровольцам сопровождается повышением содержания NT-proBNP в плазме. Вместе с тем появляется все больше оснований связывать прирост НУП В-типа при сепсисе с гемодинамическими нарушениями и различными проявлениями миокардиальной дисфункции. Показано, что биомаркеры при сепсисе и септическом шоке ассоциированы с различными проявлениями СКП: снижением ФИЛЖ, уменьшением ударного объема ЛЖ и СИ. В различные сроки после поступления больных в ОРИТ выявлены корреляции между уровнями BNP или NT-proBNP и конечно-диастолическим объемом ЛЖ, давлениями в малом круге кровообращения, ЭхоКГ-признаками диастолической дисфункции ЛЖ, $АД_{ср}$ и др. Мы также отметили обратную корреляцию между NT-proBNP и $АД_{ср}$, которая проявлялась начиная с

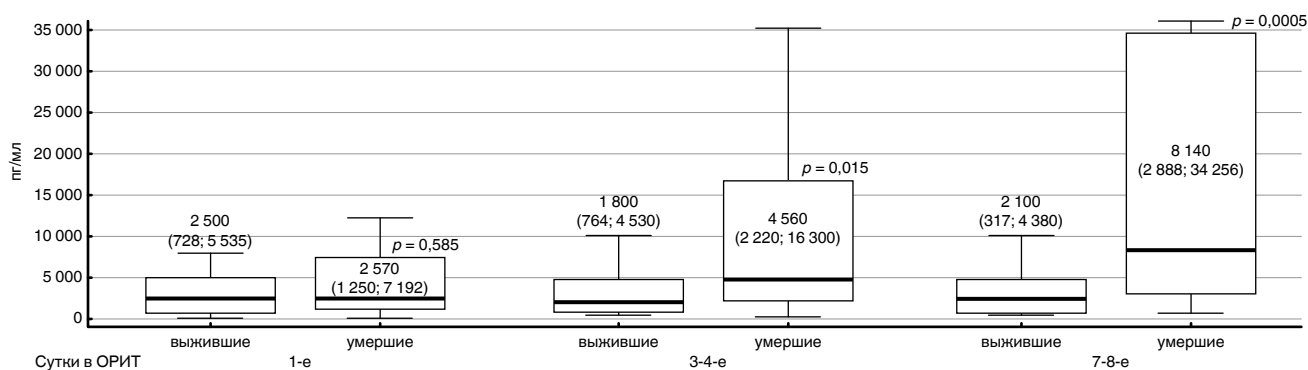


Рис. 1. Уровень NT-proBNP у выживших и умерших больных с тяжелым сепсисом

Fig. 1. NT-proBNP level in survivors and deceased patients with severe sepsis

3-х сут интенсивного лечения. Наконец, у больных с сепсисом продемонстрирована тесная корреляция между NT-proBNP и кардиоспецифическим тропонином Т. Детерминированность прироста NT-proBNP именно миокардиальной дисфункцией подтверждается связью биомаркера с инотропным индексом. Начиная с 3–4-х сут NT-proBNP был ассоциирован с потребностью в инотропных препаратах: ОПШ 1,0001, 95%-ный ДИ 1,000–1,0002, $p < 0,0059$; NT-proBNP $> 5\ 250$ пг/мл с чувствительностью 76,9% и специфичностью 79,0% выделял больных, получающих инотропы (адреналин, допамин, добутамин). Ассоциированность с ВИИ, учитывающим использование норадrenalина, была выражена значительно слабее.

Таким образом, есть основания полагать, что повышение содержания NT-proBNP до определенного уровня (например, 3 000–4 000 пг/мл, что предсказывает неблагоприятный исход) может явиться показателем к назначению симпатомиметических препаратов с более выраженным, чем у норадrenalина, инотропным эффектом. Можно предположить, что стимуляция синтеза BNP при сепсисе определяется относительным увеличением нагрузки на миокард за счет кардиодепрессивных эффектов комплекса провоспалительных факторов, токсемии и других этиопатогенетических звеньев СКП.

Гемодинамические проявления СКП при инвазивном исследовании ЦГД

Вопрос о наиболее информативных ранних диагностических признаках СКП, создающих показания к дополнительным мерам интенсивного лечения, остается открытым. Изучив ЦГД с помощью ТПТД в 1–2-е и 4-е сут пребывания больных в ОРИТ, установили, что на отдельных этапах предикторами летальности могут являться различные параметры [1, 3], но устойчивую предикторную значимость, проявившуюся в течение всего периода наблюдения, имели только СИ, ПСОП, глобальная фракция изгнания сердца (ГФИС) и ИФС. Однако разделительная способность и пороговые значения этих показателей по данным ROC-анализа варьировались (табл. 1). Можно отметить, что модель на основе СИ предсказывала благоприятный прогноз

только при значениях показателя, близких к верхней границе нормы (особенно на 4-е сут пребывания в ОРИТ), причем соотношение чувствительности и специфичности прогноза нельзя было признать хорошим. Для моделей на основе ПСОП и ГФИС в течение исследования было характерно заметное возрастание уровня пороговых значений. Например, в 1–2-е сут интенсивной терапии сепсиса низкий риск летальности имели больные с уровнем ПСОП $> 83\%$, а на 4-е $> 86\%$. Аналогично возросло значение ГФИС, свидетельствовавшее о благоприятном прогнозе. В результате чувствительность и специфичность прогноза чаще всего находились на уровне менее 70%. Вполне очевидно, что «нестабильность» значения показателя, разделяющего больных с благоприятным и неблагоприятным исходом, затрудняет его использование в качестве диагностического критерия СКП и «целевого показателя» при корригирующих мерах. Единственным показателем, обеспечивающим стабильность пороговых значений, был ИФС, причем сбалансированность и уровень чувствительности и специфичности были вполне удовлетворительными, превышая 70%.

Анализируя формулу расчета ИФС (СИ/ИГКДО), можно отметить, что этот показатель схож с насосным коэффициентом ЛЖ, рассчитываемым как отношение ударной работы ЛЖ к конечно-диастолическому давлению в ЛЖ. Насосный коэффициент ЛЖ, отражая соотношение систолической функции ЛЖ и уровня преднагрузки, описывает эффективность работы сердца по закону Франка – Старлинга. Реализация этого фундаментального свойства сердечной мышцы зависит как от уровня собственно преднагрузки, так и от сократительной способности миофибрилл. Если рассмотреть ИФС как подобие насосного коэффициента ЛЖ, есть основания констатировать, что этот параметр при сепсисе отражает не только систолическую функцию сердца, но и эффективность реализации преднагрузки, зависящей от процесса расслабления миокарда. Снижение диастолической податливости при нарушении расслабления желудочков сердца (диастолическая дисфункция) является характерным признаком СКП. Можно предположить, что

Таблица 1. Разделительная способность показателей ЦГД в отношении риска летальности на протяжении первых четырех суток пребывания в ОРИТ (ROC-анализ)

Table 1. Separation ability of central hemodynamic indices in relation to mortality risk during the first four days of stay in ICU (ROC analysis)

Показатели	Сутки	ППК	p	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
СИ	1–2-е	0,748	0,0010	$\leq 3,655$	73,68	75,00
	4-е	0,707	0,0057	$\leq 3,773$	68,42	65,12
ПСОП	1–2-е	0,740	0,002	$\leq 83,3\%$	66,7	69,0
	4-е	0,749	0,0001	$\leq 86,412$	73,68	62,79
ГФИС	1–2-е	0,749	0,0004	$\leq 24,855$	63,16	68,18
	4-е	0,690	0,0118	$\leq 26,385$	63,16	60,47
ИФС	1–2-е	0,708	0,0097	$\leq 5,793$	73,68	70,45
	4-е	0,753	0,0009	$\leq 5,746$	78,95	72,09

значение ИФС отражает достаточно раннюю стадию СКП, когда снижение диастолической растяжимости миокарда еще не сопровождается явным ухудшением систолической функции.

Проявлением диастолической дисфункции при СКП может явиться отсутствие стабилизации кровообращения («нереспондеры») при попытке эффективно увеличить преднагрузку за счет быстрой инфузии. Наши предварительные результаты показали, что ИФС и объем инфузии, использованной для первой фазы интенсивной терапии сепсиса, прямо коррелируют (рис. 2).

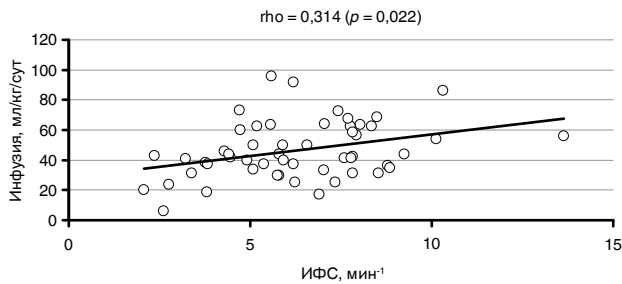


Рис. 2. Прямая корреляция между ИФС и объемом инфузии в 1-е сут пребывания в ОРИТ

Fig. 2. Direct correlation between CFI and the volume of infusion on the 1st day of stay in ICU

Таким образом, с помощью ТПТД можно выявить ряд ранних гемодинамических предикторов летального исхода тяжелого сепсиса. Совместный анализ СИ и относительного показателя ПСОП, характеризующего адекватность прироста производительности сердца в ответ на снижение постнагрузки, показал, что недостаточно повышенный при сепсисе СВ, формально находящийся в пределах физиологической нормы, может быть признаком СКП. ПСОП вполне пригоден для скрининга больных с нарушениями насосной функции сердца, но, как показал ROC-анализ, менее применим в качестве «целевого показателя» в процессе нескольких суток интенсивной терапии. Более перспективным представляется ИФС, определенное значение которого может явиться ранним признаком СКП и возможным «целевым показателем» для мер интенсивной терапии.

Кислород-транспортная функция (КТФ) у больных с разными исходами сепсиса

Учитывая попытки определить СКП через показатели КТФ, в небольшом пилотном исследовании проанализировали параметры КТФ в 1-е сут интенсивной терапии у выживших и умерших больных. Каких-либо отличий в уровне доставки (DO_2I), потребления (VO_2I) и коэффициенте экстракции O_2 не отметили (табл. 2). Вместе с тем в 1-е сут пребывания в ОРИТ выявили тесную корреляционную связь между DO_2I и VO_2I у больных с неблагоприятным исходом сепсиса (рис. 3). Такая тесная прямая зависимость VO_2I от DO_2I может свидетельствовать о «транспорт-зависимом» потреблении O_2 , которое проявляется при особо тяжелом течении сепсиса.

Таблица 2. Показатели КТФ в первые сутки пребывания в ОРИТ у больных с благоприятным и неблагоприятным исходом сепсиса ($M \pm m$)

Table 2. OTF indices on the first day of stay in ICU in patients with a favorable and unfavorable outcome of sepsis ($M \pm m$)

Показатели	Выжившие	Умершие	p
DO_2I , мл/(мин · м ²)	533,8 ± 24,5	519,1 ± 45,8	0,758
VO_2I , мл/(мин · м ²)	125,2 ± 6,3	138,7 ± 16,6	0,356
КЭ, %	24,1 ± 1,15	26,70 ± 2,15	0,242

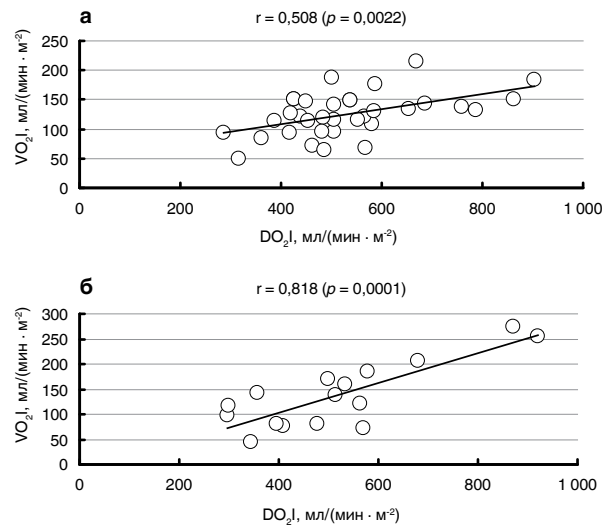


Рис. 3. Корреляции между DO_2I и VO_2I в первые сутки пребывания в ОРИТ в группах выживших (а) и умерших (б) больных

Fig. 3. Correlation between DO_2I and VO_2I on the first day of stay in the ICU in the groups of survivors (a) and deceased (б) patients

Вместе с тем, исходя из современных представлений о важнейшей роли нарушений микроциркуляции в формировании тканевой гипоксии при сепсисе, не приходится ожидать предикторной значимости показателей DO_2I и VO_2I , напрямую зависящих от СВ. Как известно, попытки улучшить исходы сепсиса, увеличивая DO_2I и СВ до супранормальных значений [$СИ > 4,5$ мл/(мин · м²)], не увенчались успехом. Тем не менее полагаем, что не следует и недооценивать потенциальную возможность усугубления тканевой гипоксии за счет «критического» снижения DO_2I .

Полагаем, что в условиях «транспорт-независимого» потребления O_2 при нарушениях микроциркуляции и его сниженной периферической экстракции, характерных для сепсиса, повышение DO_2I не способно благоприятно влиять на тканевую метаболизм. Однако при снижении DO_2I до определенного уровня может сформироваться «транспорт-зависимое» потребление O_2 , когда неадекватность потребностям организма СВ будет усугублять тканевую гипоксию.

Из этого следует, что, не имея в реальных клинических условиях возможности точно оценить адекватность DO_2I реальной возможности его экстрак-

ции в тканях, клиницист должен уделять внимание не только поддержанию АД_{ср}, но и оптимизации ЦГД, при необходимости прибегая не только к вазопрессорным, но и к инотропным препаратам. Такой подход к выбору мер интенсивной терапии вполне согласуется с данными метаанализов, выявивших ассоциированность назначения инотропных лекарственных средств со снижением летальности при сепсисе.

Возрастные особенности ЦГД при сепсисе

Еще одним малоизученным аспектом СКП является ее особенности у больного пожилого и старческого возраста, хотя последний является общепризнанным фактором, отягощающим течение различных заболеваний. В течение последних лет появились фундаментальные публикации, посвященные гериатрическим аспектам эпидемиологии, иммунологии и патофизиологии сепсиса. Важно, что возрастные функциональные изменения кардиогемодинамики могут не проявляться в покое и манифестироваться при нагрузке, экстракардиальных заболеваниях и в других стрессовых ситуациях. Вместе с тем в протоколах коррекции гемодинамических нарушений при сепсисе и септическом шоке отсутствуют какие-либо специальные рекомендации для больных пожилого и старческого возраста, в том числе при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Изучив ЦГД у больных с сепсисом в возрасте 22–83 лет, отметили ряд возраст-детерминированных особенностей [2]. В 1-е сут пребывания больных в ОРИТ пожилой возраст оказался достоверным предиктором патологического уровня ряда показателей кровообращения: СИ [$< 2,5$ л/(мин · м²)], ГФИС ($< 20\%$), ИГКДО (> 860 мл/м²), ИОПСС (> 2400 дин · с · см⁻⁵ · м²) и др.

Наиболее выраженной была предикторная способность возраста в отношении снижения ИФС: ОШ 1,1817, 95%-ный ДИ 1,0642–1,3121 ($p < 0,0001$). Важную роль этого показателя при диагностике СКП обсуждали выше. ИФС находился с возрастом в выраженной обратной связи ($\rho = -0,681$; $p < 0,0001$). Возраст более 62 лет предсказывал снижение ИФС $< 4,5$ мин⁻¹ с чувствительностью 90,9% и специфичностью 90,7% (ППК 0,932; $p < 0,0001$). Такое снижение ИФС указывало на ухудшение реализации преднагрузки у больных старшего возраста. Для правильного понимания этого феномена необходимо принять во внимание возрастные изменения сердечно-сосудистой системы.

Для стареющего миокарда характерно увеличение размера кардиомиоцитов и связанного с ними матрикса фибробластов, что приводит к увеличению массы и утолщению стенки ЛЖ. Вместе с тем в результате апоптоза, а в ряде случаев некроза, общее количество кардиомиоцитов уменьшается. Гипертрофия миокарда прогрессирует в ответ на увеличение преднагрузки ЛЖ в результате утолщения артериальной стенки и увеличения ее жесткости. При уплотнении стенок артерий эластического типа

повышается скорость распространения пульсовой волны и происходит раннее (в конце систолы) возвращение отраженной волны обратно к восходящей аорте. В результате не только возрастает постнагрузка ЛЖ, но и снижается коронарная перфузия, что приводит к дополнительным изменениям в миокарде.

Повышенная постнагрузка требует удлинения систолы ЛЖ, что обеспечивается удлинением потенциала действия и возрастающим внутриклеточным транспортом Ca²⁺. Вместе с тем снижается АТФ-азная активность миозина и изменяется структура сократительного комплекса кардиомиоцитов, что уменьшает скорость сокращения. При удлинении систолы укорачивается диастола, снижается скорость раннего диастолического наполнения, что в сочетании с повышенной жесткостью миокарда требует увеличения позднего (предсердное) диастолического наполнения желудочков.

Все вышеописанные процессы реализуются в возрастной диастолической дисфункции сердца, когда поддержание ударного выброса происходит за счет неадекватно повышенных давлений наполнения желудочков, т. е. нарушена реализация преднагрузки. Например, у пожилых больных ишемической болезнью сердца (ИБС) зарегистрированы значительно более высокие, чем у молодых пациентов, давление в правом предсердии и заклинивающее давление в легочной артерии при одном и том же уровне СИ.

Таким образом, есть основания полагать, что СКП, для которой характерна диастолическая дисфункция, на фоне инволюционных процессов в миокарде будет протекать особенно тяжело, что и подтвердило не только снижение ИФС, но и возрастная детерминированность нарушений насосной функции сердца с СИ $< 2,5$ л/(мин · м²) и крайне низкими значениями ГФИС ($< 20\%$).

Кроме того, у гериатрических больных уменьшается ответ на стимуляцию β_1 -адренорецепторов, изменяются рефлекторные реакции кровообращения при гиповолемии, снижаются эффекты симпатомиметических лекарственных средств, что может ограничивать эффективность лечебных мер при сепсисе. Обсуждая использование симпатомиметиков, обладающих положительным хронотропным эффектом, следует учитывать, что инволюционные процессы в проводящей системе сердца, снижение чувствительности и количества адренорецепторов в миокарде сопровождаются урежением ЧСС, что на фоне диастолической дисфункции начинает играть адаптационную роль и обеспечивает лучшее наполнение ЛЖ. В этой связи, вероятно, у гериатрических больных с сепсисом следует обращать особое внимание на профилактику и коррекцию тахикардии, возможно, с помощью блокаторов β_1 -адренергических рецепторов.

Наряду с функциональными и морфологическими изменениями в миокарде и артериальной стенке, с возрастом увеличивается частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. У обследован-

ных больных старше 62 лет по сравнению с более молодыми чаще чем в 6 раз ($p < 0,001$) диагностировали гипертоническую болезнь и чаще чем в 8 раз ($p < 0,001$) – ИБС и постинфарктный кардиосклероз, которые, несомненно, могли играть роль в нарушении сердечной функции при сепсисе.

Наиболее важные в практическом аспекте особенности кровообращения при сепсисе у больных пожилого и старческого возраста можно резюмировать следующим образом:

- возрастные изменения миокарда (гипертрофия, повышенная жесткость, склеротические процессы) предрасполагают к диастолической дисфункции, усугубляющейся в результате СКП, при этом снижается способность сердца адекватно реагировать на активную инфузионную «реанимацию», возрастает вероятность декомпенсации сердечной деятельности;

- для стареющего сердца характерна тенденция к брадикардии, имеющая при гипертрофии и повышенной жесткости миокарда адаптационное значение, поэтому следует предупреждать и корригировать тахикардию, характерную для сепсиса и усугубляющуюся при назначении симпатомиметических препаратов;

- инволюционные процессы в проводящей системе сердца, снижение количества и чувствительности β_1 -адренорецепторов обуславливают сниженную чувствительность к инотропным симпатомиметическим препаратам, что может потребовать увеличения их дозировок;

- возрастные изменения артериальных стенок, прогрессирующая эндотелиальная дисфункция, нарушения вегетативной регуляции и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания утяжеляют течение сепсиса;

- высокая вероятность нарушений кардиогемодинамики и плохой прогноз сепсиса у больных пожилого и старческого возраста требуют расширения мониторинга (ЭхоКГ, ТПТД) и своевременного назначения патогенетически обоснованных лечебных мер.

Заключение

Можно констатировать, что в настоящее время существует большой разрыв между обширными экспериментальными данными и глубокими теоретическими представлениями об этиопатогенезе СКП и крайне «сдержанными» клиническими рекомендациями по использованию препаратов инотропного действия (добутамин, левосимендан) у больных со стойкой гипоперфузией. В клинических работах, посвященных СКП, анестезиологи-реаниматологи, как правило, обсуждают те или иные варианты миокардиальной дисфункции, избегая термина «сердечная недостаточность». Кардиологи, напротив, рассматривают сепсис в качестве одной из основных причин острой сердечной недостаточности, что нашло отражение в Европейских рекомендациях по

диагностике и лечению сердечной недостаточности (2016). В этом же медицинском документе сформулировано положение о сердечной недостаточности с нормальной или умеренно сниженной ФИЛЖ, для которой характерна диастолическая дисфункция миокарда. Последняя проявляется, в частности, тем, что ударный выброс сердца обеспечивается за счет патологически повышенного уровня давления наполнения желудочков. Рискнем предположить, что современный уровень развития кардиологии и реаниматологии позволяет пересмотреть традиционные представления о СКП как о редком синдроме, характерном в основном для больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, и начать ее рассматривать как вариант острой сердечной недостаточности, типичный для тяжелого сепсиса. Важно учитывать, что при острой сердечной недостаточности не только создаются условия снижения доставки кислорода к органам и тканям, но и нарушаются метаболические и функциональные процессы в самой сердечной мышце.

Обсуждая СКП, необходимо четко понимать, что дисфункция миокарда может проявляться не уменьшением его систолической функции (снижение ФИЛЖ), а повышенным конечно-диастолическим давлением (КДД) в желудочках на фоне сниженной сократимости (диастолическая дисфункция). Часто не принимают в расчет, что неадекватный прирост КДД, повышая интрамиокардиальное давление, может значимо редуцировать диастолическую коронарную перфузию и доставку кислорода к кардиомиоцитам. В результате усугубляется нарушение сократимости, происходит дальнейшее повышение КДД и порочный круг патологических изменений замыкается. В свете этих представлений можно уверенно пересмотреть взгляд на симпатические β_1 -агонисты как препараты «последнего ряда», всегда опасные для миокардиального баланса кислорода, и, соответственно, вызывающие неблагоприятные побочные эффекты. Такие опасения вполне оправданы для назначения высоких и сверхвысоких дозировок этих лекарственных средств больным в терминальном состоянии. Если терапевтические дозы β_1 -миметиков назначаются своевременно и по адекватно установленным показаниям, улучшая сократимость миокарда и снижая КДД, коронарная перфузия возрастает, доставка кислорода к кардиомиоцитам увеличивается, что с избытком компенсирует энергозатраты на обеспечение возросшей сократимости. С другой стороны, при определенных вариантах нарушений ЦГД улучшение баланса кислорода может быть достигнуто с помощью β_1 -агонистов, не только снижающих сократимость, но и удлиняющих период коронарной перфузии. При этом оптимизация биоэнергетики может положительно сказаться на инотропизме сердечной мышцы. Поэтому чрезвычайно важной прикладной задачей является уточнение показаний к назначению при сепсисе тех или иных кардиотропных лекарственных средств, корригирующих проявления СКП.

Полагаем, что углубление представлений о СКП, оптимизация мер ее диагностики и лечения могут

сыграть важную роль в улучшении результатов 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

REFERENCES

1. Козлов И. А., Тюрин И. Н., Раутбарт С. А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 2. - С. 6-15. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15>.
2. Раутбарт С. А., Тюрин И. Е., Шурыгин С. Н. и др. Возрастные особенности центральной гемодинамики при сепсисе // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. - 2019. - № 4. - С. 88-97.
3. 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. doi:10.15360/1813-9779-2017-3-13-24.
4. Хромачева Н. О., Фот Е. В., Кузьков В. В. и др. Целенаправленная дегидратационная терапия при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме под контролем вольметрического мониторинга гемодинамики // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2019. - Т. 16, № 6. - С. 6-15. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-6-15>.
5. Beesley S. J., Weber G., Sarge T. et al. Septic Cardiomyopathy // Crit. Care Med. - 2018. - Vol. 46, № 4. - P. 625-634. doi: 10.1097/CCM.0000000000002851.
6. 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.jcrrc.2016.08.010.
7. Ehrman R. R., Sullivan A. N., Favot M. J. et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature // Crit. Care. - 2018. - Vol. 22, № 1. - P. 112. doi: 10.1186/s13054-018-2043-8.
8. 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.
9. 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.
10. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review // Int. J. Clin. Pract. - 2019. - Vol. 73, № 7. - P. e13374. doi:10.1111/ijcp.13374.
11. Martin L., Derwall M., Al Zoubi S. et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications // Chest. - 2019. - Vol. 155, № 2. - P. 427-437. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.
12. 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.
13. Parker M. M., Shelhamer J. H., Bacharach S. L. et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock // Ann. Intern. Med. - 1984. - Vol. 100, № 4. - P. 483-490. 10.7326/0003-4819-100-4-483.
14. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // Intens. Care Med. - 2017. - Vol. 43, № 3. - P. 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
15. 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.
16. Weisel R. D., Vito L., Dennis R. C. et al. Myocardial depression during sepsis // Am. J. Surg. - 1977. - Vol. 133, № 4. - P. 512-521. PMID: 848686.
17. 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.

1. 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, pp. 6-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15>.
2. Rautbart S.A., Tyurin I.E., Shurygin S.N. et al. Age-associated specific parameters of central hemodynamics in sepsis. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2019, no. 4, pp. 88-97. (In Russ.)
3. 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.) doi:10.15360/1813-9779-2017-3-13-24.
4. Khromacheva N.O., Fot E.V., Kuzkov V.V. et al. Targeted dehydration therapy for sepsis and acute respiratory distress syndrome under the control of volumetric hemodynamic monitoring. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 6, pp. 6-15. (in Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-6-15>.
5. Beesley S.J., Weber G., Sarge T. et al. Septic Cardiomyopathy. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 4, pp. 625-634. doi: 10.1097/CCM.0000000000002851.
6. 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.jcrrc.2016.08.010.
7. Ehrman R.R., Sullivan A.N., Favot M.J. et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 112. doi: 10.1186/s13054-018-2043-8.
8. 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.
9. 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.
10. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.*, 2019, vol. 73, no. 7, pp. e13374. doi:10.1111/ijcp.13374.
11. Martin L., Derwall M., Al Zoubi S. et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. *Chest*, 2019, vol. 155, no. 2, pp. 427-437. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.
12. 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.
13. Parker M.M., Shelhamer J.H., Bacharach S.L. et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann. Intern. Med.*, 1984, vol. 100, no. 4, pp. 483-490. 10.7326/0003-4819-100-4-483.
14. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
15. 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.
16. Weisel R.D., Vito L., Dennis R.C. et al. Myocardial depression during sepsis. *Am. J. Surg.*, 1977, vol. 133, no. 4, pp. 512-521. PMID: 848686.
17. 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.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Козлов Игорь Александрович

Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии
факультета усовершенствования врачей.
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
E-mail: iakozlov@mail.ru

Тюрин Игорь Николаевич

Городская клиническая больница № 40 Департамента
здравоохранения г. Москвы,
кандидат медицинских наук, заместитель главного врача.
129301, Москва, ул. Касаткина, д. 7.
E-mail: tyurin.dti@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Igor A. Kozlov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Professor of Anesthesiology and Intensive
Care Faculty for Doctors' Professional Development.
61/2, Schepkina St.,
Moscow, 129110.
Email: iakozlov@mail.ru

Igor N. Tyurin

City Clinical Hospital no. 40, Moscow Health Department,
Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician.
7, Kasatkina St.,
Moscow, 129301.
Email: tyurin.dti@yandex.ru