

## Выбор целевого среднего артериального давления у тяжелообожженных пациентов с септическим шоком

А. А. Клеузович\*, В. В. Казеннов, А. Н. Кудрявцев,  
А. В. Гейзе, Г. П. Плотников, А. А. Алексеев

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России  
Россия, 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

**Для цитирования:** А. А. Клеузович, В. В. Казеннов, А. Н. Кудрявцев, А. В. Гейзе, Г. П. Плотников, А. А. Алексеев. Выбор целевого среднего артериального давления у тяжелообожженных пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 12–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-12-21> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Артем Александрович Клеузович, [akleuzovich@gmail.com](mailto:akleuzovich@gmail.com)

### Резюме

Для тяжелообожженных пациентов существует проблема диагностики как сепсиса, так и септического шока. Важное место имеют методы мониторинга, позволяющие своевременно диагностировать развитие органной дисфункции. Скорость клубочковой фильтрации с параметрами центральной гемодинамики может быть рассмотрена в составе комплексного мониторинга эффективности терапии септического шока.

**Цель.** Определение взаимосвязи целевого среднего артериального давления с параметрами скорости клубочковой фильтрации при лечении тяжелообожженных пациентов с септическим шоком.

**Материалы и методы.** В исследование включили 158 тяжелообожженных пациентов с септическим шоком — 121 представляли ретроспективную историческую группу, 37 пациентов — проспективную. Основными критериями эффективности лечения являлись показатели 28-дневной и госпитальной летальности.

**Результаты.** У больных на проспективном этапе исследования 28-дневная летальность снизилась до 16,2% по сравнению с 33,9% в ретроспективной группе, и госпитальная — до 29,7% по сравнению с 42,1%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Включение в комплексную интенсивную терапию пациентов с тяжелой ожоговой травмой при развитии септического шока расширенного гемодинамического и метаболического (оценка почечной функции) мониторинга позволяет целенаправленно корректировать инфузионную терапию и обеспечить более раннее начало экстракорпоральной гемокоррекции, что, в свою очередь, обеспечивает лучшую выживаемость больных.

**Ключевые слова:** сепсис; септический шок; ожоги; центральная гемодинамика; гемодинамический мониторинг; инфузионная терапия; вазопрессоры

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

## Selection of Target Mean Arterial Pressure in Severely Burned Patients with Septic Shock

Artem A. Kleuzovich\*, Vladimir V. Kazyonov, Anton N. Kudryavtsev,  
Anton V. Geyze, Georgiy P. Plotnikov, Andrey A. Alekseyev

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation  
27 Bolshaya Serpuhovskaya Str., 115093 Moscow, Russia

### Summary

The timely diagnosis of both sepsis and septic shock can be challenging in severely burned patients. Monitoring methods providing early diagnosis of organ dysfunction development are of great importance. Assessment of the glomerular filtration rate with central hemodynamic parameters can be considered as a component of comprehensive monitoring of effectiveness of septic shock therapy.

**Aim:** to determine the relationship between the target mean arterial pressure and glomerular filtration rate parameters in the treatment of severely burned patients with septic shock.

**Material and methods.** 158 severely burned patients with septic shock were included in the study, of them 121 patients represented a retrospective historical group, and 37 patients constituted a prospective group. The main criteria of treatment efficacy were 28-day and hospital mortality.

**Results.** In the patients of prospective group, 28-days mortality decreased down to 16.2% compared with 33.9% in the retrospective group, and hospital mortality dropped down to 29.7% vs 42.1%, respectively ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion.** Extended hemodynamic and metabolic (renal function assessment) monitoring of intensive therapy of severely burned patients with septic shock helps targeted adjustment of fluid therapy and provides earlier beginning of extracorporeal blood therapy thus favoring better survival rate.

**Keywords:** *sepsis; septic shock; burns; central hemodynamics; hemodynamic monitoring; fluid therapy; vasopressors*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

В современной классификации септический шок характеризуется циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотензией, повышением концентрации лактата более 2 ммоль/л (несмотря на адекватную инфузию), и требующий введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления более 65 мм рт. ст. [1]. Кроме того, комплекс мероприятий интенсивной терапии, предложенный E. Rivers с коллегами [2], направленных на оптимизацию доставки кислорода (увеличение производительности сердца, повышение оксигенации и концентрации гемоглобина, в зависимости от клинических условий) с четкими целями и алгоритмом мониторинга способствовал существенному снижению летальности: 44,3 против 56,9%.

В то же время ряд исследователей показали, что стартовые показатели сократительной функции миокарда были удовлетворительными (систолическую дисфункцию отмечали лишь у 20% больных), а негативно реагируют на инфузию пациенты с диастолической дисфункцией (50%) [3–7] — и в этих случаях любой объем внутривенно введенной жидкости может оказаться избыточным, а программа инфузионной терапии будет рассматриваться как агрессивная, провоцирующая усугубление диастолической дисфункции [8]. При этом отмечено влияние повышенного венозного давления на функцию почек за счет снижения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, что, безусловно, прямо или косвенно усугубляет органную дисфункцию [9, 10]. В концепции «трех ударов» при септическом шоке [11] только на этапе «первого удара» — при гипотензии, гиповолемии, олигурии — контроль среднего артериального давления, сатурации центрально-венозной крови, темпа диуреза и концентрации лактата эффективно обеспечивают безопасность пациента, отражая адекватность лечения.

В отношении тяжелообожженных больных проблема диагностики как сепсиса, так и септического шока еще более актуальна, чем в других группах пациентов [12]. В ранние сроки от получения ожоговой травмы клинический статус пациента может соответствовать «второму удару» септического шока, что связано как непосредственно с механизмом и тяжестью полученной травмы, так и с синдромом гипергидратации вследствие гиперинфузии. При

этом ранний ожоговый сепсис/септический шок характеризуется крайне тяжелым и часто молниеносным течением с высоким риском летального исхода [13, 14]. Особое значение будут иметь методы мониторинга, позволяющие точно и специфично диагностировать причины нарушения органной перфузии. Несмотря на все свои недостатки, измерение системного артериального давления остается неотъемлемым компонентом современного комплексного гемодинамического мониторинга — все остальные компоненты, уточняющие дефект тех или иных параметров и их вклад в развитие центральных нарушений гемодинамики, базируются именно на определении системного артериального давления.

Наиболее современные концепции терапии шока, в том числе четырехфазная модель инфузионной терапии при шоке (концепция ROS-D/ROSE: rescue, optimization, stabilization, de-escalation), предлагающая фазовый подход к гемодинамическому контролю с последовательным включением в комплексное мониторирование гемодинамических нарушений с помощью эхокардиографии, дуплексного сканирования органного кровотока, постоянного исследования лактата крови и сатурации центрально-венозной крови, а также специфических волевических измерений, все-таки исходно базируются на измерении показателей кровяного давления [15–17].

Введены предпосылки индивидуализации представлений о приемлемых уровнях системного давления крови в разных группах пациентов, например, у пациентов с септическим шоком и исходной артериальной гипертензией рекомендуется поддерживать более высокие показатели артериального давления [18]. Обнаружено, что при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup> риск смерти от сердечно-сосудистой недостаточности повышается в несколько раз по сравнению с таковым при показателях в интервале от 75 до 60 мл/мин/м<sup>2</sup> [17, 19, 20]. Включение контроля СКФ в комплексный мониторинг эффективности терапии септического шока позволяет, кроме всего прочего, персонализировать оптимальные показатели гемодинамики в каждом конкретном случае [21, 22].

Цель исследования — определение взаимосвязи целевого среднего артериального давления с параметрами скорости клубочковой фильтрации при лечении тяжелообожженных пациентов с септическим шоком.

## Материал и методы

Выполнили одноцентровое скрининговое исследование у 328 пациентов с ожоговой травмой, проходивших лечение в отделе термических поражений НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского в 2011–2021 гг., включающее ретроспективный анализ историй болезни 277 пациентов за период 2011–2017 гг., проспективное исследование у 51 пациента в период 2018–2021 гг. Критериями включения служили: наличие септического шока (РАСХИ 2004, «SSC 2008» — в ретроспективной группе 2012–2016 гг. и РАСХИ 2016, «Сепсис 3» — в проспективной [1, 23–26]); данных гемодинамического мониторинга; показателей концентрации лактата; темпа диуреза; биохимического исследования суточной мочи; биомаркеров генерализации инфекционного процесса; сведений о проводимом лечении и его эффектах. Критериями исключения были возраст < 18 лет, отсутствие вышеперечисленных данных, наличие артериальной гипотензии при инфузионной терапии и применении катехоламинов на момент скрининга. В соответствии с заявленными критериями в исследование включили 158 пациентов (121 — в ретроспективной и 37 — в проспективной группах).

При этом ход анализа потребовал выделения подгруппы пациентов, исходно имевших артериальную гипертензию (подгруппа АртГипер). На момент включения в исследование они значительно отличались от остальных пациентов в группе без артериальной гипертензии как более возрастные (60,3 и 57,0 лет, соответственно).

Пациентов на проспективном этапе лечения в соответствии с данными гемодинамического мониторинга и результатами ретроспективного этапа исследования разделили на три подгруппы: с вазоплегическим типом нарушения гемодинамики ( $n=30$ ),

вазоплегически-гиповолемическим ( $n=4$ ) и с кардиомиопатическим типом ( $n=2$ ).

Подавляющее большинство больных, 151 (95,6%), пострадали от ожогов пламенем и имели ожоги на площади поверхности тела более 30%. У 7 (4,4%) имела место общая электротравма в сочетании с термическим поражением кожных покровов пламенем Вольтовой дуги. Термоингаляционную травму диагностировали у 38 (24,1%) пациентов. Общую тяжесть состояния больных при переводе в отделение реанимации оценивали с использованием шкалы степени тяжести и возможных прогнозов SAPS 3 [27, 28], прогноз летальности достигал уровня 73,55 ( $\pm 11,2$ )% в ретроспективной группе и 74,6 ( $\pm 5,8$ )% в проспективной (табл.).

Ввиду того, что материалы в группах накапливали и систематизировали в разные временные периоды, основываясь на различных руководствах по лечению сепсиса и при различных терапевтических целях, однородность групп не имела исследовательской ценности при сравнительном анализе. Тогда как результаты лечения оценивали по универсальным критериям на основании показателя летальности на фоне общности тяжести основной патологии.

В большинстве случаев, у 76,9% пациентов, источником септического шока выступала раневая инфекция. Пневмониогенный сепсис имел место в 23,1% случаях. Инфекционный характер осложнений определяли типичными клиническими признаками, характерными для системного ответа на воспаление. Дополнительно имели данные о существенном увеличении биомаркеров инфекционного процесса — увеличении концентрации прокальцитонина и С-реактивного белка (табл.).

Всем пациентам проводили комплексную интенсивную терапию, соответствующую актуальным на тот момент международным и отечественным рекомендациям профессиональных медицинских

### Общая характеристика пациентов и исходные критерии инфекционного процесса.

Показатели	Значения показателей в группах	
	Ретроспективная, $n=121$	Проспективная, $n=37$
Пол (м/ж), $n$	69/52	18/19
Возраст, лет	58 $\pm$ 15,7	51 $\pm$ 11,3
Индекс Франка, ед (min–max)	94 (83–188)	91 (76–179)
Повреждения кожи, мягких тканей, $n$	93	36
Повреждения органов грудной полости, $n$	28	1
ХСН, NYHA II–III, $n$ (%)	6 (4,9)	8 (21,6)
ХДН II–III степени, $n$ (%)	4 (3,3)	1 (2,7)
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	43 (35,5)	8 (21,6)
Инсулинозавис. сахарный диабет, $n$ (%)	16 (13,2)	3 (8,1)
Ожирение, $n$ (%)	13 (10,7)	8 (21,6)
Шкала SOFA (баллы)	8,5 $\pm$ 1,9	9,3 $\pm$ 0,7
Шкала SAPS 3, %	73,55 ( $\pm 11,2$ )	74,6 ( $\pm 5,8$ )
ЧСС, уд/мин	112,4 (94; 143), SD 17,5	116,5 (42; 139) SD 13,1
Т тела, °С	38,4 (35,4; 38,9) SD 2,3	38,6 (35,1; 39,4) SD 1,4
ПКТ, нг/мл	14,2 (2,4; 97,4) SD 17,1	13,2 (1,7; 43,2) SD 12,1
СРП, мг/л	256,5 (53,6; 413) SD 62,4	356,5 (43,2; 489) SD 41,4
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	17,2 (2,7; 49,6) SD 8,3	24,2 (3,2; 39,7) SD 6,4
Нейтрофилы, %	25,3 (13; 43) SD 8,3	23,6 (9,7; 42,8) SD 7,2

**Примечание.** ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХДН — хроническая дыхательная недостаточность; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; SAPS — Simplified Acute Physiology Score. ЧСС — частота сердечных сокращений; Т — температура; ПКТ — прокальцитонин; СРП — С-реактивный белок. Данные последних 6-и строк представили в виде  $M$  (min; max).

сообществ по лечению септического шока и коррекции органной дисфункции — искусственную вентиляцию легких, инфузионно-трансфузионную терапию, вазопрессорную поддержку, введение антикоагулянтов. Антимикробные препараты назначали в зависимости от исходных эпидемиологических данных эмпирически или целенаправленно при подтверждении инфекционного характера системного воспалительного ответа по данным положительных микробиологических исследований отделяемого из предполагаемого очага инфекции (тканевые биоптаты, отделяемое дыхательных путей, выявленная микрофлора в крови).

Проводили комплексный инвазивный мониторинг по технологии PiCCO (Pulsion Medical Systems, Мюнхен, Германия) — регистрировали следующие показатели: значения сердечного индекса (СИ), глобального конечно-диастолического объема (ГКДО); индекса внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ), а также данные общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС). Данные об изменениях гемодинамического профиля с фиксацией термодилуционных кривых обновляли каждые 8 часов на протяжении 72 часов лечения. Нарушения гемодинамики и методы ее коррекции интерпретировали в соответствии с методическими рекомендациями кафедры анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета [29].

Оценивали уровень сатурации центрально-венозной крови ( $ScvO_2$ ), концентрацию лактата и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) каждые 4 часа от момента подключения к монитору и первичной оценки типа нарушения кровообращения. Непрерывный контроль респираторной механики и газообмена осуществляли за счет возможностей аппарата искусственной вентиляции легких и модуля газоанализа мониторинговых комплексов. По показателям мониторингового комплекса фиксировали также параметры электрофизиологической деятельности сердца с анализом сердечного ритма и пульсоксиметрии. Биохимическое исследование суточной мочи (каждые 24 часа с момента подключения пациента к мониторинговому комплексу) проводили с целью определения азотистого баланса и контроля натрийуреза в связи с высоким риском развития гипернатриемии и гиперосмолярного синдрома у тяжелообожженных пациентов, а также для контроля гиперметаболизма. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали ретроспективно на основании данных измерения клиренса эндогенного креатинина с использованием результатов биохимического исследования суточной мочи по методу Реберга–Тареева [30, 31].

Вывод о стабилизации гемодинамики делали на основании достижения показателей среднего артериального давления (САД), достаточного для обеспечения скорости клубочковой фильтрации более 60 мл/мин/м<sup>2</sup>. Если данного показателя не удавалось

достичь к 12–24 часам наблюдения (вне зависимости от соответствующих показателей гемодинамики) больным начинали заместительную почечную терапию в режиме продленной вено-венозной гемо(диа)фильтрации (доза из расчета 20–35 мл/кг/час). Основные клиничко-лабораторные параметры в проспективной группе регистрировали в соотношении с этапами получения данных на ретроспективном этапе. В качестве основных критериев эффективности при сравнении терапевтических программ на ретроспективном и проспективном этапах избрали 28-дневную и госпитальную летальность.

Для регистрации полученных результатов использовали базу данных Microsoft Access. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, США). Характер распределения данных определяли на основании теста Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения для анализа и представления использовали показатели средних значений (Mean) с мерами изменчивости в виде стандартных отклонений (SD — standard deviation). Если распределение оказывалось отличным от нормального, использовали моду Md и 25–75-й перцентили. В соответствии с типом распределения данных для определения различий между независимыми группами использовали *t*-тест для независимых выборок, в качестве непараметрической альтернативы ему применяли *U*-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney *U* Test). При необходимости парных сравнений в пределах одной группы применяли *t*-критерий для зависимых выборок, с непараметрической альтернативой, при необходимости в виде критерия Вилкоксона для зависимых переменных (Wilcoxon Matched Pairs Test). При оценке статистической значимости различий и изменений в качестве порогового значения применяли значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

В ретроспективной группе больных включали в исследование в соответствии с принятыми на тот момент критериями диагностики септического шока, и все включенные в исследование имели исходно низкие показатели среднего артериального давления (в среднем, менее 60 мм рт. ст.). При этом отмечали удовлетворительные показатели производительности сердца со средними значениями индекса ударного объема более 50 мл/м<sup>2</sup> (сердечного индекса — до 4,1 л/мин/м<sup>2</sup>), концентрация лактата в артериальной крови составляла более 2 ммоль/л, средние показатели сатурации центрально-венозной крови не превышали 61,8%, а значения индекса глобального конечно-диастолического объема достигали 1000 мл/м<sup>2</sup>. Индекс внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ) составил более 12 мл/кг. На стартовом этапе у подавляющего большинства больных регистрировали резкое снижение показателей ин-

декса общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС), которые оказались значимо ниже показателя  $1000 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5} / \text{м}^2$ . Общий объем внутривенно введенной жидкости к этому моменту (за период в 60–120 минут от момента обнаружения артериальной гипотензии) составил 1105,6 (SD 210,4) мл. Средняя доза вазопрессорной поддержки норадреналином составила 0,19 мкг/кг/мин (SD 0,39). На ретроспективном этапе оценку почечной функции на основании скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по данным биохимического анализа суточной мочи через 24 часа от момента поступления больных в отделение реанимации. Восстановление темпа диуреза и удовлетворительные показатели СКФ отметили у 77 пациентов. В ходе линейного регрессионного анализа зависимости темпа диуреза и среднего артериального давления при достижении СКФ > 60 мл/мин/м<sup>2</sup> у пациентов ретроспективной группы выявили положительную корреляцию с коэффициентом  $R=0,81$ . Примечательно, что показатели среднего артериального давления, при котором отметили восстановление соответствующего СКФ, у больных с артериальной гипертензией (подгруппа АртГипер) были значимо выше 75,2 (SD 13,4) мм рт. ст. против 68,8 (SD 11,3) мм рт. ст. Более высоким оказался и темп диуреза (рис. 1). Значимых отличий в дозировках норадреналина не обнаружили.

К концу первых суток наблюдения у пациентов с удовлетворительными показателями СКФ отмечали нормализацию как волюметрических, так и динамических показателей центральной гемодинамики. Максимальное значение среднего артериального давления, при котором восстановилась удовлетворительная почечная функция, составило 87,9 мм рт. ст. Показатели же среднего артериального давления и общего сосудистого сопротивления оказались значимо выше по сравнению со стартовыми параметрами. Существенных различий параметров центральной гемодинамики (СИ, ИОПСС, ЦВД, ВУО, ИВГОК, ИВСВЛ) между пациентами с артериальной гипертензией и без нее в ретроспективной группе не выявили. Органная дисфункция у них разрешалась с практически полным восстановлением утраченных жизненно-важных функций на 5–7-й день наблюдения.

У остальных пациентов (44 (39,6%) человека) почечная функция не восстановилась к первым суткам наблюдения. В период от 24

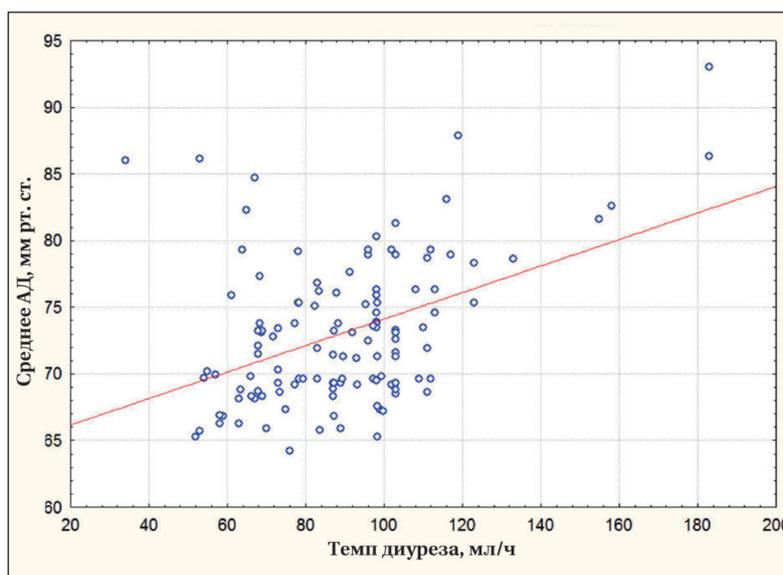


Рис. 1. Линейный регрессионный анализ зависимости темпа диуреза и САД при достижении СКФ > 60 мл/мин в общей когорте пациентов.

до 48 часов лечения им была начата почечная заместительная терапия (среднее время ее начала — 26,4 часа от момента диагностирования септического шока), в соответствии с принятым на тот момент в отделении регламентом. Всем больным проводили продленную веновенозную гемо(диа)фильтрацию (доза из расчета 20–35 мл/кг/час) с положительным клиническим эффектом у 36 пациентов, проявившимся относительной стабилизацией гемодинамических показателей и респираторного статуса в период от 48 до 72 часов лечения.

У 8 пациентов ретроспективной группы не удалось достичь показателей среднего артериального давления более 65 мм рт. ст. Артериальная гипоксемия у этих пациентов носила более выраженный характер со снижением индекса оксигенации до 142,32 (SD 12,05) мм рт. ст. Индекс глобального конечно-диастолического объема при этом не превышал 700 мл/м<sup>2</sup>, а ИВСВЛ — 10 мл/кг, вариабельность ударного объема достигала 23% (SD 3,9%). Все эти пациенты в течение первого часа пребывания в отделении получили инфузионную терапию в среднем объеме 1000 мл кристаллоидных растворов в связи с актуальными на тот момент принципами ранней целенаправленной терапии стабилизации гемодинамики. Последующие показатели сердечного индекса оставались крайне низкими, а индекс общего периферического сопротивления во всех случаях превышал показатель  $2000 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5} / \text{м}^2$ . Индекс сократимости левого желудочка не достигал 1000 мм рт. ст. Данные показатели являлись основанием для назначения таким больным добутамина в дозах от 2,5 до 11 мкг/кг/мин на фоне вазопрес-

сорной поддержки (норадреналин до 3 мкг/кг/мин). Несмотря на последующее статистически значимое увеличение сердечного индекса, уменьшение выраженности артериальной гипоксемии, снижение лактата (в том числе и на фоне проведения экстракорпоральной детоксикации), у этих больных отмечали рост ИВСВЛ до 14,7 (SD 0,24) мл/кг и повышение ЦВД до 15,68 (SD 1,6) мм рт. ст. В динамике наблюдения сохранялся низкий глобальный конечно-диастолический объем, высокая вариабельность ударного объема, отмечали существенный рост индекса общего периферического сопротивления сосудов. При этом статистически значимого прироста артериального давления не регистрировали. Содержание лактата оставались высоким. Все больные, имевшие подобные особенности гемодинамического профиля, умерли. Средние показатели СКФ у этих пациентов не превышали 4,3 (SD 16,8) мл/мин/м<sup>2</sup>.

Всего в ретроспективной группе к 28-му дню лечения умер 41 (33,9%), пациент общая госпитальная летальность составила 42,1%. Показатели среднего артериального давления у выживших пациентов оказались значимо выше, чем у умерших больных (75,2 (SD 4,8) мм рт. ст. против 68,01 (SD 7,3) мм рт. ст. при  $p < 0,001$ ).

У пациентов на проспективном этапе лечения наиболее часто наблюдали вазоплегический тип нарушения гемодинамики ( $n=30$ ). Основной терапевтической стратегии у таких больных являлось назначение норадреналина в средних дозировках 0,12 (SD 0,36) мкг/кг/мин, оказавшихся незначимо ниже средних дозировок норадреналина у пациентов ретроспективной группы с вазоплегическим типом кровообращения. Инфузионную терапию в рамках программы раннего целенаправленного лечения септического шока не проводили ввиду удовлетворительных волнометрических показателей преднагрузки.

У четырех больных наблюдали вазоплегически-гиповолемические нарушения. Все эти пациенты в ходе теста увеличения преднагрузки с пассивным подъемом нижних конечностей (passive leg raising test) имели прирост ударного объема более 15% и положительно ответили на проведение инфузионной терапии. При этом общий объем инфузионной терапии за первые 24 часа наблюдения у пациентов на проспективном этапе оказался значимо ниже, чем в ретроспективной группе (1605,8 мл и 2046,9 мл, соответственно, при  $p=0,027$ ) (рис. 2).

Двое пациентов, включенных в исследование на проспективном этапе, имели гемодинамический профиль, соответствующий кардиомиопатическому типу. Они исходно отличались

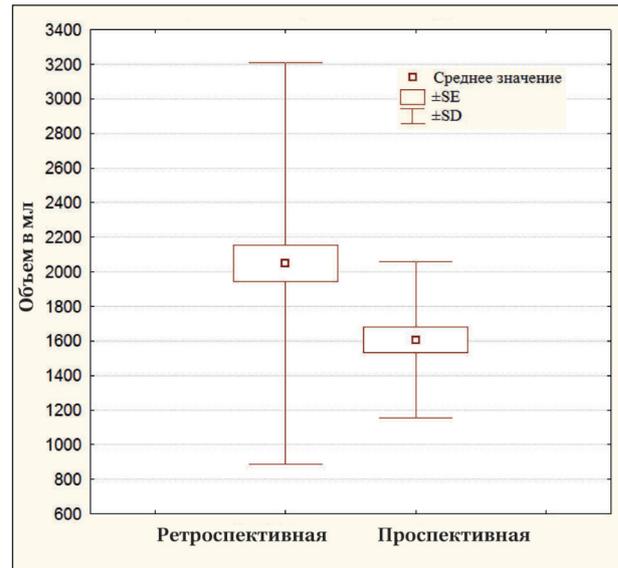


Рис. 2. Сравнение объемов инфузионной терапии за первые 24 часа лечения в ретроспективной и проспективной группах.

наличием артериальной гипертензии (подгруппа АртГипер) и атеросклеротическим поражением сосудов почек, сердца, головного мозга.

У одной пациентки в ходе динамического наблюдения выявили развитие артериального тромбоза в бассейне верхнебрыжеечной артерии, разрешенного в ходе эндоваскулярного вмешательства. Течение септического шока у данных пациентов имело рефрактерный характер, они не ответили приростом производительности сердца в ходе теста с пассивным подъемом нижних конечностей. В качестве дополнительных средств коррекции гемодинамики к стандартным дозам норадреналина и добутамина эти пациенты получали инфузию гидрокортизона до 200 мг в сутки.

У всех пациентов в ходе проспективного этапа исследования каждые 4 часа наблюдения определяли скорость клубочковой фильтрации. К 12 часам исследования удовлетворительных показателей СКФ удалось добиться у 22 (59,5%) пациентов. При этом в зависимости от типа гемодинамики использовали различные терапевтические стратегии до достижения удовлетворительных показателей среднего артериального давления. САД повышали с учетом полученных на ретроспективном этапе данных. Среднее значение САД у больных без артериальной гипертензии оказалось 80,7 (SD 10,4) мм рт. ст., у больных с исходной артериальной гипертензией (подгруппа АртГипер) — 82,4 (SD 9,7) мм рт. ст. (различия статистически не значимые  $p \geq 0,05$ ). У одного пациента из подгруппы АртГипер нормализации СКФ удалось добиться при САД 101 мм рт.ст. При этом у пациентов из подгруппы АртГипер оказались

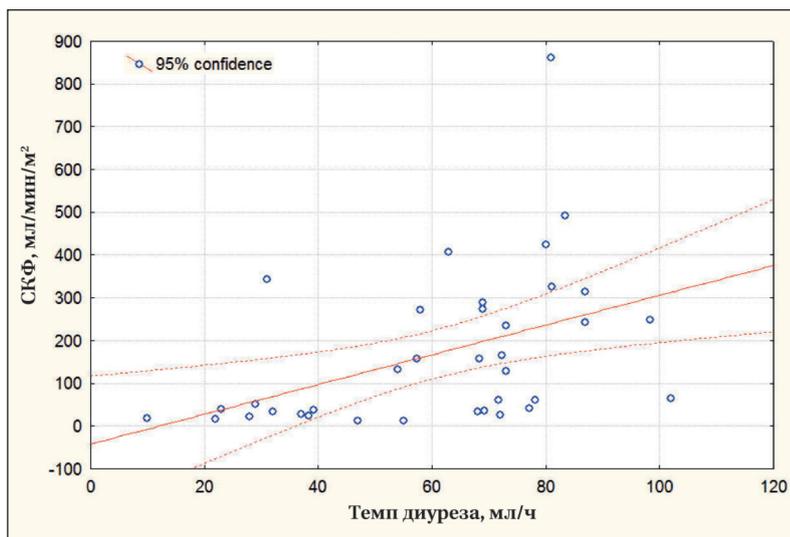


Рис. 3. Коэффициент парной корреляции между показателями СКФ и темпа диуреза у пациентов на проспективном этапе лечения.

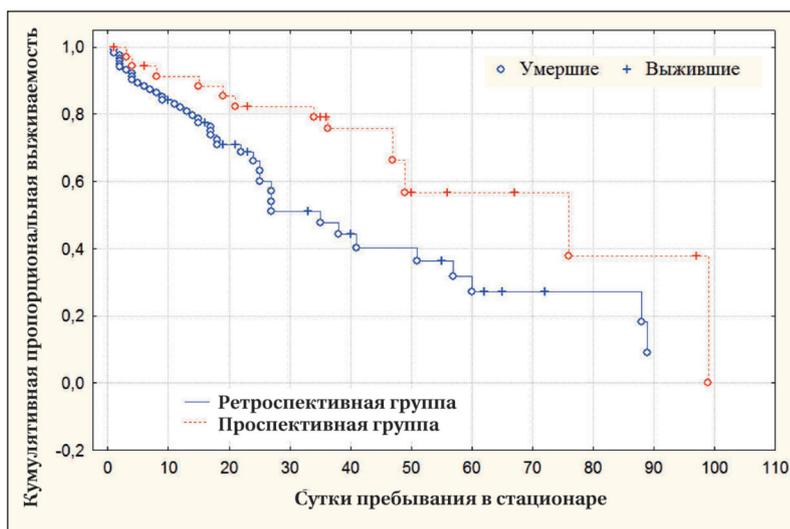


Рис. 4. Кумулятивная пропорциональная выживаемость пациентов по Каплану–Майеру у пациентов в ретроспективной и проспективной группах.

значимо более высокие показатели индекса общего периферического сопротивления сосудов, а вот индекс внесосудистой воды в легких оказался меньше. С учетом данных ретроспективного этапа дальнейшее повышение среднего артериального давления не имело клинической перспективы в отношении восстановления адекватной почечной функции. При этом, как и у пациентов ретроспективной группы, отмечали наличие слабой положительной корреляции между показателями темпа диуреза и скорости клубочковой фильтрации (рис. 3).

В согласии с планом исследования, у пациентов с удовлетворительными показателями гемодинамики и темпа диуреза без нормализации СКФ, начинали почечную заместительную

терапию ( $n=15$  (40,5%)), в среднем через 12,4 (SD 0,4) часа, что оказалось значимо раньше, чем у пациентов ретроспективной группы. К 72 часам наблюдения положительные клинические эффекты наблюдали у 9 больных, у 6 пациентов (в том числе у 2 с кардиомиопатическим гемодинамическим профилем) течение шока было рефрактерным. Эти пациенты погибли, определив 28-дневную летальность у больных на проспективном этапе в 16,2%, что практически в два раза ниже по сравнению с ретроспективным этапом (33,9%). Госпитальная летальность у пациентов на проспективном этапе оказалась также значимо ниже, всего умерло 11 больных (29,7% vs. 42,1%) (рис. 4).

## Обсуждение

В течение последних десятилетий в качестве типичного гемодинамического профиля пациентов с септическим шоком рассматривали вариант его течения с относительной гиповолемией и снижением производительности сердца вследствие недостаточности преднагрузки из-за дистрибуции жидкости в экстравасальное пространство [32–34]. Однако большинство пациентов в исследовании имели признаки гипердинамической реакции сердечно-сосудистой системы в сочетании с резким снижением показателей общего периферического сопротивления сосудов при удовлетворительных значениях преднагрузки.

По мнению отечественных экспертов В. В. Кузькова и М. Ю. Кирова, данный гемодинамический профиль соответствует наиболее типичному варианту течения септического шока [35]. Подобная ситуация, скорее всего, связана с проведением агрессивной инфузионной терапии на всех этапах лечения ожоговой болезни. Она отражает общие представления о патогенетическом лечении ожоговой травмы, особенно на ранних стадиях. Положительный жидкостный баланс — одна из типичных особенностей интенсивной терапии больных с ожогами в этот период [13]. По всей видимости, именно проведение инфузионной терапии в рамках программы раннего целенаправленного лечения септического шока предопределило

более тяжелое клиническое течение пациентов в ретроспективной группе. Этим пациентам не проводили первичную оценку волемического статуса и пробы с повышением преднагрузки, хотя практически у всех отмечали признаки усиления глобальной проницаемости сосудов. На последующих этапах гемодинамического мониторинга закономерно отмечали рост внесудистой воды в легких и усугубление артериальной гипоксемии. Особенно ярко данные изменения проявились у тех пациентов ретроспективной группы, у которых тип кровообращения мог быть определен как кардиомиопатический-гиподинамический из-за признаков миокардиальной дисфункции с тотальным снижением производительности сердца и ростом общего периферического сопротивления вследствие использования вазопрессоров. На проспективном этапе подобных пациентов классифицировали как не ответивших на пробу с преднагрузкой. При этом у этих пациентов отмечали значимое снижение индекса сократимости левого желудочка (менее 1000 мм рт. ст.), которое расценивали как проявление ассоциированной с сепсисом миокардиальной депрессии, а некоторой стабилизации их состояния достигали при назначении добутамина [36]. Нордреналин во всех случаях использовали как основной вазопрессорный агент. Дозы у большинства больных не превышали 0,5 мкг/кг/мин. Длительность применения нордреналина у пациентов на обоих этапах исследования в среднем составила 2,8 (SD 0,04) дня.

После стабилизации гемодинамики у пациентов с септическим шоком скорость клубочковой фильтрации восстанавливалась при значениях САД, колеблющихся в широком диапазоне от 65 до 101 мм рт. ст. В ходе проспективного этапа исследования подтвердили, что повышение САД более 75 мм рт. ст. может обладать нефропротективными эффектами у пациентов и без исходной артериальной гипертензии. Примечательно, что повышение САД не сопровождалось негативными эффектами нордреналина. В ходе ретроспективного анализа данных отметили, что отсутствие восстановления адекватной почечной функции в первые 24 часа на фоне удовлетворительных показателей гемодинамики не приводило к разрешению почечной недостаточности и в последующие двое суток наблюдения, вне зависимости от повышения артериального давления до пороговых значений. При этом восстановление адекватной почечной функции имело место при значимо более высоких показателях САД. У выживших пациентов показатели среднего артериального давления оказались значимо больше, чем у умерших.

Тяжелообожженные пациенты с исходной артериальной гипертензией в обеих группах восстанавливали адекватные показатели скорости клубочковой фильтрации при уровнях среднего артериального давления значимо более высоких, чем у пациентов с нормальными показателями артериального давления в анамнезе. Существенным явилось обнаружение части больных, тип гемодинамики у которых соответствовал нарушениям с признаками миокардиальной дисфункции. Несмотря на выявленные признаки гиповолемии, данные пациенты негативно отвечали на тест с повышением преднагрузки, а при назначении вазопрессоров — реагировали выраженным повышением индекса общего периферического сопротивления сосудов с еще большим снижением производительности сердца. Восстановления адекватной почечной функции в такой ситуации добиться не удалось. Проведение инфузионной терапии в рамках раннего целенаправленного лечения септического шока без предварительного анализа нарушений гемодинамики в ретроспективной группе приводило к значимому ухудшению состояния пациентов. К сожалению, все пациенты с подобным типом кровообращения погибли, несмотря на дифференцированную терапию выявленных нарушений. По всей видимости, данную реакцию гемодинамики при септическом шоке спровоцировало выраженное атеросклеротическое поражение сосудов.

Закономерности гемодинамических нарушений, выявленные у пациентов в ходе ретроспективного анализа данных, и дифференциация принципов контроля и лечения на проспективном этапе позволили в более ранние сроки определять необходимость проведения заместительной почечной терапии, что совместно с поддержанием оптимального среднего артериального давления определило улучшение результатов лечения.

## Заключение

Тяжелообожженные пациенты при развитии септического шока нуждаются в дифференциальном подходе к поддержанию уровня среднего артериального давления с целью обеспечения адекватной перфузии органов и тканей.

Показатель скорости клубочковой фильтрации, регистрируемой по результатам прямой пробы Реберга–Тареева, может служить метаболическим маркером достаточности почечного кровотока.

С целью определения вида терапевтического воздействия, оптимально компенсирующего гемодинамические нарушения при септическом шоке у больных с термической травмой, малоинвазивный мониторинг гемодина-

мики на основании анализа транспульмональной термодилуции может являться методом выбора.

Раннее начало заместительной почечной терапии у больных, не восстановивших адекватную (по показателям уровня скорости клубочковой фильтрации) почечную функцию в течение 24 часов, способствует выживанию пациентов данной группы. Темп диуреза изолированно не всегда является достаточно адекватным маркером почечной перфузии у тяжелообожженных пациентов с септическим шоком.

## Литература

- Rudnov V. A., Kulabukhov V. V. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13 (4). DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11. [Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anestheziologii i Reanimatologii*. 2016; 13 (4). (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11].
- 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.
- Sanfilippo F., 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.
- Landesberg G., Gilon D., Meroz Y., Georgieva M., Levin P.D., Goodman S., Avidan A., Beeri R., Weissman C., Jaffe A.S., Sprung C.L. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012; 33(7): 895–903. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr351. PMID: 21911341.
- Brown S.M., Pittman J.E., Hirshberg E.L., Jones J.P., Lanspa M.J., Kuttler K.G., Litwin S.E., Grissom C.K. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit Ultrasound J*. 2012; 4(1): 8. DOI: 10.1186/2036-7902-4-8. PMID: 22870900.
- Pieske B., Wachter R. Impact of diabetes and hypertension on the heart. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23 (4): 340–349. DOI: 10.1097/HCO.0b013e3283031ab3. PMID: 18520718.
- Russo C., Jin Z., Homma S., Rundek T., Elkind M.S.V., Sacco R.L., Di Tullio M.R. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(12): 1368–1374. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.042. PMID: 21414533.
- Сайлауова Р., Садыкова Д., Адильбекова Б. Измерение скорости клубочковой фильтрации при артериальной гипертензии как показатель увеличения кардиоваскулярного риска. *Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление*. 2019; 4: 47–50. [Sailauova R., Sadykova D., Adilbekova B. Measurement of glomerular filtration rate in arterial hypertension as an indicator of increased cardiovascular risk. *Valeology: Health, Illness, Recovery/Valeologiya: Zdorovie, Bolezn, Vyzdorovlenie*. 2019; 4: 47–50. (in Russ.).]
- Prowle J.R., Kirwan C.J., Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10 (1): 37–47. DOI: 10.1038/nrneph.2013.232. PMID: 24217464.
- Alvarado Sanchez J.I., Caicedo Ruiz J.D., Diaztagle Fernandez J.J., Zuñiga W.F.A., Ospina-Tascón G.A., Martínez L.E.C. Predictors of fluid responsiveness in critically ill patients mechanically ventilated at low tidal volumes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2021; 11 (1): 28. DOI: 10.1186/s13613-021-00817-5. PMID: 33555488.
- Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N., Schoonheydt K., Dits H., Huber W., Malbrain M.L. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care*. 2012; 2. (Suppl 1) Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten): S1. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S1. PMID: 22873410.
- Шлык И.В., Полушин Ю.С., Крылов К.М., Пивоварова Л.П., Ильина В.А. Ожоговый сепсис: особенности развития и ранней диагностики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009; 6 (5): 16–24. eLIBRARY ID: 13758882. [Shlyk I. V., Polushin Yu. S., Krylov K.M., Pivovarova L.P., Ilyina V.A. Sepsis post burn: features of development and early diagnosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anestheziologii i Reanimatologii*. 2009; 6 (5): 16–24. (in Russ.). eLIBRARY ID: 13758882].
- Алексеев А.А., Ушакова Т.А. Ожоговый шок: проблемы остаются. Сб. науч. тр. IV съезда комбустиологов России. 14–16 октября 2013 г. М.; 2013: 40. [Alekseev A.A., Ushakova T.A. Burn shock: problems remain. Coll. Scientif. Papers. IV Congress of kombustiolologists of Russia. 14–16 October, 2013. M.; 2013: 40. (in Russ.).]
- Vazina I.R., Bugrov S.N. Основные причины смерти обожженных в восьмидесятые и девяностые годы двадцатого века. Актуальные проблемы термической травмы. Маг-лы междунар. конф. 2002; т. 70. [Vazina I.R., Bugrov S.N. The leading causes of death after burn injury in the eighties and nineties of the twentieth century. Actual problems of thermal injury. Mater. international conf. 2002; vol. 70. (in Russ.).]
- Hoste E. A., Maitland K., Brudney C.S., Mehta R., Vincent J.-L., Yates D., Kellum J.A., Mythen M.G., Shaw A. D. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014; 113 (5): 740–747. DOI: 10.1093/bja/aeu300. PMID: 25204700.
- Malbrain M.L.N.G., Van Regenmortel N., Saugel B., De Tavernier B., Van Gaal P.J., Joannes-Boyau O., Teboul J.-L., Rice T.W., Mythen M., Monnet X. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018; 8 (1): 66. DOI: 10.1186/s13613-018-0402-x. PMID: 29789983.
- Chapalain X., Gargadennec T., Huet O. Fluid balance during septic shock: it's time to optimize. In Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Ed. J.-L.Vincent. 2017: 55–67. Springer.
- Cecconi M., De Backer D., Antonelli M., Beale R., Bakker J., Hofer C., Jaeschke R., Mebazaa A., Pinsky M.R., Teboul J.L., Vincent J.-L., Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (12): 1795–1815. DOI: 10.1007/s00134-014-3525-z. PMID: 25392034.
- Правкина Е.А. К проблеме определения функции почек у пациентов с гипертонической болезнью (литературный обзор). Медицина и образование в Сибири. 2014; 6: 31. eLIBRARY ID: 22955494. [Pravkina E. A. The problem of function definition of kidney at patients with the idiopathic hypertension (literary review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014; 6: 31. (in Russ.) eLIBRARY ID: 22955494].
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., Woodward M., Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., Gansevoort R.T. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9731): 2073–2081. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5. PMID: 20483451.
- 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., Garcia M.I.M., 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.
- Thooft A., Favory R., Salgado D.R., Taccone ES., Donadello K., De Backer D., Vincent J.-L. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care*. 2011; 15 (5): R222. DOI: 10.1186/cc10462. PMID: 21936903.
- Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., Bion J., Parker M.M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D.C., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J.-F., Gerlach H., Harvey M., Marini J.J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B.T., Townsend S., Vender J.S., Zimmerman J.L., Vincent J.-L. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008. 34(1): 17–60. DOI: 10.1007/s00134-007-0934-2. PMID: 18058085.
- Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S., Beale R.J., Vincent J.-L., Moreno R., Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (2): 165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.-D., Cooper Smith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones

- A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.-L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45 (3): 486–552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255.
26. Савельев В.С., Федоров В.Д., Воробьев А.И., Гостищев В.К., Гельфанд Б.Р., Ерюхин И.А., Ефименко Н.А., Затевахин И.И., Руднов В.А., Звягин А.А., Проценко Д.Н., Мишнев О.Д., Светухин А.М., Сидоренко С.В., Шляпников С.А., Яковлев С.В. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. Под ред. Савельева В. С., Гельфанда Б. Р. М.: Литтерра; 2006: 176. [Saveliev V.S., Fedorov V.D., Vorobyev A.I., Gostishev V.K., Gelfand B.R., Yeryukhin I.A., Efimenko N.A., Zatevakhin I.I., Rudnov V.A., Zvyagin A.A., Protsenko D.N., Mishnev O.D., Svetukhin A.M., Sidorenko S.V., Shlyapnikov S.A., Yakovlev S.V. Sepsis at the beginning of the XXI century. Classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Pathoanatomic diagnostics: a practical guide. Ed. Saveliev V. S., Gelfand B. R. M.: Litterra; 2006: 176. (in Russ.)].
  27. Metnitz P.G.H., Moreno R.P., Almeida, E. Jordan B., Bauer P., Campos R.A., Iapichino G., Edbrooke D., Capuzzo M., Le Gall J.-R., SAPS 3 Investigators. SAPS 3 — from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (10): 1336–1344. DOI: 10.1007/s00134-005-2762-6. PMID: 16132893.
  28. Moreno R.P., Metnitz P.G.H., Almeida, E. Jordan B., Bauer P., Campos R.A., Iapichino G., Edbrooke D., Capuzzo M., Le Gall J.-R., SAPS 3 Investigators. SAPS 3 — from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005; 31(10): 1345–1355. DOI:10.1007/s00134-005-2763-5. PMID: 16132892.
  29. Киров М.Ю. Транспульмональная термодилуция и волюметрический мониторинг в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии: метод. реком. М. Ю. Киров. Архангельск. 2004: 1–24. [Kirov M.Yu. Transpulmonary thermodilution and volumetric monitoring in the department of anesthesiology, resuscitation and intensive care: method. recom. M. Yu. Kirov. Arkhangelsk. 2004: 1–24. (in Russ.)].
  30. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Сухарева О.Ю., Видулова О.К., Мартынов С. А., Тарасов Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. Москва. Российская ассоциация эндокринологов. 2014. [Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.Ya., Sukhareva O.Yu., Vikulova O.K., Martynov S.A., Tarasov E.V. National clinical guidelines for the diagnosis, screening, prevention and treatment of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. Moscow. Russian Association of Endocrinologists. 2014. (in Russ.)].
  31. Переверзьева Е.В., Гулько А.Ю., Вабищевич Ю.Э., Осайн В.М., Переверзев В.А. Сопоставление показателей скорости клубочковой фильтрации, определенных разными методами, у мужчин призывного возраста с артериальной гипертензией. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016; 15 (1). [Pereverzeva E.V., Gulko A.Yu., Vabishevich Yu.E., Osain V.M., Pereverzev V.A. Comparison of glomerular filtration rate indicators measured using different methods in men of military age with arterial hypertension. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy/Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii.* 2016; 15 (1). (in Russ.)].
  32. Sanfilippo F., Huang S., Messina A., Franchi F., Oliveri F., Vieillard-Baron A., Cecconi M., Astuto M. Systolic dysfunction as evaluated by tissue Doppler imaging echocardiography and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2021; 62: 256–264. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.12.026. PMID: 33461118.
  33. Brengelmann G.L. Venous return and the physical connection between distribution of segmental pressures and volumes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 317 (5): H939–H953. DOI: 10.1152/ajpheart.00381.2019. PMID: 31518160.
  34. Marik P.E., Linde-Zwirble W.T., Bittner E.A., Sahatjian J., Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (5): 625–632. DOI: 10.1007/s00134-016-4675-y. PMID: 28130687.
  35. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск. Правда Севера. 2008. [Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology. Arkhangelsk. Pravda Severa. 2008. (in Russ.)].
  36. Malbrain M.L.N.G., De Potter T.J.R., Dits H., Reuter D.A. Global and right ventricular end-diastolic volumes correlate better with preload after correction for ejection fraction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54 (5): 622–631. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.02202.x. PMID: 20085545.

Поступила 11.03.2022

Принята в печать 09.12.2022