

Индекс функции сердца как возможный целевой показатель для коррекции гемодинамики при абдоминальном сепсисе (пилотное исследование)

С. А. Раутбарт^{1,2}, И. Н. Тюрин^{3,4}, А. А. Александровский², И. А. Козлов^{1*}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² Городская клиническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы
Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26

³ Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы
Россия 108814, Москва, п. Сосенское п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8

⁴ Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

Cardiac Function Index as a Possible Target Parameter Hemodynamic Correction in Abdominal Sepsis (Pilot Study)

Surgey A. Rautbart^{1,2}, Igor N. Tyurin^{3,4}, Alexandr A. Alexandrovskiy², Igor A. Kozlov^{1*}

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

² V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Department of Health
26 Bakinskaya Str., 115516 Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital № 40, Moscow Department of Health Russia
8 Sosensky Stan Str., Kommunarka settlement, Sosenskoye, 108814 Moscow, Russia

⁴ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

Для цитирования: С. А. Раутбарт, И. Н. Тюрин, А. А. Александровский, И. А. Козлов. Индекс функции сердца как возможный целевой показатель для коррекции гемодинамики при абдоминальном сепсисе (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 9–22. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-9-22> [На русск. и англ.]

For citation: Sergey A. Rautbart, Igor N. Tyurin, Alexandr A. Alexandrovskiy, Igor A. Kozlov. Cardiac function index as a possible target parameter for hemodynamic correction in abdominal sepsis (pilot study). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (5): 9–22. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-9-22> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования: изучить предикторную значимость параметров центральной гемодинамики в отношении летальности и оценить их потенциальную приемлемость для цель-ориентированной терапии на протяжении первых четырех суток лечения больных с сепсисом.

Материалы и методы. Проанализировали результаты обследования и лечения 62 больных в возрасте 50,9±2,13 лет с абдоминальным сепсисом. Тяжесть состояния при поступлении в отделение реаниматологии по шкале APACHE II составляла 13 [10–15] баллов, по шкале SOFA — 8 [6,75–9,25] баллов. Летальный исход через 15,6±1,4 суток после поступления наступил у 19 (31%) больных. Центральную гемодинамику изучали с помощью транспульмональной термодилуции по стандартной методике. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с рекомендациями Сепсис-3. При статистическом анализе применяли логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты. Медианные значения основных показателей кровообращения в течение первых четырех суток лечения сепсиса находились в пределах физиологической нормы. На всех этапах лечения предикторами летальности являлись значения сердечного индекса, производительности сердца, обусловленной постнагрузкой, глобальной фракции изгнания сердца и индекса функции сердца. Однако первые три показателя не обеспечивали либо достаточного качества моделей на этапах исследования, либо стабильного порогового значения с приемлемой чувствительностью и специфичностью. Индекс функции сердца сохранял на всех этапах исследования хорошее качество модели (площадь под ROC-кривой 0,708–0,753) и стабильное пороговое значение ($\leq 5,75$ – $\leq 5,81$ мин⁻¹) с удовлетворительной и сбалансированной чувствительностью и специфичностью, составившими около 70%.

Заключение. Значения сердечного индекса, производительности сердца, обусловленной постнагрузкой, глобальной фракции изгнания сердца и индекса функции сердца на протяжении первых че-

Адрес для корреспонденции:

*Игорь Александрович Козлов
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence to:

*Igor A. Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

тырех суток интенсивного лечения сепсиса являются предикторами летального исхода. Вместе с тем, только индекс функции сердца сохраняет на всех этапах исследования хорошее качество модели и стабильное пороговое значение с приемлемым уровнем чувствительности и специфичности. Необходимо дальнейшее изучение возможности использования индекса функции сердца как одного из корригируемых показателей при цель-ориентированной терапии, направленной на оптимизацию функции сердечно-сосудистой системы при сепсисе.

Ключевые слова: индекс функции сердца; сепсис; септическая кардиопатия; цель-ориентированная терапия; центральная гемодинамика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Aim of the study: to determine the predictive value of central hemodynamic parameters in relation to mortality and evaluate their potential acceptability for goal-directed therapy during days 1–4 of treatment in patients with sepsis.

Material and methods. The results of investigation and treatment of 62 patients aged 50.9 ± 2.13 years with abdominal sepsis were analyzed. The patient severity on admission to the intensive care unit was 13 [10–15] on the APACHE II scale, 8 [6.75–9.25] on the SOFA scale. Lethal outcome 15.6 ± 1.4 days after admission occurred in 19 (31%) patients. Central hemodynamic parameters were studied by transpulmonary thermodilution according to the standard technique. Infusions and administration of sympathomimetic drugs were performed according to Sepsis-3 guidelines. Statistical analysis was performed using logistic regression and ROC analysis.

Results. The median values of the main circulatory parameters during days 1–4 of sepsis treatment were within normal ranges. Cardiac index, afterload-related cardiac performance, global cardiac ejection fraction and cardiac function index were predictors of mortality at all stages of treatment. However, the first three parameters did not provide either sufficient model quality at the study stages or a stable cutoff value with acceptable sensitivity and specificity. The cardiac function index maintained good model quality (area under the ROC curve 0.708–0.753) and a stable cutoff value (≤ 5.75 to $\leq 5.81 \text{ min}^{-1}$) with acceptable and balanced sensitivity and specificity of about 70% at all study stages.

Conclusion. The cardiac index, afterload cardiac performance, global cardiac ejection fraction and cardiac function index during days 1–4 of intensive care of sepsis are predictors of lethal outcome. At the same time, only the cardiac function index maintains good model quality and consistent cut-off point value with acceptable sensitivity and specificity at all stages of the study. The feasibility of using the cardiac function index as one of the parameters of goal-directed therapy aimed at cardiovascular function improvement in sepsis needs further investigation.

Keywords: cardiac function index; sepsis; sepsis-induced cardiomyopathy; goal-directed therapy; central hemodynamics

Conflicts of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-5-9-22

Введение

Роль цель-ориентированной терапии (ЦОТ) в интенсивном лечении пациентов с сепсисом и септическим шоком остается предметом активной дискуссии [1, 2]. Тем более, что изучение эффективности ЦОТ в настоящее время становится затруднительным, так как ее элементы вошли в рутинную практику отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стали стандартным компонентом лечения пациентов с сепсисом [3, 4]. Кроме того, причиной неоднородных мнений о ЦОТ является отсутствие общепринятого комплекса показателей, на коррекцию которых следует ориентироваться [1, 2, 5, 6]. Целевые показатели варьируются от простейших, например, «времени заполнения пятна» [2] и артериального давления (АД) [1, 2], до параметров центральной гемодинамики (ЦГД), определенных с

Introduction

The role of goal-directed therapy (GDT) in the intensive care of sepsis and septic shock has been actively debated [1, 2]. Moreover, efficacy assessment of GDT is now becoming difficult, since its elements have entered the routine practice of intensive care units (ICU) and have become a standard component of sepsis treatment [3, 4]. In addition, lack of universally accepted set of indices which could be the targets for correction explains the controversial opinions on GDT [1, 2, 5, 6]. Target parameters range from the simplest ones, e. g., capillary refill time [2] and blood pressure (BP) [1, 2], to central hemodynamic parameters measured using Swan–Ganz catheter [7, 8]. Only a few publications have attempted to use transpulmonary thermodilution (TPTD) results for guiding GDT in sepsis [9, 10].

The most current algorithms of GDT include successive correction of central venous pressure

помощью катетера Свана–Ганза [7, 8]. В единичных публикациях делают попытки использовать для ЦОТ при сепсисе результаты транспульмональной термодилуции (ТПТД) [9, 10].

Наиболее современные алгоритмы ЦОТ включают последовательную коррекцию центрального венозного давления (ЦВД), АД, сатурации центральной венозной крови, лактатемии, темпа диуреза [5, 11]. Несмотря на очевидную целесообразность этих корректирующих мер, указывают, что ЦОТ, благоприятно влияя на течение начальных стадий сепсиса, не оказывает влияния на общую летальность и риск развития выраженной полиорганной недостаточности при тяжелом течении сепсиса [11–13]. Кроме того, целесообразность использования для ЦОТ уровня ЦВД в последние годы подвергают активной критике [6, 14].

В процессе реализации ЦОТ, как правило, рекомендуют достигать и поддерживать уровень ряда умозрительно выбранных показателей в диапазоне нормальных значений [2, 6]. Корректность применения конкретных значений того или иного показателя оценивают эмпирически на основе результатов лечения больных [15].

Вместе с тем, отдельные клиницисты подчеркивают, что оценка состояния кровообращения с позиций физиологической нормы при сепсисе может быть неадекватной [16, 17]. Авторы [16] подчеркивают необходимость поиска новых показателей, более информативно отражающих специфику нарушений ЦГД при сепсисе. Мы также отмечали, что нормальные значения целого ряда параметров, регистрируемых с помощью ТПТД, являются при сепсисе предикторами летального исхода [18].

Таким образом, выбор целевых гемодинамических показателей и их конкретных значений для ЦОТ при сепсисе остается актуальной научно-практической задачей [6]. Возможным подходом к ее решению является выявление параметров кровообращения, которые, с одной стороны, обладают наиболее отчетливой предикторной значимостью в отношении риска летальности, а с другой — могут быть скорректированы с помощью известных лечебных мер. Полагаем, что важным условием при поиске таких целевых показателей должно быть сохранение их предикторной значимости в отношении летальности, несмотря на первичные корректирующие меры и формальную нормализацию стандартных параметров кровообращения.

Цель исследования — изучить предикторную значимость ЦГД в отношении летальности и оценить их потенциальную приемлемость для ЦОТ на протяжении первых четырех суток лечения больных с сепсисом.

(CVP), BP, central venous blood saturation, lactatemia, urine output [5, 11]. Despite the obvious feasibility of these corrective measures and favorable effects of GDT in early stages of sepsis, it has no impact on overall mortality and the risk of advanced multiple organ failure in severe sepsis [11–13]. In addition, the appropriateness of using the CVP level for guiding GDT has been strongly criticized in recent years [6, 14].

While implementing GDT, several hypothetical indices have generally been suggested to be achieved and maintained within normal ranges [2, 6]. The validity of specific values of a particular index is evaluated empirically based on the results of patients' treatment [15].

At the same time, some clinicians emphasize that the assessment of circulation based on normal physiology in sepsis may be inadequate [16, 17]. Some authors [16] underline the need to search for new parameters, reflecting more adequately the specific features of central circulation disturbances in sepsis. We also pointed out that normal values of some parameters registered by TPTD could be predictors of lethal outcome in sepsis [18].

Thus, the choice of target hemodynamic parameters and their specific values for DGT in sepsis remains a relevant scientific and practical issue [6]. A possible solution approach includes the identification of circulatory parameters, which, on the one hand, have the most distinctive predicting value for mortality risk, and, on the other hand, can be corrected by the known therapeutic measures. We believe that the search for such targets should always associate with the preservation of their predictive significance with regard to mortality, despite the primary corrective measures and formal normalization of the standard circulatory parameters.

The aim of this study was: to study the predictive value of central hemodynamic parameters for mortality and evaluate their potential acceptability for GDT during days 1–4 of treatment of patients with sepsis.

Materials and Methods

This simple observational prospective study, performed in accordance with the approval of the Ethical Committee of the M.F. Vladimirsky Moscow Medical and Research Institute, protocol No. 11 of December 13, 2018, included 65 patients with abdominal sepsis who met the following criteria:

- age from 18 to 85 years;
- no clinical or instrumental signs of septic shock on admission to intensive care unit (ICU): mean blood pressure was >65 mm Hg, lactate <2 mmol/l with fluid and (in some cases) sympathomimetic therapy;
- written informed consent for the use of invasive monitoring and treatment, including transpulmonary thermodilution.

The non-inclusion criteria were:

- terminal stage of cancer;

Материал и методы

В простое обсервационное проспективное исследование, выполняемое в соответствии с разрешением Этического комитета ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 11 от 13.12.2018, включили 65 больных с абдоминальным сепсисом, соответствующих критериям:

— возраст от 18 до 85 лет;

— отсутствие 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_{ср} был более 65 мм рт. ст., а лактатемии — менее 2 ммоль/л;

— наличие письменного информированного согласия на использование инвазивных мер наблюдения и лечения, включая применение транспульмональной термодилуции.

Критерии не включения:

— терминальная стадия онкологического заболевания;

— наличие сопутствующих клапанных заболеваний сердца и осложненных форм ишемической болезни сердца, хронической недостаточности кровообращения в анамнезе;

— беременность;

— невозможность выполнить катетеризацию бедренной артерии.

Критерии исключения:

— летальный исход в первые 4 суток от поступления в ОРИТ;

— перевод больного в другое отделение или стационар.

— вынужденное прекращение мониторинга ЦГД в первые 4 суток от поступления в ОРИТ.

На основании критериев из исследования исключили 3 больных. Проанализировали результаты обследования и лечения 62 больных, демографические и общеклинические характеристики которых представили в табл. 1. Причинами сепсиса являлись: острый деструктивный панкреатит ($n=31$), острый гангренозный аппендицит ($n=6$), перфоративная язва двенадцатиперстной кишки или желудка ($n=8$), перфорация кишечника ($n=7$), кишечная непроходимость ($n=2$), острый деструктивный холецистит ($n=2$), холангит ($n=3$), обструктивный пиелонефрит ($n=2$), язвенный колит ($n=1$).

При остром деструктивном панкреатите на начальных этапах лечения оперативные вмешательства не выполняли. В 1-е сутки нахождения в ОРИТ больным с холангитом выполняли эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию с папил-

— history of valvular heart disease and complicated coronary heart disease, chronic failure;

— pregnancy;

— impossibility of performing the femoral artery catheterization.

The exclusion criteria:

— death during days 1–4 of ICU stay;

— patient transfer to the other ward or hospital;

— forced discontinuation of central hemodynamic monitoring during days 1–4 after admission to the ICU.

Based on the criteria, 3 patients were excluded from the study. The results of the investigation and treatment of 62 patients were analyzed, the demographic and general clinical characteristics are presented in Table 1. The causes of sepsis were acute destructive pancreatitis ($n=31$), acute gangrenous appendicitis ($n=6$), perforated duodenal or gastric ulcer ($n=8$), intestinal perforation ($n=7$), intestinal obstruction ($n=2$), acute destructive cholecystitis ($n=2$), cholangitis ($n=3$), obstructive pyelonephritis ($n=2$), ulcerative colitis ($n=1$).

In acute destructive pancreatitis no surgical interventions were performed during the initial stage of treatment. On day 1 of ICU stay patients with cholangitis underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with papilosphincterotomy, and those with obstructive pyelonephritis had percutaneous puncture nephrostomy done. The remaining patients were admitted to the ICU from the operating room after surgical interventions for their primary disease.

All 62 patients on the ventilator received planned sedation with propofol 0.8–3.1 (2[1–1.9]) mg/kg/h, no other sedatives or muscle relaxants were used.

Lethal outcome on days 8–31 (15.6 ± 1.42) in ICU occurred in 19 (30.6%) patients, 14-day mortality was 12.9%, 28-day — 27.4%.

On day 1 of intensive care the patients underwent catheterization of the central vein (subclavian and/or internal jugular) and femoral artery using Pulsioath PV2015L204F catheter (Pulsion Medical Systems company), which was connected to the PiCCO-plus module (Pulsion Medical Systems company) of Dräger monitoring system. Cardiac output was determined using TPTD according to standard technique [19]. TPTD and central hemodynamic parameters were recorded during the first 12 hours after the patient's admission to ICU, and later daily in the morning between 9.00 and 11.00 a.m.

All patients received standard treatment, including infusion of balanced crystalloid solutions, de-escalation antibiotic therapy with subsequent drug changes according to the results of microbiological studies of biological fluids. Administration and infusion of sympathomimetic drugs were performed according to the protocol of circulatory disturbances correction in agreement with the Sepsis-3 guideline [20].

Таблица 1. Демографические и общие клинические показатели обследованных пациентов.

Table 1. Demographic and general clinical characteristics of studied patients.

Parameter	Value	Me [P25–P75] ($M\pm m$)
Age, years	22–83	50.9 $\pm$ 2.13 48 [39.25; 63.75] (50.9 $\pm$ 2.13)
Male/female, n (%)	39/23 (62.9%/37.1%)	
SOFA Score	2–14	8,0 [6.75–9.25] (8.1 $\pm$ 0.3)
APACHE II Score	6–20	13 [10; 15]
Surgery on day 1 of treatment, n (%)	31 (50%)	
Mechanical lung ventilation, n (%)	56 (90.3%)	

Примечание. Value — значение; age, years — возраст, лет; male/female — мужчин/женщин; surgery on day 1 of treatment — операция в 1-е сутки лечения; mechanical lung ventilation — искусственная вентиляция легких.

лосфинктеротомией, а больным с обструктивным пиелонефритом — чрескожную пункционную нефростомию. Остальные больные поступали в ОРИТ из операционной после выполнения оперативных вмешательств по поводу основного заболевания.

Все 56 больных, находившихся на ИВЛ, получали плановую седацию: пропофол в дозах 0,8–3,1 (2 [1–1,9]) мг/кг/ч, других седативных препаратов и миорелаксантов не назначали.

Летальный исход на 8–31-е (15,6±1,42) сутки нахождения в ОРИТ наступил у 19 (30,6%) больных, 14-суточная летальность составила 12,9%, 28-суточная — 27,4%.

В 1-е сутки интенсивного лечения больным выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии катетером PulsioCath PV2015L204F (фирма «Pulsion Medical Systems»), который соединяли с модулем PiCCO-plus (фирма «Pulsion Medical Systems») мониторинговой системы Dräger. Определение сердечного выброса осуществляли с помощью ТПТД по стандартной методике [19]. ТПТД и регистрации показателей ЦГД выполняли в первые 12 часов от момента поступления больного в ОРИТ, а затем — ежедневно утром в интервале между 9.00 и 11.00.

Все больные получали стандартное лечение, включавшее инфузию сбалансированных кристаллоидных растворов, стартовую деэскалационную антибиотикотерапию с дальнейшей сменой препаратов, согласно результатам микробиологических исследований биологических сред. Инфузию и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений в системе кровообращения по рекомендациям Сепсис-3 [20].

В анализ включили пол и возраст больных, а также оценку тяжести их состояния при поступлении в ОРИТ по шкале APACHE II (баллы) и по шкале SOFA (баллы) в первые 24 ч от момента поступления и на 2-е и 4-е сутки лечения.

В 1-е, 2-е и 4-е сутки лечения регистрировали среднее артериальное давление (АД_{ср}), частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), индексированные ОПСС (ИОПСС), ударный объем (ИУО), глобальный конечно-диастолический объем (ИГКДО), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца (ИФС) и индекс мощности сердца (ИМС = СИ × АД_{ср} / 451). Вычисляли показатель «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» (ПСОП, %) (англ. «afterload-related cardiac performance») [16], как отношение величин измеренного СВ (СВ_и) и расчетного СВ (СВ_р):

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

$$\text{где } \text{СВ}_р = \text{ОПСС}^{-0.64} \times 394,07.$$

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 медианы (*Me*), 25% и 75% квартилей (*P25–P75*), а также средних ве-

The analysis included sex and age of patients, as well as their severity assessment on admission to the ICU using APACHE II scale (in points) and SOFA scale (in points) in the first 24 hours of admission and on days 2 and 4.

On days 1, 2, and 4 the mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), cardiac output (CO), cardiac index (CI), total peripheral vascular resistance (TPVR), and indexed TPVR (TPVRi), stroke volume (SVi), global end-diastolic volume (GEDVi), global cardiac ejection fraction (GCEF), cardiac function index (CFI), and cardiac power index (CPI = CI × MAP / 451). We calculated the afterload-related cardiac performance (ACP, %) [16] as the ratio of measured CO (CO_{measured}) and estimated CO (CO_{estimated}):

$$\text{ACP (\%)} = \text{CO}_{\text{measured}} (\text{л/мин}) / \text{CO}_{\text{estimated}} (\text{л/мин}) \times 100 (\%),$$

$$\text{where } \text{CO}_{\text{estimated}} = \text{TPVR}^{-0.64} \times 397,07$$

A database generated in Microsoft Office Excel was used to store and process the data. Detailed statistical analysis was performed using the Microsoft Office Excel and MedCalc 15 software packages. Normality of data distribution was determined using Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilks tests. For normal distribution, data were presented as median (*Me*), 25% and 75% quartiles (*P25* to *P75*), and mean values (*M*) and errors of the mean (*m*); for non-normal distribution, data were presented as median (*Me*) and 25% and 75% quartiles (*P25* to *P75*). Frequency of the variables was represented as the mean frequency (*P*). Stepwise differences were assessed using Student's test for paired comparisons and Wilcoxon's test with Bonferroni correction. Frequency differences were compared using Pearson's χ^2 test. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

To evaluate the prognostic significance of the indices, we assessed the influence of independent variables on the binary-coded dependent ones using logistic regression. When performing logistic regression, we calculated odds ratio (*OR*), 95% confidence interval (*CI*), and significance of influence (*P*). ROC analysis was performed to assess the discrimination (distinguishing between patients with favorable and unfavorable outcomes) of independent variables. It included only those indexes which demonstrated predictive significance according to logistic regression data. We analyzed the characteristics of ROC-curves and calculated the area under the curve (*AUC*). Model quality was considered to be excellent in $\text{AUC} > 0.9$, very good in 0.8–0.89, good in 0.7–0.79, medium in 0.6–0.69, poor in 0.5–0.59. The AUCs were compared with each other, and their differences were considered to be significant at $P < 0.05$. The cut-off point, i.e., the value of the variable indicating the risk of an adverse outcome, was determined according to the Youden index (sum of maximum sensitivity and specificity requirement), the test sensitivity requirement approaching 80%, and the balance requirement between sensitivity and specificity (minimum difference between these values). The value that corresponds most closely to all three requirements was chosen as the cut-off point. In assessing sensitivity and specificity, the confidence interval (*CI*) of these parameters was calculated.

Results and Discussion

Moderate tachycardia, which persisted on all subsequent days, decreased versus normal median TPVRi and GEDVi (Table 2) were noted on day 1.

личин (M) и ошибок средних (m), при распределении, отличным от нормального — в виде медианы (Me) и 25% и 75% квартилей ($P25-P75$). Частоту признаков представляли в виде средней частоты (P). Поэтапные отличия оценивали с помощью критерия Стьюдента для парных сравнений и критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Отличия частотных признаков сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки прогностической значимости показателей оценивали влияние независимых переменных на зависимую, закодированную бинарно, с помощью метода логистической регрессии. При выполнении логистической регрессии рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95% 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). Качество модели считали при $ППК > 0,9$ — отличным, $0,8-0,89$ — очень хорошим, $0,7-0,79$ — хорошим, $0,6-0,69$ — средним, $0,5-0,59$ — неудовлетворительным. Выполняли сравнение ППК; отличие ППК считали значимым при $p < 0,05$. Пороговое значение (ПЗ) переменной (порог отсечения, 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 ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям. При оценке чувствительности и специфичности рассчитывали доверительный интервал (ДИ) этих показателей.

Результаты и обсуждение

В 1-е сутки отметили умеренную тахикардию, сохранявшуюся на всех последующих этапах, уменьшение относительно нормы медианы ИОПСС и ИГҚДО (табл. 2). ПСОП был снижен по отношению к оптимальному уровню ($\geq 80\%$). На 2-е сутки увеличивались СИ, ПСОП, ИУО, ИМС и ГФИС. При этом медианы всех этих показателей находились в пределах нормальных значений. На 4-е сутки зарегистрировали дальнейшее увеличение ИУО. На этом этапе значения большинства параметров ЦГД, включая АД_{ср}, были выше, чем в 1-е сутки; неизменными оставались только ЧСС, ИОПСС и ИФС.

ЧСС на всех этапах исследования не обладала разделительной способностью в отношении летальности при сепсисе (табл. 3). Некоторые показатели были предикторами неблагоприятного исхода только на одном из этапов исследования: ИУО и ИОПСС — на

ACP was decreased versus the optimal level ($\geq 80\%$). On day 2, CI, ACP, SVi, CPI and GCEF increased. At the same time, medians of all these indices were within normal values. On day 4, we recorded a further increase in SVi. At this stage the values of the majority of central hemodynamic parameters, including MAP, were higher than on day 1; only HR, TPVri and CFI remained unchanged.

HR at all stages of the study had no discriminating power with regard to mortality in sepsis (Table 3). Some indices were predictors of adverse outcome only at one stage of the study: SVi and TPVri on day 2, while MAP and GEDVi on day 4. CPI had predictive significance on days 2 and 4. CI, ACP, GCEF and CFI had robust discriminating power for sepsis mortality during the whole study period.

The indices that had predictive significance only on day 2 of the study (SVi, TPVri) in ROC analysis (Table 4) provided good quality models, with a sensitivity of about 60%. Only cut-off point of TPVri, which was close to the upper normal limit, had a specificity exceeding 80%. MAP and GEDVi on day 4 proved moderate quality models with unsatisfactory sensitivity and specificity. Thus, all four of these parameters had no discriminating power to reliably predict the risk of mortality. The CPI on days 2 and 4 of follow-up provided good quality models. However, the cut-off point of the index exceeding 0.7 W/m^2 had insufficient balance of sensitivity and specificity (the difference between them was about 20%).

Of the four central hemodynamic parameters with consistent predictive value, only the CFI in all stages of the study provided good quality models with almost robust cut-off point ($5.75-5.8 \text{ min}^{-1}$) and balanced sensitivity and specificity, in most cases exceeding 70%. The cut-off point of ACP and GCEF being decreased on day 1, increased significantly later in the study, reaching normal levels by day 4. CI had a fairly consistent cut-off point ($3.5-3.7 \text{ l/min/m}^2$), but its sensitivity and specificity were low and/or unbalanced on days 1 and 4 of follow-up.

The hemodynamic profile of the studied patients was similar to one of sepsis, described in numerous studies. The most persistent abnormalities were moderate decrease in TPVri and tachycardia, characteristic of sepsis [17, 21]. Sinus tachycardia in the clinical situation under consideration has a complex origin, which includes the effects of bacterial lipopolysaccharides and proinflammatory cytokines on cardiac pacemaker [22, 23], increased sympathetic activity due to excess of endogenous and administration of exogenous catecholamines [24], changes characteristic of septic myocarditis [25], and pathophysiological response to absolute or relative hypovolemia [26].

Based on the values of medians of central hemodynamic parameters, there was no marked in-

Таблица 2. Показатели кровообращения у пациентов с абдоминальным сепсисом в первые четверо суток интенсивного лечения.**Table 2. Circulatory parameters in patients with abdominal sepsis during days 1–4 of intensive care.**

Parameter	Values on various days of treatment, Me [P25 – P75] (<i>M±m</i>)			Differences		
	Day 1	Day 2	Day 4	Days 1–2	Days 1–4	Days 2–4
MAP, mm Hg	89 [76.25–105.3]	97.75 [88.5–106.88]	102.7 [91.1–109]	<i>P</i> =0.086	<i>P</i> =0.012	<i>P</i> =0.643
HR, min ⁻¹	102 [90–112] (100.7±2.3)	99 [88.4–108] (98.2±1.8)	97 [88.25–105] (96.2±2.06)	<i>P</i> =0.939	<i>P</i> =0.243	<i>P</i> =0.892
CI, l/min/m ²	3.5 [2.58–4.01]	3.78 [3.08–4.39]	4.02 [3.43–4.65]	<i>P</i> =0.027	<i>P</i> =0.0001	<i>P</i> =0.157
ACP, %	77.02 [68.2–87.4]	85.35 [79.69–91.63]	87.16 [80.2–94.6]	<i>P</i> =0.0003	<i>P</i> =0.0001	<i>P</i> =1.0
SVi, ml/m ²	37.16 [25–44.31] (36.2±1.63)	40 [33–47.66] (40.3±1.46)	44.5 [40–50] (44±1.18)	<i>P</i> =0.007	<i>P</i> <0.0001	<i>P</i> =0.004
TPVRI, dyn×s×cm ⁵ /m ²	1896 [1590–2561]	1901 [1685–2471]	1795 [1510–2216]	<i>P</i> =1.0	<i>P</i> =0.092	<i>P</i> =0.143
CPI, W/m ²	0.62 [0.52–0.85]	0.795 [0.643–0.992]	0.88 [0.69–1.01]	<i>P</i> =0.0125	<i>P</i> =0.0001	<i>P</i> =0.099
GEDVi, ml/m ²	573.7 [475–708.8]	619.1 [512.7–761.1]	636 [560–749.5]	<i>P</i> =0.526	<i>P</i> =0.024	<i>P</i> =0.292
GCEF, %	24.9 [18.3–29.1]	27.1 [21.26–31]	27.88 [22.7–32.5]	<i>P</i> =0.015	<i>P</i> =0.0001	<i>P</i> =0.654
CFI, min ⁻¹	6.04 [5.16–6.81] (5.9±0.22)	6.19 [4.95–7.78] (6.3±0.27)	5.91 [5.04–7.85] (6.3±0.26)	<i>P</i> =0.127	<i>P</i> =0.08	<i>P</i> =1.0

Note. For table 2–4: MAP — mean arterial pressure; HR — heart rate; CI — cardiac index; ACP — afterload-related cardiac performance; SVi — stroke volume index; TPVRI — total peripheral vascular resistance index; CPI — cardiac power index; GEDVi — global end-diastolic volume index; GCEF — global cardiac ejection fraction; CFI — cardiac function index.

Примечание. Values on various days of treatment — значения показателей в различные сутки лечения; differences — различия; для табл. 2–4: MAP — среднее артериальное давление, Адср; HR — частота сердечных сокращений, ЧСС; CI — сердечный индекс, СИ; ACP — производительность сердца, обусловленная постнагрузкой, ПСОП; SVi — индекс ударного объема, ИУО; TPVRI — индекс общего периферического сосудистого сопротивления, ИОПСС; CPI — индекс мощности сердца, ИМС; GEDVi — индекс глобального конечно-диастолического объема, ИГКДО; GCEF — глобальная фракция изгнания сердца, ГФИС; CFI — индекс функции сердца, ИФС.

2-е сутки, а Адср и ИГКДО — на 4-е сутки. ИМС имел предикторную значимость на 2-е и 4-е сутки. Устойчивой разделительной способностью в отношении летального исхода сепсиса в течение всего периода исследования обладали СИ, ПСОП, ГФИС и ИФС.

Показатели, обладавшие предикторной значимостью только на 2-е сутки исследования (ИУО, ИОПСС), при ROC-анализе (табл. 4) обеспечили модели хорошего качества, с уровнем чувствительности около 60%. Только ПЗ ИОПСС, близкое к верхней границе нормы, обладало специфичностью, превышавшей 80%. Адср и ИГКДО на 4-е сутки продемонстрировали модели среднего качества с неудовлетворительным уровнем чувствительности и специфичности. Таким образом, все четыре указанных параметра не обладали разделительной способностью, позволявшей уверенно прогнозировать риск летальности. ИМС на 2-е и 4-е сутки наблюдения обеспечил модели хорошего качества. Однако ПЗ показателя, превышавшие 0,7 Вт/м², не обладали достаточной сбалансированностью чувствительности и специфичности (разность чувствительности и специфичности приближалась к 20%).

Из четырех параметров ЦГД, обладавших устойчивой предикторной значимостью, только ИФС на всех этапах исследования обеспечил модели хорошего качества с практически стабильным ПЗ (5,75–5,8 мин⁻¹) и сбалансированными чувствительностью и специфичностью, в большинстве случаев превышавшими 70%. ПЗ ПСОП и ГФВ, сниженные в 1-е сутки, существен-

Таблица 3. Предикторная значимость показателей кровообращения у пациентов с абдоминальным сепсисом в первые четверо суток интенсивного лечения (логистическая регрессия).**Table 3. Predictor significance of blood circulation parameters in patients with abdominal sepsis on days 1–4 of intensive care (logistic regression).**

Parameter	Day	OR	95% CI	P value
MAP	1	1.0042	0.9765–1.0326	0.7689
	2	0.9986	0.9608–1.0380	0.9439
	4	0.9547	0.9127–0.9986	0.0432
HR	1	0.9906	0.9612–1.0209	0.5402
	2	1.0207	0.9814–1.0617	0.3064
	4	0.9915	0.9584–1.0257	0.6205
CInd	1	0.5199	0.2790–0.9687	0.0394
	2	0.3667	0.1793–0.7500	0.0060
	4	0.3647	0.1724–0.7713	0.0083
ACP	1	0.9488	0.9030–0.9970	0.0377
	2	0.9376	0.8860–0.9921	0.0254
	4	0.9122	0.8562–0.9719	0.0045
SVi	1	0.9781	0.9354–1.0228	0.3323
	2	0.9241	0.8722–0.9791	0.0074
	4	0.9413	0.8841–1.0022	0.0586
TPVRI	1	1.0005	0.9999–1.0012	0.1110
	2	1.0014	1.0004–1.0024	0.0044
	4	1.0006	0.9998–1.0014	0.1307
CPI	1	0.2772	0.0382–2.0108	0.2044
	2	0.0771	0.0063–0.9356	0.0442
	4	0.0032	0.0001–0.1113	0.0015
GEDVi	1	1.0026	0.9998–1.0053	0.0650
	2	1.0023	0.9992–1.0053	0.1424
	4	1.0044	1.0009–1.0080	0.0149
GCEF	1	0.9181	0.8466–0.9956	0.0389
	2	0.8687	0.7939–0.9506	0.0022
	4	0.8939	0.8217–0.9724	0.0090
CFI	1	0.5797	0.3963–0.8479	0.0049
	2	0.6421	0.4638–0.8889	0.0076
	4	0.6067	0.4293–0.8575	0.0046

Note. OR — odds ratio; CI — confidence interval.

Примечание. OR — отношение шансов, ОШ. Для табл. 3, 4: CI — доверительный интервал, ДИ.

Таблица 4. Разделительная способность показателей кровообращения у больных с абдоминальным сепсисом в первые четверо суток интенсивного лечения (ROC-анализ).**Table 4. Discriminating power of circulation parameters in patients with abdominal sepsis on days 1–4 of intensive care (ROC-analysis).**

Parameter	Day	AUC	95% CI	P value	Cut-off	% (CI)	
						Sensitivity	Specificity
MAP	4	0.670	0.540–0.783	0.0256	≤103	73.7 (48.8–90.9)	55.8 (39.9–70.9)
CInd	1	0.670	0.540–0.783	0.0299	≤3.575	73.7 (48.8–90.9)	55.8 (39.9–70.9)
	2	0.748	0.622–0.849	0.0010	≤3.655	73.7 (48.8–90.9)	74.4 (58.8–86.5)
	4	0.707	0.578–0.816	0.0057	≤3.773	68.4 (43.4–87.4)	66.7 (50.5–80.4)
ACP	1	0.653	0.566–0.804	0.0391	≤71.257	47.4 (24.4–71.1)	69.8 (53.9–82.8)
	2	0.703	0.557–0.797	0.0098	≤82.145	57.9 (33.5–79.7)	69.8 (53.9–82.8)
	4	0.737	0.623–0.851	0.0004	≤86.412	73.7 (48.8–90.9)	61.9 (45.6–76.4)
SVi	2	0.700	0.571–0.809	0.0081	≤39	63.2 (38.4–83.7)	60.5 (44.4–75.0)
TPVri	2	0.736	0.609–0.839	0.0016	>2353	63.2 (38.4–83.7)	81.4 (66.6–91.6)
CPI	2	0.725	0.598–0.830	0.0046	≤0.794	79.0 (54.5–93.9)	62.8 (46.7–77.0)
	4	0.782	0.659–0.877	<0.0001	≤0.727	63.2 (38.4–83.7)	85.7 (71.5–94.6)
GEDVi	4	0.646	0.514–0.763	0.0816	>639.5	57.9 (33.5–79.7)	59.5 (43.3–74.4)
GCEF	1	0.657	0.526–0.772	0.0683	≤21.458	63.2 (38.4–83.7)	74.4 (58.8–86.5)
	2	0.749	0.624–0.850	0.0004	≤24.855	63.2 (38.4–83.7)	69.8 (53.9–82.8)
	4	0.690	0.560–0.802	0.0118	≤26.385	63.2 (38.4–83.7)	61.9 (45.6–76.4)
CFI	1	0.708	0.580–0.816	0.0086	≤5.806	73.7 (48.8–90.9)	67.4 (51.5–80.9)
	2	0.708	0.580–0.816	0.0097	≤5.794	73.7 (48.8–90.9)	72.1 (56.3–84.7)
	4	0.753	0.627–0.854	0.0009	≤5.746	79.0 (54.4–93.9)	73.8 (58.0–86.1)

Note. AUC — area under curve.

Примечание. AUC — площадь под кривой, ППК; Cut-off — отсечение; Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность.

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

Гемодинамический профиль обследованных больных соответствовал состоянию кровообращения при сепсисе, описанному в многочисленных исследованиях. Наиболее стойкими нарушениями являлись: характерное для сепсиса умеренное снижение ИОПСС и тахикардия [17, 21]. Синусовая тахикардия в рассматриваемой клинической ситуации имеет комплексный патогенез, который включает влияние на водитель сердечного ритма липополисахарида и провоспалительных цитокинов [22, 23], повышение симпатической активности при избытке эндогенных и введении экзогенных катехоламинов [24], изменения, характерные для септического миокардита [25], а также патофизиологический ответ на абсолютную или относительную гиповолемию [26].

Судя по медианам параметров ЦГД, в первые сутки наблюдения выраженного угнетения насосной функции сердца не было. Вместе с тем, регистрировали уменьшение ПСОП и ГФИС, которые указывали на некоторую депрессию сократимости сердца [16, 19]. Эту депрессию традиционно объясняют уменьшением преднагрузки (умеренное снижение ИГКДО) на фоне дистрибутивных нарушений кровообращения [19].

hibition of cardiac pump function during the first 24 hours of the follow-up. At the same time, reduced ACP and GCEF were found, which indicated certain depression of cardiac contractility [16, 19]. This depression is traditionally explained by decreased preload (moderate reduction of GEDVi) with the underlying distributive circulatory derangements [19].

Starting from day 2 of intensive care, all circulatory indices, including ACP and GCEF, were practically normal. Obviously, the corrective measures based on Sepsis-3 guidelines [20] allowed achieving formal normalization of most hemodynamic parameters, including MAP and CI.

MAP during the initial stages of treatment was not a predictor of mortality, i. e., achieving the goal (MAP>65–70 mm Hg), used in all GDT protocols [1, 2], was not naturally associated with the outcome of sepsis. Only on day 4 of follow-up the risk of mortality increased in patients with MAP <103 mm Hg. However, maintenance of elevated MAP by high doses of vasopressors is currently strongly discouraged [2]. Probably, apparent predicting ability of CPI regarding mortality on days 2–4 of follow-up was also due to a slightly decreased MAP level in patients who died later with constant CI value. CPI might not be considered as a potential target indicator in sepsis, in contrast to heart failure [27]. Other parameters, whose predictive significance appeared only at one of the stages of the study (SVi, TPVri, and GEDVi), could not be considered as the target indexes as well. In addition, all these parameters had insufficient sensitivity and/or specificity, indicating poor quality of the prognostic model.

Начиная со 2-х суток интенсивного лечения, все показатели кровообращения, включая ПСОП и ГФИС, становились практически нормальными. Очевидно, что корректирующие меры, основанные на рекомендациях Сепсис-3 [20], позволили достичь формальной нормализации большинства гемодинамических параметров, включая АД_{ср} и СИ.

АД_{ср} на начальных этапах лечения не являлось предиктором летальности, т. е. достижение цели (АД_{ср} > 65–70 мм рт. ст.), используемой во всех протоколах ЦОТ [1,2], не было закономерно связано с исходом сепсиса. Только на 4-е сутки наблюдения у больных с уровнем АД_{ср} < 103 мм рт. ст. риск летальности возрастал. Однако поддержание повышенного АД_{ср} за счет высоких доз вазопрессоров в настоящее время однозначно не рекомендуют [2]. Вероятно, проявление предикторной значимости ИМС в отношении летальности на 2–4-е сутки наблюдения также было обусловлено несколько сниженным уровнем АД_{ср} у умерших в дальнейшем больных на фоне постоянного уровня СИ. Вполне вероятно, что при сепсисе, в отличие от сердечной недостаточности [27], ИМС не может рассматриваться как потенциальный целевой показатель. Также не могли претендовать на роль целевых показателей и другие параметры, предикторная значимость которых проявлялась только на одном из этапов исследования — ИУО, ИОПСС и ИГКДО. Кроме того, у всех этих показателей был неудовлетворительным уровень чувствительности и/или специфичности, что указывало на недостаточно высокое качество прогностической модели.

Учитывая патогенез дистрибутивных нарушений кровообращения при сепсисе и важнейшую роль преднагрузки в этой клинической ситуации [17, 28], вполне закономерен интерес к ИГКДО. Последний считают чувствительным показателем преднагрузки [19]. ИГКДО пытались применить в качестве ориентира для ЦОТ, но не получили удовлетворения [29]. Алгоритм коррекции ИГКДО, как правило, предусматривает увеличение исходно сниженного параметра. Например, рекомендуют выбирать лечебную тактику, ориентируясь на ИГКДО > 740 мл/м² [6], т. е. уровень, соответствующий середине диапазона нормальных значений [19].

По нашим данным, с летальным исходом ассоциировался более высокий, чем у остальных больных, но нормальный уровень ИГКДО. Это полностью противоречит трактовке авторов [28], указывавших, что увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка (т. е. прирост преднагрузки) при сепсисе является благоприятным прогностическим признаком. Неоднозначность в оценке опти-

In view of the pathogenesis of distributive circulatory disturbances in sepsis and the crucial role of preload in this clinical situation [17, 28], the interest in GEDVi is quite natural. This index is considered to be a sensitive indicator of preload [19]. There have been attempts to use GEDVi as a landmark for GDT, but they were unsuccessful [29]. As a rule, the algorithm of GEDVi correction includes augmentation of initially decreased parameter. For example, it is recommended to choose treatment strategy guided by GEDVi > 740 ml/m² [6], i. e., corresponding to the mid-point of the normal value range [19].

Our data showed that a higher than in other patients but normal level of GEDVi was associated with the lethal outcome. It completely contradicts the interpretation of some authors [28], who pointed out that the increase in left ventricular end-diastolic volume (i. e., preload increase) in sepsis is a favorable prognostic sign. Ambiguity in the assessment of the optimal level of GEDVi in complex hemodynamic disorders in sepsis [17], probably, makes it difficult to use this indicator as a target one. Obviously, a normal GEDVi level cannot be regarded as an indication for the initiation of any corrective measures that can reduce it, such as restrictive infusion strategy and/or diuretic therapy. Thus, control of GEDVi does not always pave the way for an effective therapeutic strategy.

The CI, ACP, GCEF, and CFI had consistent discrimination power with respect to mortality. At the same time, the quality of models (AUC), as well as sensitivity and specificity of cut-off point at different stages varied. For example, on day 1, the risk of mortality was increased in patients with CI < 3.57 L/min/m², but the model quality was average, and the specificity of the cut-off point was 56.8%, indicating an extremely high risk of false negative results. On day 4, decreased CI provided good model quality, but the cut-off point (< 3.77 L/min/m²) also had insufficient sensitivity and specificity (< 70%). The difficulty of adequately interpreting «normality» or «reduction» of CI in sepsis is quite obvious. According to some authors, in most patients with reduced afterload due to vasodilatation CI could be significantly elevated, especially after active fluid therapy [16, 17]. Nevertheless, the specific extent of such an increase remains unclear, and the proper CI values have not been established. Some authors recommend maintaining moderately reduced CI (2.5–2 L/min/m²) without using it as a target [2]. Other clinicians use its value of ≥ 2.5–2 L/min/m² as target [7], with no specified upper normal limit. However, maintenance of SI values above normal limit (> 4.5 L/min/m²) has not been shown to improve sepsis outcome [30].

ACP reflecting the adequacy of CI elevation in response to reduced afterload was developed in an attempt to optimize the evaluation and interpreta-

мального уровня ИГКДО в условиях сложных нарушений гемодинамики при сепсисе [17], вероятно, затрудняет использование этого показателя как целевого. Вполне очевидно, что нормальный уровень ИГКДО не может расцениваться как показание к началу каких-либо корригирующих мер, способных его уменьшить, например, рестриктивной инфузионной тактики и/или диуретической терапии. Таким образом, контроль ИГКДО не всегда создает предпосылки для рациональной лечебной тактики.

Устойчивой разделительной способностью в отношении летальности обладали СИ, ПСОП, ГФВ и ИФС. Вместе с тем, качество моделей (ППК), а также чувствительность и специфичность ПЗ на различных этапах варьировали. Например, в 1-е сутки риск летальности был повышен у больных с СИ $< 3,57$ л/мин/м², но при этом качество модели было средним, а специфичность ПЗ составила 56,8%, что указывало на крайне высокий риск ошибок второго рода. На 4-е сутки снижение СИ обеспечило хорошее качество модели, но ПЗ ($< 3,77$ л/мин/м²) также характеризовалось недостаточными чувствительностью и специфичностью ($< 70\%$). Сложность адекватной трактовки при сепсисе «нормальности» или «снижения» СИ вполне очевидна. Указывают, что при сниженной постнагрузке на фоне вазодилатации СИ у большинства больных должен быть существенно повышен, особенно после активных инфузий [16, 17]. Тем не менее, конкретная степень такого повышения остается не вполне ясной, а должные значения СИ не установлены. Одни авторы рекомендуют поддерживать умеренно сниженный СИ ($2,5\text{--}2$ л/мин/м²), не используя последний в качестве целевого показателя [2]. Другие клиницисты используют в качестве целевого СИ $\geq 2,5\text{--}2$ л/мин/м² [7], при этом верхняя граница рекомендуемого диапазона значений не указывается. Вместе с тем, было показано, что поддержание супранормального СИ ($> 4,5$ л/мин/м²) не улучшает исход сепсиса [30].

Попыткой оптимизировать оценку и трактовку нарушений насосной функции сердца при сепсисе является разработанный [16] показатель ПСОП, отражающий адекватность повышения СИ в ответ на уменьшение постнагрузки. Сниженный ПСОП сохранял предикторную значимость в отношении риска летальности на протяжении всего периода наблюдения. Однако качество модели, чувствительность и специфичность ПЗ были аналогичны этим характеристикам у модели, основанной на СИ. Кроме того, если в 1-е сутки ПЗ соответствовало описанному ранее [16] в качестве предиктора летальности (около 70%), то к 4-м суткам ПЗ возрастало до практически нормальных значений (около 90%), которые не должны были

tion of cardiac pump dysfunction in sepsis [16]. Reduced ACP retained its predictive value regarding the risk of mortality throughout the whole period of observation. However, the model quality, sensitivity, and specificity of the cut-off point were similar to those of the CI-based model. In addition, while on day 1, the cut-off point was consistent with that previously described [16] as a predictor of mortality (about 70%), by day 4, the cut-off point increased to near normal values (about 90%), which were not supposed to associate with mortality. Thus, ACP turned out to be quite acceptable for screening of patients with reduced cardiac function but did not provide effective assessment of blood circulation over time after the initial corrective measures.

A similar situation was characteristic of GCEF, whose cut-off point increased from a reduced (21%) to a normal level (26%) as a result of treatment [19]. Such changes in GCEF can be interpreted as an indicator of complete treatment efficacy. At the same time, by day 4 of follow-up, the physiological value of GCEF, characteristic of preserved systolic heart function [19, 31], associated with an increased risk of mortality. As a result, the issue of the appropriate GCEF level, the necessity and the options of its correction remained unsolved.

The only hemodynamic index that maintained acceptable model quality ($AUC > 0.7$) and consistent cut-off point value throughout the study was CFI. We have previously reported this index as an early predictor of adverse outcome of abdominal sepsis [32, 33]. In addition, in the clinical situation under consideration, CFI correlates with the age of patients [33, 34]. There are few studies on the diagnostic value of this index in sepsis. The CFI in patients with septic cardiopathy has been reported to be as informative as echocardiographic indices and invasive hemodynamic evaluation using Swan–Ganz catheter [31, 35]. According to our data, CFI in early period after patients' admission to ICU has better prognostic value with regard to mortality than standard bedside echocardiographic parameters (ejection fraction and left ventricular volumes) [36].

The cut-off point for CFI remained practically unchanged throughout the study and was within the middle of the normal range ($4.5\text{--}6.5$ min⁻¹) [19]. This is consistent with the concept of a favorable role of moderate increase of cardiac pump function in sepsis [16], which indicates, above all, an adequate response of myocardial inotropy to reduced afterload [16, 17]. At the same time, when using the cut-off point of CFI as a guide for GDT there will be no need to provide supranormal level of cardiac performance, which can facilitate the choice of optimal treatment strategy.

Previously, CFI has not been considered as a parameter of GDT. Normal values of this index (about 6 min⁻¹) were reported in the general group of pa-

быть ассоциированы с летальностью. Таким образом, ПСОП оказался вполне приемлем для скрининга больных со сниженной функцией сердца, но не обеспечил эффективной динамической оценки кровообращения после начальных корректирующих мер.

Сходная ситуация была характерна для ГФИС, ПЗ которой в результате лечения возросло со сниженного (21%) до нормального уровня (26%) [19]. Такая динамика ГФИС может трактоваться как показатель полной эффективности лечения. Вместе с тем, к 4-м суткам наблюдения физиологическое значение ГФИС, характерное для удовлетворительной систолической функции сердца [19, 31], было ассоциировано с повышенным риском летальности. В результате вопрос о должном уровне ГФИС, необходимости и варианте корректирующей терапии оставался открытым.

Единственным гемодинамическим показателем, сохраняющим приемлемое качество модели (ППК > 0,7) и стабильное значение ПЗ на этапах исследования был ИФС. Ранее мы отмечали, что этот показатель является ранним предиктором неблагоприятного исхода абдоминального сепсиса [32, 33]. Кроме того, в рассматриваемой клинической ситуации ИФС коррелирует с возрастом больных [33, 34]. Исследования, посвященные диагностической ценности показателя при сепсисе немногочисленны. Сообщали, что ИФС у больных с септической кардиопатией не уступает по информативности эхокардиографическим (ЭхоКГ) показателям и инвазивной оценке ЦГД с помощью катетера Свана-Ганза [31, 35]. По нашим данным, ИФС в ранние сроки после поступления больных в ОРИТ обладает лучшей прогностической способностью в отношении летальности, чем стандартные параметры прикроватной ЭхоКГ (фракция изгнания и объемы левого желудочка) [36].

ПЗ для ИФС практически не менялось в течение всего периода наблюдения и соответствовало середине диапазона нормальных значений (4,5–6,5 мин⁻¹) [19]. Это вполне укладывается в концепцию о благоприятной роли при сепсисе умеренно повышенной насосной функции сердца [16], что свидетельствует, прежде всего, об адекватной реакции миокардиального инотропизма на снижение постнагрузки [16, 17]. Вместе с тем, при использовании ПЗ ИФС в качестве ориентира для ЦОТ не будет необходимости обеспечивать супранормальный уровень производительности сердца, что может облегчить выбор рациональной лечебной тактики.

Ранее ИФС не рассматривали в качестве параметра ЦОТ. В общей группе больных с сепсисом были описаны нормальные значения показателя (около 6 мин⁻¹), а при тяжелой

tients with sepsis, and while in severe septic cardiopathy it dropped down to less than 4.5 min⁻¹ [31]. In a mixed population of general ICU patients, a sharp decrease in left ventricular ejection fraction is associated with a CFI of about 3.2 min⁻¹ [35, 37]. Our data suggest that while correcting CFI in sepsis, one should maintain it within 5.7–6.5 min⁻¹, using the established cut-off point and the upper normal limit as the desirable range of values.

It follows from the formula of CFI calculation (CI/GEDVi) that this parameter reflects not only myocardial systolic function [31, 35], but also the efficiency of preload performance, i. e., heterometric regulation of cardiac work according to the fundamental Frank–Starling law [38]. The most important condition for adequate preload is normal myocardial relaxation, which can be disturbed in septic cardiopathy. The extremely unfavorable role of diastolic dysfunction in sepsis is currently beyond doubt [39]. We believe that the decrease of CFI below 5.7 min⁻¹ can be considered as an early manifestation of septic cardiopathy and using CFI as one of the correctable parameters of GDT aimed at optimizing blood circulation in sepsis could be reasonable.

Limitations of the study: the study group included both the operated patients with various abdominal and retroperitoneal surgical diseases complicated by sepsis and non-operated patients with acute destructive pancreatitis; thermodilution study of central hemodynamics was performed once a day.

Conclusion

Thus, we conclude that despite satisfactory median values of circulatory indices achieved as a result of correction therapy, specific levels of CI, ACP, GCEF and CFI during days 1–4 of ICU stay are predictors of fatal outcome in sepsis. At the same time, the only hemodynamic index that retained fair quality (AUC 0.708–0.753) and consistent cut-off point (≤ 5.75 — ≤ 5.81 min⁻¹) with acceptable and balanced sensitivity and specificity, reaching 70%, at all stages of the study was CFI. Considering that this index reflects not only systolic myocardial function, but also the efficiency of heterometric regulation of cardiac work according to the Frank–Starling law, it can be assumed that a decrease in this index down to 5.7 min⁻¹ and less is an early manifestation of myocardial dysfunction characteristic of septic cardiopathy. Further research into the feasibility of using CFI as one of the correctable indices in GDT aimed at optimizing the cardiovascular function in sepsis is required.

септической кардиопатии — снижение до уровня менее 4,5 мин⁻¹ [31]. Известно, что в смешанной популяции больных ОРИТ общего

профиля резкое снижение фракции изгнания левого желудочка ассоциируется с ИФС около $3,2 \text{ мин}^{-1}$ [35, 37]. Наши данные дают основания предположить, что в процессе коррекции ЦГД при сепсисе следует поддерживать ИФС в пределах $5,7\text{--}6,5 \text{ мин}^{-1}$, используя в качестве границ желательного диапазона значений установленное ПЗ и верхнюю границу физиологической нормы.

Из формулы расчета ИФС (СИ/ИГКДО) следует, что этот параметр отражает не только систолическую функцию миокарда [31, 35], но и эффективность реализации преднагрузки, т. е. гетерометрической регуляции работы сердца по фундаментальному закону Франка–Старлинга [38]. Важнейшим условием формирования адекватной преднагрузки является нормальное расслабление миокарда, которое при септической кардиопатии может нарушаться. Крайне неблагоприятная роль при сепсисе диастолической дисфункции в настоящее время не вызывает сомнений [39]. Полагаем, что снижение ИФС до уровня менее $5,7 \text{ мин}^{-1}$ можно рассматривать как раннее проявление септической кардиопатии, при этом есть основания апробировать ИФС в качестве одного из корригируемых параметров при реализации алгоритмов ЦОТ, направленной на оптимизацию кровообращения при сепсисе.

Ограничения исследования: в обследованную группу были включены как оперированные больные с различными хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и забрюшинного пространства, осложнившимися

сепсисом, так и неоперированные больные острым деструктивным панкреатитом; термолюционное исследование ЦГД выполняли 1 раз в сутки.

Заключение

Таким образом, можно заключить, что, несмотря на удовлетворительные медианные значения показателей кровообращения, достигаемые в результате корригирующих мер, определенные уровни СИ, ПСОП, ГФВ и ИФС на протяжении первых четырех суток являются предикторами летального исхода сепсиса. Вместе с тем, единственным гемодинамическим показателем, сохранявшим на всех этапах исследования хорошее качество модели (ППК $0,708\text{--}0,753$) и стабильное ПЗ ($\leq 5,75$ — $\leq 5,81 \text{ мин}^{-1}$) с приемлемой и сбалансированными чувствительностью и специфичностью, достигавшими уровня около 70%, был ИФС. Учитывая, что последний отражает не только систолическую функцию миокарда, но и эффективность гетерометрической регуляции работы сердца по закону Франка–Старлинга, можно полагать, что снижение этого показателя до уровня менее $5,7 \text{ мин}^{-1}$ является ранним проявлением миокардиальной дисфункции, характерной для септической кардиопатии. Необходимо дальнейшее изучение возможности использовать ИФС как один из корригируемых показателей при ЦОТ, направленной на оптимизацию функции сердечно-сосудистой системы при сепсисе.

Литература

1. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307. PMID: 11794169
2. Greenwood J. C., Orloski C. J. End points of sepsis resuscitation. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2017; 35 (1): 93–107. DOI: 10.1016/j.emc.2016.09.001. PMID: 27908340
3. Park S.K., Shin S.R., Hur M., Kim W.H., Oh E.A., Lee S.H. The effect of early goal-directed therapy for treatment of severe sepsis or septic shock: A systemic review and meta-analysis. *J. Crit. Care.* 2017; 38: 115–122. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.10.019. PMID: 27886576
4. Zhou X., Tang G., Wu F. Early goal-directed therapy is not equivalent to goal-oriented therapy or protocol-directed therapy. *J. Crit. Care.* 2017; 38: 371. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.12.009. PMID: 28063752
5. Nguyen H.B., Jaehne A.K., Jayaprakash N., Semler M.W., Hegab S., Yataco A.C., Tatem G., Salem D., Moore S., Boka K., Gill J.K., Gardner-Gray J., Pflaum J., Domecq J.P., Hurst G., Belsky J.B., Fowkes R., Elkin R.B., Simpson S.Q., Falk J.L., Singer D.J., Rivers E.P. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISE, and ARISE. *Crit Care.* 2016; 20 (1): 160. DOI: 10.1186/s13054-016-1288-3. PMID: 27364620
6. Saugel B., Huber W., Nierhaus A., Kluge S., Reuter D.A., Wagner J.Y. Advanced Hemodynamic Management in Patients with Septic Shock. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 8268569. DOI: 10.1155/2016/8268569. PMID: 27703980
7. Bethlehem C., Groenwold F.M., Buter H., Kingma W.P., Kuiper M.A., de Lange F., Elbers P., Groen H., van Roon E.N., Boerma E.C. The Impact of a Pulmonary-Artery-Catheter-Based Protocol on Fluid and Catecholamine Administration in Early Sepsis. *Crit Care Res Pract.* 2012; 2012: 161879. DOI: 10.1155/2012/161879. PMID: 22454764
8. Velissaris D., Karamouzou V., Kotroni I., Pierrakos C., Karanikolas M. The Use of Pulmonary Artery Catheter in Sepsis Patients: A Literature Review. *J Clin Med Res.* 2016; 8 (11): 769–776. DOI: 10.14740/jocmr2719w. PMID: 27738477

References

1. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307. PMID: 11794169
2. Greenwood J. C., Orloski C. J. End points of sepsis resuscitation. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2017; 35 (1): 93–107. DOI: 10.1016/j.emc.2016.09.001. PMID: 27908340
3. Park S.K., Shin S.R., Hur M., Kim W.H., Oh E.A., Lee S.H. The effect of early goal-directed therapy for treatment of severe sepsis or septic shock: A systemic review and meta-analysis. *J. Crit. Care.* 2017; 38: 115–122. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.10.019. PMID: 27886576
4. Zhou X., Tang G., Wu F. Early goal-directed therapy is not equivalent to goal-oriented therapy or protocol-directed therapy. *J. Crit. Care.* 2017; 38: 371. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.12.009. PMID: 28063752
5. Nguyen H.B., Jaehne A.K., Jayaprakash N., Semler M.W., Hegab S., Yataco A.C., Tatem G., Salem D., Moore S., Boka K., Gill J.K., Gardner-Gray J., Pflaum J., Domecq J.P., Hurst G., Belsky J.B., Fowkes R., Elkin R.B., Simpson S.Q., Falk J.L., Singer D.J., Rivers E.P. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISE, and ARISE. *Crit Care.* 2016; 20 (1): 160. DOI: 10.1186/s13054-016-1288-3. PMID: 27364620
6. Saugel B., Huber W., Nierhaus A., Kluge S., Reuter D.A., Wagner J.Y. Advanced Hemodynamic Management in Patients with Septic Shock. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 8268569. DOI: 10.1155/2016/8268569. PMID: 27703980
7. Bethlehem C., Groenwold F.M., Buter H., Kingma W.P., Kuiper M.A., de Lange F., Elbers P., Groen H., van Roon E.N., Boerma E.C. The Impact of a Pulmonary-Artery-Catheter-Based Protocol on Fluid and Catecholamine Administration in Early Sepsis. *Crit Care Res Pract.* 2012; 2012: 161879. DOI: 10.1155/2012/161879. PMID: 22454764
8. Velissaris D., Karamouzou V., Kotroni I., Pierrakos C., Karanikolas M. The Use of Pulmonary Artery Catheter in Sepsis Patients: A Literature Review. *J Clin Med Res.* 2016; 8 (11): 769–776. DOI: 10.14740/jocmr2719w. PMID: 27738477

9. Zhang Z., Ni H., Qian Z. Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (3): 444–451. DOI: 10.1007/s00134-014-3638-4. PMID: 25605469.
10. Vignon P., Begot E., Mari A., Silva S., Chimot L., Delour P., Vargas F., Filloux B., Vandroux D., Jabot J., François B., Pichon N., Clavel M., Levy B., Slama M., Riu-Poulenc B. Hemodynamic Assessment of Patients With Septic Shock Using Transpulmonary Thermodilution and Critical Care Echocardiography: A Comparative Study. *Chest.* 2018; 153 (1): 55–64. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.022. PMID: 28866112
11. Zhang Z., Hong Y., Smischney N.J., Kuo H.P., Tsigotis P., Rello J., Kuan W.S., Jung C., Robba C., Taccone F.S., Leone M., Spapen H., Grimaldi D., Van Poucke S., Simpson S.Q., Honore P.M., Hofer S., Caironi P. Early management of sepsis with emphasis on early goal directed therapy: AME evidence series 002. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (2): 392–405. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.10. PMID: 28275488;
12. Mouncey P.R., Osborn T.M., Power G.S., Harrison D.A., Sadique M.Z., Grieve R.D., Jahan R., Harvey S.E., Bell D., Bion J.F., Coats T.J., Singer M., Young J.D., Rowan K.M. ProMISE Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (14): 1301–1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896. PMID: 25776532
13. PRISM Investigators, Rowan K.M., Angus D.C., Bailey M., Barnato A.E., Bellomo R., Canter R.R., Coats T.J., Delaney A., Gimbel E., Grieve R.D., Harrison D.A., Higgins A.M., Howe B., Huang D.T., Kellum J.A., Mouncey P.R., Music E., Peake S.L., Pike F., Reade M.C., Sadique M.Z., Singer M., Yealy D.M. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (23): 2223–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1701380. PMID: 28320242.
14. Cecconi M., Hernandez G., Dunser M., Antonelli M., Baker T., Bakker J., Duranteau J., Einav S., Groeneveld A.B.J., Harris T., Jog S., Machado F.R., Mer M., Monge García M.I., Myatra S.N., Perner A., Teboul J.L., Vincent J.L., De Backer D. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (1): 21–32. DOI: 10.1007/s00134-018-5415-2. PMID: 30456467
15. Sevransky J.E., Nour S., Susla G.M., Needham D.M., Hollenberg S., Pronovost P. Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2007; 11 (3): 67. DOI: 10.1186/cc5948. PMID: 17584921;
16. Werdan K., Oelke A., Hettwer S., Nuding S., Bubel S., Hoke R., Russ M., Lautenschläger C., Mueller-Werdan U., Ebelt H. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100 (8): 661–668. DOI: 10.1007/s00392-011-0292-5. PMID: 21308379
17. Fenton K.E., Parker M.M. Cardiac Function and Dysfunction in Sepsis. *Clin Chest Med.* 2016; 37 (2): 289–298. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.014. PMID: 27229645.
18. Козлов И. А., Тюрин И. Н., Раутбарт С. А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (2): 6–15. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15
19. Кузков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е изд. Архангельск: Северный государственный медицинский университет. 2015: 392. ISBN 978-5-91702-180-5
20. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
21. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623. PMID: 23984731.
22. Takayama K., Yuhki K., Ono K., Fujino T., Hara A., Yamada T., Kuriyama S., Karibe H., Okada Y., Takahata O., Taniguchi T., Iijima T., Iwasaki H., Narumiya S., Ushikubi F. Thromboxane A2 and prostaglandin F2alpha mediate inflammatory tachycardia. *Nat Med* 2005; 11 (5): 562–566. DOI: 10.1038/nm1231. PMID: 15834430
23. Zorn-Paulky K., Pelzmann B., Lang P., Machler H., Schmidt H., Ebelt H., Werdan K., Koidl B., Müller-Werdan U. Endotoxin impairs the human pacemaker current If. *Shock* 2007; 28 (6): 655–661. DOI: 10.1097/shk.0b013e31812386bf. PMID: 18092381
24. Boldt J., Menges T., Kuhn D., Diridis C., Hempelmann G. Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill — a comparison between survivors and non-survivors. *Intensive Care Med* 1995; 21 (3): 218–225. DOI: 10.1007/BF01701475. PMID: 7790607.
25. Kumar A., Krieger A., Symeonides S., Kumar A., Parrillo J.E. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001; 15 (4): 485–511. DOI: 10.1053/jcan.2001.25003. PMID: 11505357
26. Hoke R.S., Müller-Werdan U., Lautenschläger C., Werdan K., Ebelt H. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. *Clin Res Cardiol.* 2012; 101 (2): 139–147. DOI: 10.1007/s00392-011-0375-3. PMID: 22048696
9. Zhang Z., Ni H., Qian Z. Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (3): 444–451. DOI: 10.1007/s00134-014-3638-4. PMID: 25605469.
10. Vignon P., Begot E., Mari A., Silva S., Chimot L., Delour P., Vargas F., Filloux B., Vandroux D., Jabot J., François B., Pichon N., Clavel M., Levy B., Slama M., Riu-Poulenc B. Hemodynamic Assessment of Patients With Septic Shock Using Transpulmonary Thermodilution and Critical Care Echocardiography: A Comparative Study. *Chest.* 2018; 153 (1): 55–64. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.022. PMID: 28866112
11. Zhang Z., Hong Y., Smischney N.J., Kuo H.P., Tsigotis P., Rello J., Kuan W.S., Jung C., Robba C., Taccone F.S., Leone M., Spapen H., Grimaldi D., Van Poucke S., Simpson S.Q., Honore P.M., Hofer S., Caironi P. Early management of sepsis with emphasis on early goal directed therapy: AME evidence series 002. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (2): 392–405. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.10. PMID: 28275488;
12. Mouncey P.R., Osborn T.M., Power G.S., Harrison D.A., Sadique M.Z., Grieve R.D., Jahan R., Harvey S.E., Bell D., Bion J.F., Coats T.J., Singer M., Young J.D., Rowan K.M. ProMISE Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (14): 1301–1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896. PMID: 25776532
13. PRISM Investigators, Rowan K.M., Angus D.C., Bailey M., Barnato A.E., Bellomo R., Canter R.R., Coats T.J., Delaney A., Gimbel E., Grieve R.D., Harrison D.A., Higgins A.M., Howe B., Huang D.T., Kellum J.A., Mouncey P.R., Music E., Peake S.L., Pike F., Reade M.C., Sadique M.Z., Singer M., Yealy D.M. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (23): 2223–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1701380. PMID: 28320242.
14. Cecconi M., Hernandez G., Dunser M., Antonelli M., Baker T., Bakker J., Duranteau J., Einav S., Groeneveld A.B.J., Harris T., Jog S., Machado F.R., Mer M., Monge García M.I., Myatra S.N., Perner A., Teboul J.L., Vincent J.L., De Backer D. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (1): 21–32. DOI: 10.1007/s00134-018-5415-2. PMID: 30456467
15. Sevransky J.E., Nour S., Susla G.M., Needham D.M., Hollenberg S., Pronovost P. Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2007; 11 (3): 67. DOI: 10.1186/cc5948. PMID: 17584921;
16. Werdan K., Oelke A., Hettwer S., Nuding S., Bubel S., Hoke R., Russ M., Lautenschläger C., Mueller-Werdan U., Ebelt H. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100 (8): 661–668. DOI: 10.1007/s00392-011-0292-5. PMID: 21308379
17. Fenton K.E., Parker M.M. Cardiac Function and Dysfunction in Sepsis. *Clin Chest Med.* 2016; 37 (2): 289–298. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.014. PMID: 27229645.
18. Kozlov I.A., Tyurin I.N., Rautbart S.A. Early hemodynamic predictors of lethal outcomes of abdominal sepsis. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii=Messenger of Anesthesiology and resuscitation.* 2018; 15 (2): 6–15. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15
19. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Invasive hemodynamic monitoring in intensive care and anesthesiologists. 2-e izd. Arkhangel'sk: Severnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. 2015. [In Russ]
20. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
21. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623. PMID: 23984731.
22. Takayama K., Yuhki K., Ono K., Fujino T., Hara A., Yamada T., Kuriyama S., Karibe H., Okada Y., Takahata O., Taniguchi T., Iijima T., Iwasaki H., Narumiya S., Ushikubi F. Thromboxane A2 and prostaglandin F2alpha mediate inflammatory tachycardia. *Nat Med* 2005; 11 (5): 562–566. DOI: 10.1038/nm1231. PMID: 15834430
23. Zorn-Paulky K., Pelzmann B., Lang P., Machler H., Schmidt H., Ebelt H., Werdan K., Koidl B., Müller-Werdan U. Endotoxin impairs the human pacemaker current If. *Shock* 2007; 28 (6): 655–661. DOI: 10.1097/shk.0b013e31812386bf. PMID: 18092381
24. Boldt J., Menges T., Kuhn D., Diridis C., Hempelmann G. Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill — a comparison between survivors and non-survivors. *Intensive Care Med* 1995; 21 (3): 218–225. DOI: 10.1007/BF01701475. PMID: 7790607.
25. Kumar A., Krieger A., Symeonides S., Kumar A., Parrillo J.E. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001; 15 (4): 485–511. DOI: 10.1053/jcan.2001.25003. PMID: 11505357
26. Hoke R.S., Müller-Werdan U., Lautenschläger C., Werdan K., Ebelt H. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. *Clin Res Cardiol.* 2012; 101 (2): 139–147. DOI: 10.1007/s00392-011-0375-3. PMID: 22048696

27. Grodin J.L., Mullens W., Dupont M., Wu Y., Taylor D.O., Starling R.C., Tang W.H. Prognostic role of cardiac power index in ambulatory patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17 (7): 689–696. DOI: 10.1002/ehf.268. PMID: 25924078
28. Kakahana Y., Ito T., Nakahara M., Yamaguchi K., Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care.* 2016; 4: 22. DOI: 10.1186/s40560-016-0148-1. PMID: 27011791
29. Trof R.J., Beishuizen A., Cornet A.D., de Wit R.J., Girbes A.R., Groeneveld A.B. Volume-limited versus pressure-limited hemodynamic management in septic and nonseptic shock. *Crit Care Med.* 2012; 40 (4): 1177–1185. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823bc5f9. PMID: 22202713.
30. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., Latini R., Tognoni G., Pesenti A., Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995; 333 (16): 1025–1032. DOI: 10.1056/NEJM199510193331601. PMID: 7675044
31. 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; 13 (4): R133–R143. DOI: 10.1186/cc7994. PMID: 19671146
32. Тюрин И.Н., Раутбарт С.А., Козлов И.А. Ранние особенности кровообращения у больных с неблагоприятным исходом абдоминального сепсиса (предварительное сообщение). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (3): 13–24. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-13-24
33. Козлов И. А., Тюрин И. Н., Раутбарт С. А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (2): 6–15. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15
34. Раутбарт С.А., Тюрин И.Н., Шурыгин С.Н., Козлов И.А. Возрастные особенности центральной гемодинамики при сепсисе. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2019; 4: 88–97. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-88-97
35. Aguilar G., Belda F.J., Ferrando C., Jover J.L. Assessing the left ventricular systolic function at the bedside: the role of transpulmonary thermodilution-derived indices. *Anesthesiol Res Pract.* 2011: Article ID 927421. DOI: 10.1155/2011/927421. PMID: 21808645
36. Тюрин И.Н., Раутбарт С.А., Ганиева И.И., Александровский А.А., Козлов И.А. Прикроватная эхокардиография и транспульмональная термодилуция у больных с сепсисом. Пилотное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2020; 4: 108–1119. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-108-119
37. Jabot J., Monnet X., Bouchra L., Chemla D., Richard C., Teboul J.L. Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function. *Crit Care Med.* 2009; 37 (11): 2913–2918. DOI: 10.1097/ccm.0b013e3181b01fd9. PMID: 19866507.
38. Бокерия Л. А., Лищук В. А. Интеллектуальное обеспечение кардиохирургии. Памяти Н. М. Амосова. *Клиническая физиология кровообращения.* 2005; 4: 5–13. Режим доступа: https://cfc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=905&ID=17052. Ссылка активна на 09.06.2021
39. Sanfilippo E., Corredor C., Fletcher N., Landesberg G., Benedetto U., Foex P., Cecconi M. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (6): 1004–1013. DOI: 10.1007/s00134-015-3748-7. PMID: 25800584
27. Grodin J.L., Mullens W., Dupont M., Wu Y., Taylor D.O., Starling R.C., Tang W.H. Prognostic role of cardiac power index in ambulatory patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17 (7): 689–696. DOI: 10.1002/ehf.268. PMID: 25924078
28. Kakahana Y., Ito T., Nakahara M., Yamaguchi K., Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care.* 2016; 4: 22. DOI: 10.1186/s40560-016-0148-1. PMID: 27011791
29. Trof R.J., Beishuizen A., Cornet A.D., de Wit R.J., Girbes A.R., Groeneveld A.B. Volume-limited versus pressure-limited hemodynamic management in septic and nonseptic shock. *Crit Care Med.* 2012; 40 (4): 1177–1185. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823bc5f9. PMID: 22202713.
30. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., Latini R., Tognoni G., Pesenti A., Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995; 333 (16): 1025–1032. DOI: 10.1056/NEJM199510193331601. PMID: 7675044
31. 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; 13 (4): R133–R143. DOI: 10.1186/cc7994. PMID: 19671146
32. Tyurin I.N., Rautbart S.A., Kozlov I.A. Early Characteristics of Circulation in Patients with Poor Outcome of Abdominal Sepsis (Preliminary Report). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2017; 13 (3): 13–24 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-13-24]
33. Kozlov I.A., Tyurin I.N., Rautbart S.A. Early hemodynamic predictors of lethal outcomes of abdominal sepsis. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii=Messenger of Anesthesiology and resuscitation.* 2018; 15 (2): 6–15. [In Russ.] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15
34. Rautbart S.A., Tyurin I.N., Shurigin S.N., Kozlov I.A. Age-related features of central hemodynamics in sepsis. Article. *Annals of Critical Care.* 2019; 4: 88–97. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-88-97
35. Aguilar G., Belda F.J., Ferrando C., Jover J.L. Assessing the left ventricular systolic function at the bedside: the role of transpulmonary thermodilution-derived indices. *Anesthesiol Res Pract.* 2011: Article ID 927421. DOI: 10.1155/2011/927421. PMID: 21808645
36. Tyurin I.N., Rautbart S.A., Ganieva I.I., Aleksandrovsky A.A., Kozlov I.A. Critical care echocardiography and transpulmonary thermodilution in patients with sepsis. Pilot study. *Annals of Critical Care.* 2020; 4: 108–119. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-108-119
37. Jabot J., Monnet X., Bouchra L., Chemla D., Richard C., Teboul J.L. Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function. *Crit Care Med.* 2009; 37 (11): 2913–2918. DOI: 10.1097/ccm.0b013e3181b01fd9. PMID: 19866507.
38. Bokeriya L.A., Lishchuk V.A. Intellektual'noe obespechenie kardiohirurgii. Pamyati N.M. Amosova. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya.* 2005; 4: 5–13. Available from: https://cfc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=905&ID=17052 (accessed 09.06.2021). [In Russ.]
39. Sanfilippo E., Corredor C., Fletcher N., Landesberg G., Benedetto U., Foex P., Cecconi M. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (6): 1004–1013. DOI: 10.1007/s00134-015-3748-7. PMID: 25800584

Received 2021.06.10

Поступила 2021.06.10