

*В печать
Воп, 8.09.2016*



На правах рукописи

АВДЕЙКИН

Сергей Николаевич

**Интенсивное лечение внебольничных пневмоний, осложненных острым
респираторным дистресс-синдромом**

14.01.20 –Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательском институте общей реаниматологии имени В. А. Неговского».

Научный руководитель:

Карпун Николай Александрович, доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Еременко Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии II;

Кичин Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное казенное учреждение «Главный клинический военный госпиталь федеральной службы безопасности Российской Федерации», начальник госпиталя главный внештатный анестезиолог-реаниматолог ВМУ ФСБ России.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 001.051.01, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского», адрес: 107031, Россия, г. Москва, Петровка ул., д. 25, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского», адрес сайта www.niiootamn.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Решетняк Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема эффективного лечения тяжелых форм пневмонии является одной из наиболее актуальных в современной реаниматологии [Голубев А. М. и др., 2012; Кузовлев А. Н. и др., 2013; Мороз В. В. и др., 2012]. Несмотря на внедрение новых антибактериальных препаратов и совершенных методов интенсивного лечения, летальность от внебольничной пневмонии остается высокой [Синопальников А. И. и др., 2010; Чучалин А. Г. и др., 2006; Hoyert D. L. et al., 2013]. В последнее время активно обсуждают патогенетическую роль кардиальных осложнений в неблагоприятных исходах тяжелой внебольничной пневмонии [Corrales-Medina V.F. et al., 2012, 2013; Griffin A.T. et al., 2013; Viasus D. et al., 2013]. Традиционно при расстройствах кровообращения у больных внебольничной пневмонией рекомендуют активные инфузии плазмозамещающих сред и назначение вазопрессоров [Авдеев С. Н., 2004; Синопальников А. И. и др. 2010]. Вместе с тем, гипергидратация может ухудшить состояние больных [Cordemans C. et al., 2012; Durairaj L. et al., 2008], особенно при развитии острого респираторного дистресс-синдрома, а использование норадреналина и/или адреналина [Авдеев С. Н., 2004; Садчиков Д. В., Зеулина Е. Е., 2014] часто не приводит к стабилизации гемодинамики. В связи с этим, необходимы углубленное изучение особенностей центральной гемодинамики и патофизиологическое обоснование оптимальных мер интенсивного лечения в рассматриваемой клинической ситуации.

Патогенез нарушений кровообращения у больных тяжелой внебольничной пневмонией сложен и изучен не в полной мере [Cangemi R. et al., 2015; Morganroth J. et al., 2005]. Целенаправленные исследования, посвященные особенностям гемодинамики при внебольничной пневмонии, крайне немногочисленны, а результаты их неоднозначны [Садчиков Д. В., Зеулина Е. Е., 2014]. Особенно выраженными становятся нарушения кровообращения при развитии респираторного дистресс-синдрома [Legras A. et al., 2015; Ryan D. et al., 2014; Weis J.M., et al., 2013]. Вместе с тем, не установлены типичные для больных внебольничной пневмонией, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, нарушения функции сердца и изменения центральной гемодинамики, которые являются предикторами летального исхода и требуют интенсивной коррекции.

Наряду с инвазивным мониторингом центральной гемодинамики [Кузьков В. В., Киров М. Ю., 2015], ценную информацию в этом аспекте может обеспечить изучение натрийуретического пептида В-типа, уровень которого в крови характеризует степень напряжения миокарда [Козлов И. А. и др., 2010, 2012; Мороз В. В. и др., 2010]. В единичных публикациях отмечают, что повышенное содержание в крови натрийуретического пептида В-типа может быть характерно для больных внебольничной пневмонией [Chang C. L., et al., 2013; Yildirim B., et al., 2015], однако клиническая значимость прироста биомаркера остается неясной.

Изложенное определяет научно-практическую актуальность темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом, путем разработки и внедрения патогенетически обоснованных мер коррекции нарушений центральной гемодинамики.

Задачи исследования

1. Изучить частоту острого респираторного дистресс-синдрома и особенности центральной гемодинамики у больных тяжелой внебольничной пневмонией, нуждающихся в искусственной вентиляции легких.

2. Выявить ранние гемодинамические и клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного исхода тяжелой внебольничной пневмонии.

3. Исследовать содержание N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа у больных тяжелой внебольничной пневмонией.

4. Обосновать тактику инфузий, основанную на поддержании нормального уровня глобального конечно-диастолического объема сердца, и изучить целесообразность раннего назначения добутамина для коррекции центральной гемодинамики у больных тяжелой внебольничной пневмонией.

5. Обосновать, разработать и оценить клиническую эффективность разработанного алгоритма оптимизации уровня волемии и показателей центральной гемодинамики у больных тяжелой внебольничной пневмонией, нуждающихся в искусственной вентиляции легких.

Научная новизна

1. Установлено, что у больных тяжелой внебольничной пневмонией, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в 23% наблюдений при поступлении в отделение реаниматологии регистрируются признаки острого респираторного дистресс-синдрома по классификации НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского в сочетании с нарушением систолической и общей насосной функции сердца на фоне нормального центрального венозного давления.

2. Доказано, что в первые сутки интенсивного лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией наиболее значимыми предикторами летального исхода являются снижение сердечного индекса и индекса мощности сердца, в сочетании с нормальным или умеренно повышенным центральным венозным давлением, а также оценка по шкале CURB-65 > 3 баллов, причем неблагоприятная предикторная значимость указанных показателей сохраняется вплоть до пятых суток наблюдения.

3. Продемонстрировано, что у больных тяжелой внебольничной пневмонией резко повышено содержание в крови кардиального пептида NT-proBNP (N-терминальный отрезок предшественника натрийуретического пептида В-типа), причем уровень биомаркера, отражающего напряжение миокарда, прямо коррелирует с систолическим давлением в легочной артерии и не коррелирует с фракцией изгнания левого желудочка.

4. Научно обоснована целесообразность раннего назначения добутамина, обладающего стимулирующим действием на $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторы, для профилактики дестабилизации кровообращения у больных тяжелой внебольничной пневмонией, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, а также доказано, что при проведении инфузионной терапии у рассматриваемой категории больных следует ориентироваться на значения индекса глобального конечно-диастолического объема.

Практическое значение

Разработанный и внедренный в практику алгоритм оптимизации гемодинамики, направленный на ограничение объема инфузий за счет поддержания нормального индекса глобального конечно-диастолического объема и патогенетически обоснованное улучшение сократительной функции сердца с помощью раннего назначения добутамина, обеспечил у больных тяжелой внебольничной пневмонией эффективную коррекцию признаков острого респираторного дистресс-синдрома, уменьшение продолжительности искусственной вентиляции легких на 9,6 суток ($p < 0,05$), укорочения пребывания больных в отделении реаниматологии на 11,9 суток ($p < 0,05$) и снижение 28-суточной летальности на 19,9% ($p < 0,05$).

Установлены значения гемодинамических и клинико-лабораторных показателей, позволяющие в ранние сроки после поступления выделить больных внебольничной пневмонией с высоким риском летального исхода, нуждающихся в оптимизированном интенсивном лечении. Выявлены значения сердечного индекса и индекса мощности сердца, обеспечивающие прогнозирование риска летального исхода с большими чувствительностью и специфичностью, чем мультипараметрические шкалы CURB-65, APACHE II и SOFA.

Обоснована целесообразность оценки степени напряжения миокарда и эффективности интенсивного лечения тяжелой внебольничной пневмонии по динамике содержания в крови кардиального пептида NT-proBNP. Установлено, что отсутствие снижения уровня NT-proBNP характерно для неблагоприятного исхода заболевания.

Доказано, что при проведении инфузий у больных тяжелой внебольничной пневмонией не следует ориентироваться на уровень центрального венозного давления, а необходимо поддерживать нормальный индекс глобального конечно-диастолического объема, используя для улучшения сократительной и насосной функции сердца добутамин.

Методология и методы исследования

В работе использовались методики проспективного и ретроспективного сравнительного анализа. В соответствии с принципами доказательной медицины в проспективных исследованиях использовалась рандомизация слепым методом. Выявление группы риска развития неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии выполнялось с использованием логистической регрессии и ROC-анализа (методика построения графика «receiver operating characteristic»). В работе применялись клинические, лабораторные,

инструментальные, аналитические и статистические методы исследования. Среди последних использовались методики непараметрической и параметрической статистики в зависимости от характера распределения данных в массивах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных тяжелой внебольничной пневмонией, нуждающихся в искусственной вентиляции легких при поступлении в отделение реаниматологии, в 23% наблюдений регистрируются признаки тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома по классификации НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (снижение PaO_2/FiO_2 до 187 ± 19 мм рт. ст. и повышение индекса внесосудистой воды легких до $12,4 \pm 2$ мл/кг) в сочетании со снижением сердечного индекса, уменьшением индекса мощности сердца и глобальной фракции изгнания сердца на фоне нормального центрального венозного давления.

2. В первые сутки интенсивного лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией наиболее значимыми предикторами летального исхода являются: сердечный индекс менее $2,3$ л/мин/м² (чувствительность 79%, специфичность 85%), индекс мощности сердца ниже $0,38$ Вт/м² (чувствительность 70%, специфичность 85%), уровень центрального венозного давления 5 и более мм рт. ст. (чувствительность 81%, специфичность 62%), оценка по шкале CURB-65 > 3 баллов (чувствительность 60%, специфичность 79%). Больные группы риска нуждаются в оптимизированном интенсивном лечении.

3. Для 75% больных тяжелой внебольничной пневмонией (ВП) характерно повышение содержания в крови кардиального пептида NT-proBNP до 1380 (649; 8501) пг/мл. При тяжелой внебольничной пневмонии уровень NT-proBNP в крови не коррелирует ($p > 0,05$) с фракцией изгнания левого желудочка и прямо коррелирует с систолическим давлением в легочной артерии ($r = 0,64-0,68$; $p < 0,05$), что свидетельствует о перенапряжении миокарда правого желудочка.

4. Учитывая неинформативность оценки центрального венозного давления как показателя волемии у больных тяжелой внебольничной пневмонией, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом, объем инфузий следует определять, исходя из значений индекса глобального конечно-диастолического объема. Для профилактики дестабилизации кровообращения целесообразно раннее назначение добутамина, стимулирующего β_1 - и β_2 -адренорецепторы и благоприятно влияющего на гемодинамику малого круга.

5. Разработанный и внедренный в практику алгоритм оптимизации гемодинамики, направленный на ограничение объема инфузий, и патогенетически обоснованное назначение добутамина у больных тяжелой внебольничной пневмонией обеспечивает эффективную коррекцию признаков острого респираторного дистресс-синдрома, укорочение длительности искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении реаниматологии, а также снижение 28-суточной летальности на 19,9%.

Реализация результатов исследования

Результаты выполненной работы утверждены Ученым советом ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского», внедрены в практическую деятельность отделений реаниматологии городских клинических больниц № 68 и им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Апробация работы

Работа выполнена в соответствии с планом НИР в ФГБНУ «НИИОР». Тема диссертации утверждена на заседании Учёного совета ФГБНУ «НИИОР» от 06 мая 2014 г., Протокол № 6.

Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях:

- XV Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (г. Москва, 18–19.11.2013);
- XXI Всероссийский национальный конгресс «Человек и лекарство» (г. Москва, 07–11.04. 2014);
- XVI Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (г. Москва, 27.11.2014);
- Всероссийская конференция с международным участием «VI Беломорский симпозиум» (г. Архангельск, 25–25.06.2015);
- XVII Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (г. Москва, 19–20.11.2015);
- I Московский городской съезд анестезиологов и реаниматологов «Междисциплинарный подход в анестезиологии и реаниматологии» (г. Москва, 19–20.05.2016);
- Заседание Ученого совета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А.Неговского» (г. Москва, 21.06.2016).

Материалы проведенных исследований представлены в 9 научных работах, в том числе, в 4 статьях, опубликованных в журналах, входящих в «Перечень ВАК российских рецензируемых научных журналов», в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций.

Личный вклад автора в исследование

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы. Ему принадлежит инициатива исследования по дальнейшему совершенствованию лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией. Все больные, вошедшие в исследование, находились на лечении в отделении реаниматологии, которым заведует автор и курировались им. Автором разработан и внедрён алгоритм оптимизации уровня волемии и показателей центральной гемодинамики у больных тяжелой внебольничной пневмонией, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, который способствовал снижению летальности, укорочению длительности искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении реаниматологии. Сбор первичной информации осуществлен автором

на 100%, проспективные исследования на 90%. Анализ, обобщение результатов исследования и написание диссертации произведены лично автором на 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста и состоит из введения и 7 глав: обзора литературы; главы, посвященной описанию материала и методов исследования; глав, содержащих изложение результатов собственных исследований; обсуждения полученных результатов; заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 10 рисунками. Список литературы включает 183 источника, из которых 61 отечественные публикации и 122 публикации зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клинические наблюдения

В 2013–2016 гг. обследовали 218 больных внебольничной пневмонией (ВП), госпитализированных в отделение реаниматологии (ОР) ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. М. Буянова» ДЗ г. Москвы.

Критериями включения в исследование были следующие:

- возраст не менее 18 лет;
- подтвержденный диагноз ВП;
- тяжесть ВП по шкале CURB-65 2 балла и более;
- начало ИВЛ в 1-е сутки интенсивного лечения;
- отсутствие противопоказаний для инвазивного мониторинга по методу транспульмональной термодилуции;

Критерии исключения:

- хроническая недостаточность кровообращения по клиническим и/или анамнестическим данным, жизнеугрожающие аритмии при поступлении, острый инфаркт миокарда, пороки клапанного аппарата сердца, выраженная дилатация полости левого желудочка (ЛЖ) со снижением фракции изгнания (ФИ) ЛЖ до уровня менее 40%;
- тяжелая сопутствующая хроническая патология легких, почек, печени;
- онкологические заболевания;
- синдром приобретенного иммунодефицита;
- беременность;
- нозокомиальная пневмония;
- отказ больного от участия в исследовании.

Среди обследованных было 153 мужчины и 65 женщин (70/30%) в возрасте 22–9 (51,7 ± 1,1) лет. При поступлении в ОР тяжесть пневмонии по шкале CURB-65 составляла 2–5 (3,7 ± 0,05) балла, общая тяжесть состояния по шкале APACHE II – 11–40 (22,4 ± 0,4) баллов, по шкале SOFA – 6–16 (9,2 ± 0,2) баллов. В зависимости от задач конкретного раздела исследования формировали отдельные группы и подгруппы больных.

Для комплексной оценки эффективности разработанного алгоритма коррекции гемодинамики ретроспективно проанализировали особенности

клинического течения и результаты интенсивного лечения тяжелой ВП у больных с оптимизированным интенсивным лечением (группа «Алгоритм»), госпитализированных в ОР в течение 2016 г. В качестве группы исторического контроля (группа «Контроль») проанализировали результаты лечения в 2013–2014 гг. больных (группа «контроль»), у которых не использовали мер оптимизации интенсивного лечения. Группы не различались ($p > 0,05$) по демографическим и клиническим показателям (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика групп больных, сравниваемых при оценке эффективности разработанного алгоритма коррекции гемодинамики

Показатели	Значение показателей в группах	
	Контроль	Алгоритм
Число больных, n-108	51	57
Мужчины/женщины (%)	34/17 (66,7/33,3)	38/19 (66,7/33,3)
Возраст, лет	48,8 ± 2,3	56,6 ± 2,1
Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II, баллы	22,8 ± 0,6	22,0 ± 0,7
Тяжесть состояния по шкале SOFA при поступлении в ООР, баллы	8,5 ± 0,31	9,5 ± 0,4

Методы исследования

Диагностику ВП проводили на основании критериев Российского респираторного общества [«Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике», 2010]. Верификацию диагноза ВП осуществляли с помощью рентгенографии и компьютерной томографии. Формализованную оценку тяжести ВП проводили по шкале CURB-65 [Lim W.S., et al., 2003]. Бактериологические исследования крови и бронхоальвеолярной лаважной выявили следующих возбудителей ВП (Таблица 2 2).

Таблица 2 – Микробиологическая структура ВП у обследованных больных

Микроорганизмы	Частота выявления, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23
<i>Staphylococcus aureus</i>	15
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
Другие грамотрицательные возбудители	6
Грибы	0,7
Этиология не установлена	33,3

Оценку тяжести состояния больных проводили по шкалам АРАСНЕ II и SOFA. Для диагностики ОРДС использовали критерии классификации НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского [Мороз В. В. и др., 2007].

Стандартный мониторинг жизненно-важных функций обеспечивали прикроватными мониторинговыми системами Drager Infinity Delta XL; анализ газового состава крови – анализатором Radiometer ABL 800 FLEX («Радиометр

Медикал А/С», Дания). Рассчитывали отношение PaO_2/FiO_2 . Оценивали сатурацию гемоглобина (SvO_2) в венозной крови и лактатемию.

Всем больным осуществляли стандартизированное комплексное интенсивное лечение. Стартовая двухкомпонентная антибиотикотерапия (АБТ) включала: амоксициллин с клавулоновой кислотой (4000–6000 мг/сут 4–6 раз/сут.) и кларитромицин (1000 мг/сут. 2 раза/сут.). Эффективность АБТ оценивали через 48–72 ч, с коррекцией по результатам бактериологических исследований. На момент включения в исследование больные находились на ИВЛ (аппараты Drager Evita XL) в режимах ВІРАР и СРАР. ИВЛ проводили в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ. Внутривенно инфузировали сбалансированные полиионные растворы. Гемотрансфузий не проводили. Энтеральное питание осуществляли из расчета 1500 ккал/сутки.

Исследования ЦГД и волюметрических показателей выполняли с помощью мониторинжной системой PiCCO-plus, интегрированной в монитор Drager Infinity Delta XL). Определение сердечного выброса выполняли при холодовой ТПГД по методу Стюарта – Гамильтона. Регистрировали АДср, ЦВД, ЧСС, СИ, ИУО, ИГКДО, ИОПСС, ГФИС, ИФС, ИВСВЛ и ИМС по суткам: 1-е сутки (при поступлении больных в отделение реаниматологии после начала ИВЛ), далее 2–7-е сутки. ИМС рассчитывали по формуле: $СИ \times АДср / 451$.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполняли с помощью аппарата Vivid i3 (фирма «General Electric»). Количественное определение NT-proBNP выполняли фотометрическим методом на анализаторе Dimension Xpand Plus (Siemens).

Регистрировали частоту назначения и дозировки симпатомиметических препаратов, гидробаланс, динамику тяжести состояния по SOFA, развитие осложнений и летальных исходов, длительность пребывания больных в ОР, продолжительность ИВЛ, 28-дневную летальность.

Меры оптимизации интенсивного лечения. У больных, интенсивное лечение которых осуществляли в 2013–2014 гг., для улучшения показателей кровообращения прежде всего использовали инфузии растворов в объеме, обеспечивающем ЦВД 8–12 мм рт. ст. за счет положительного гидробаланса. Если уровень АДср не достигал целевого (не менее 65 мм рт. ст.), назначали норадреналин. При сохранении артериальной гипотензии и/или $SvO_2 < 70\%$ назначали дофамин и/или адреналин. В группе «цель-ориентированной инфузии» стремились поддерживать ИГКДО в пределах 680–800 мл/м², уровень ЦВД при этом не учитывали; добутамин использовали при снижении СИ до значений менее 2,5 л/мин/м²; норадреналин назначали только при сохранении артериальной гипотензии.

Статистическая обработка данных. Сбор, хранение и статистическую обработку данных исследования выполнили с помощью программ Microsoft Office Excel, Statistica 10 и MedCalc. Рассчитывали среднее значение (M) и средние частоты признаков (P) и ошибки средних (m). При неправильном распределении данные отображали в формате: медиана [25-я百分иль; 75-я

процентиль]. Для оценки типа распределения данных использовали визуальную оценку гистограмм и критерий Колмогорова – Смирнова. Достоверность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента или по непараметрическому критерию Манна – Уитни и Хи-квадрат Пирсона. Выполнили корреляционный анализ с расчетом коэффициентов парной линейной корреляции и непараметрической корреляции Спирмена (r). Различия между группами по исследуемым показателям принимались значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки влияния независимых переменных на зависимую и определения пороговых значений независимых переменных при прогнозировании исхода использовали логистическую регрессию и ROC-анализ. В ROC-анализе определяли и анализировали площади под ROC-кривой (ППК), соответствующие различным зависимым переменным, и пороговые значения. Последним считали значение независимой переменной, обеспечивающее оптимальное соотношение чувствительности и специфичности по индексу Юдена (максимальная суммарная чувствительность и специфичность модели).

Результаты исследования

Клиническое состояние, ЦГД, ИВСВЛ и ОФЛ у больных тяжелой ВП, осложненной ОРДС. Частота ОРДС в обследованной популяции больных составила 23%. Средние значения PO_2/FiO_2 у больных 1-й (без признаков ОРДС) группы (Таблица 3) исходно были выше 250 мм рт. ст. и, начиная с 4-х суток лечения, превышали 300 мм рт. ст. Во 2-й группе (с признаками ОРДС) показатель был ниже 200 мм рт. ст. и не изменялся в процессе интенсивного лечения. ИВСВЛ в обеих группах был практически одинаково повышен при поступлении. В дальнейшем у больных 1-й группы показатель начинал снижаться и к 6–7-м суткам лечения приближался к нормальным значениям. У больных 2-й группы ИВСВЛ оставался высоким и практически не снижался.

В 1-е сутки наблюдения для больных обеих групп были характерны тенденция к артериальной гипотензии (см. Таблицу 3), тахикардия, сниженные или близкие к нормальным значения ЦВД. У больных 1-й группы были выше СИ, ГФИС и ИМС. На 2-е сутки интенсивного лечения в обеих группах состояние ЦГД улучшалось. У больных 1-й группы повышались АДср, ЦВД, ИУО, ИОПСС, ИМС, а ЧСС, напротив, снижалась. Во 2-й группе увеличивались АДср, ЦВД и ИМС. Межгрупповые отличия становились минимальными. Однако, начиная с 3-х суток, межгрупповые отличия в показателях кровообращения нарастали, причем гемодинамический профиль во 2-й группе становился менее благоприятным. На 3-и сутки интенсивного лечения, у больных 2-й группы были более высокими, чем в 1-й, значения ЧСС, ЦВД, ИОПСС, ИГКДО, более низкими – СИ, ИУО, ИМС. Симпатомиметические препараты назначали 70% больных 2-й группы; в остальных 30% наблюдений показаний к использованию кардиовазотропных препаратов не было: СИ превышал $2,5 \text{ л/мин/м}^2$, а АДср – 70 мм рт. ст.

Можно констатировать, что вплоть до 5-х суток интенсивного лечения тяжелой ВП у больных с ОРДС с помощью ТПТД регистрировались признаки

снижения эффективности насосной функции сердца (снижение ИУО, ГФИС, ИФС, тенденция к повышению ИГКДО), однако они еще не сопровождаются выраженным уменьшением СИ и артериальной гипотензией, хотя ИМС был стабильно снижен. В группе больных без ОРДС показатели ЦГД постепенно приближались к референсным значениям, хотя более чем в 50% наблюдений сохранялась потребность в назначении симпатомиметических препаратах.

На 6–7-е сутки интенсивного лечения (см. Таблицу 3) межгрупповые отличия ЦГД становились максимально выраженными. У больных 1-й группы все показатели практически нормализовались на фоне постепенного снижения потребности в симпатомиметической терапии. Во 2-й группе регистрировали тенденцию к ухудшению параметров насосной функции сердца с отчетливым уменьшением не только расчетных показателей, но и СИ, несмотря на интенсивную симпатомиметическую терапию. Начинало снижаться АДср, нарастать ЦВД, а ИМС приближался к исходным крайне низким значениям.

При корреляционном анализе показателей установили, что уже в 1-е сутки наблюдения имелась устойчивая обратная связь между ГФИС и ЦВД (Рисунок 1), которая становилась особенно выраженной к 7-м суткам ($r = -0,68$; $p = 0,0004$).

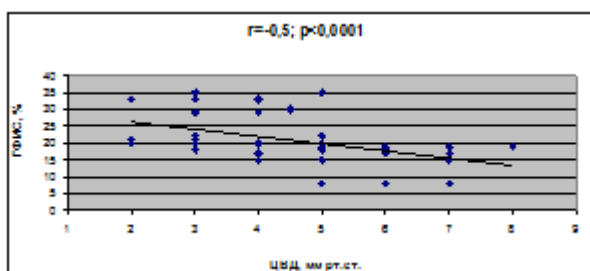


Рисунок 1 – Взаимосвязь между глобальной фракцией изгнания сердца (ГФИС) и центральным венозным давлением (ЦВД) в 1-е сутки наблюдения

В течение всего периода наблюдения зарегистрировали закономерную умеренную обратную зависимость между ИВСВЛ и PaO_2/FiO_2 , которая постепенно усиливалась и была максимальной на 5–7-е сутки лечения ($r = -0,35$ – $-0,6$; $p < 0,01$). Также выявили обратную зависимость между повышенными значениями ИВСВЛ (симптом ОРДС) и сниженными ГФИС (общая насосная функция сердца) в различные сроки наблюдения (Рисунки 2 и 3). Это свидетельствовало, что фактором, определяющим состояние ЦГД при тяжелой ВП является ОРДС, развивавшийся, вероятно, уже на догоспитальном этапе.

Таблица 3 – Изученные показатели на этапах исследования у больных без признаков выраженного ОРДС (1-я группа, n=43) и при ОРДС II стадии (2-я группа, n=13)

Показатели	Группы больных	Значение показателей на этапах лечения						
		1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е	7-е
Назначение симпатомиметиков, %	1-я	90,9	79,5	79,5	70,5	59,1	40,9	15,9
	2-я	100	100	69,2	69,2	69,2	69,2	76,9
РаО ₂ /FiО ₂ , мм рт. ст.	1-я	271,8 ± 17	280,6 ± 31	299,6 ± 16+	302,5 ± 20+	313 ± 24+	323,4 ± 18+	333,6 ± 10+
	2-я	187 ± 19*	197,8 ± 10*	190,4 ± 12*	193,4 ± 17*	196,9 ± 11*	189,9 ± 12*	190,9 ± 16*
ИВСВЛ, мл/кг	1-я	11,1 ± 1,5	11,6 ± 1,4	10,1 ± 1,1	9,1 ± 0,8+	8,6 ± 0,5+	7,8 ± 0,5+	7,1 ± 0,7+
	2-я	12,4 ± 2,0	14,3 ± 2,0	12,8 ± 1,8	12,5 ± 1,3*	12,2 ± 0,8*	10,5 ± 0,4*	12,7 ± 1,5*
АДср, мм рт. ст.	1-я	67,2 ± 2,6	83,5 ± 1,3 ⁺	92 ± 1,4 ⁺	90 ± 1,3 ⁺	89,8 ± 1,2 ⁺	93,3 ± 1,3 ⁺	93,8 ± 1,4 ⁺
	2-я	72,9 ± 2,1	87 ± 2,5 ⁺	87,5 ± 2,5 ⁺	86,8 ± 1,7 ⁺	86 ± 1,5 ⁺	89,2 ± 2,4 ⁺	78,5 ± 2*
ЧСС, мин ⁻¹	1-я	116,7 ± 3,4	95,5 ± 2,5 ⁺	85,5 ± 1,4 ⁺	85,9 ± 1,8 ⁺	86,6 ± 2 ⁺	89,5 ± 1,8 ⁺	89,4 ± 2,4 ⁺
	2-я	103,6 ± 5,4*	111,6 ± 5,5*	99,6 ± 5,5*	103,7 ± 5,4*	106,8 ± 5,3*	107,6 ± 8,7*	100,3 ± 4,5*
ЦВД, мм рт. ст.	1-я	4,1 ± 0,2	5,8 ± 0,1 ⁺	6,1 ± 0,1 ⁺	6,6 ± 0,1 ⁺	6,8 ± 0,1 ⁺	6,8 ± 0,2 ⁺	7,1 ± 0,2 ⁺
	2-я	5,6 ± 0,4*	8,1 ± 0,2* ⁺	8,5 ± 0,2* ⁺	8,9 ± 0,2* ⁺	9,3 ± 0,1* ⁺	9,4 ± 0,2* ⁺	10,3 ± 0,3* ⁺
СИ, л/мин/м ²	1-я	2,9 ± 0,2	3,5 ± 0,1	3,8 ± 0,1	4,1 ± 0,1 ⁺	4,2 ± 0,1 ⁺	4,8 ± 0,1 ⁺	4,3 ± 0,1 ⁺
	2-я	2,1 ± 0,1*	3,1 ± 0,2 ⁺	2,5 ± 0,2*	2,4 ± 0,1*	2,4 ± 0,1*	2,1 ± 0,1*	2,1 ± 0,1*
ИУО, мл/м ²	1-я	25,9 ± 1,3	37,9 ± 0,9 ⁺	46,2 ± 1,8 ⁺	48,3 ± 1,9 ⁺	50,4 ± 2,0 ⁺	54,6 ± 1,9 ⁺	50,3 ± 2,2 ⁺
	2-я	21,8 ± 1,6	29,1 ± 3,1* ⁺	27,0 ± 3,0*	26,0 ± 2,8*	24,1 ± 2,5*	21,3 ± 2,4*	21,9 ± 1,9*
ИОПСС, дин·с·см ⁻⁵ ·м ²	1-я	1636,0 ± 106	1875,1 ± 38 ⁺	1771,3 ± 36	1760,3 ± 39	1725,1 ± 46	1615,1 ± 36	1665,5 ± 28,9
	2-я	1889,2 ± 214	1780,2 ± 126	1955,7 ± 69*	1992,7 ± 81*	2089,5 ± 69*	2112,3 ± 220*	1988,5 ± 226
ИГКДО, мл/м ²	1-я	716,1 ± 21	748,3 ± 19	731,9 ± 8	730,6 ± 10	729,6 ± 9	716,8 ± 12	728,8 ± 11
	2-я	673,3 ± 50	745 ± 34	802,6 ± 32* ⁺	817,3 ± 30* ⁺	830,1 ± 24* ⁺	841 ± 31* ⁺	873,3 ± 22* ⁺
ГФИС, %	1-я	22,5 ± 1,0	21,1 ± 0,8	24,3 ± 0,6+	26,4 ± 0,6 ⁺	28,1 ± 0,6+	27,6 ± 0,6+	29,5 ± 0,4+
	2-я	15,8 ± 1,7*	18,1 ± 1,6	21,3 ± 1,2* ⁺	20,1 ± 1,1* ⁺	19 ± 1,1* ⁺	21,4 ± 1,0* ⁺	17,61 ± 1,2* ⁺
ИФС, мин ⁻¹	1-я	3,4 ± 0,1	3,4 ± 0,1	3,9 ± 0,1	4,4 ± 0,1 ⁺	4,6 ± 0,1 ⁺	4,6 ± 0,1 ⁺	4,7 ± 0,1 ⁺
	2-я	3,2 ± 0,4	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,3	3,7 ± 0,2*	3,5 ± 0,2*	3,7 ± 0,2*	3,3 ± 0,2*
ИМС, вт/м ²	1-я	0,49 ± 0,03	0,67 ± 0,02 ⁺	0,75 ± 0,03	0,79 ± 0,03 ⁺	0,85 ± 0,03 ⁺	1,0 ± 0,04 ⁺	0,90 ± 0,02 ⁺
	2-я	0,34 ± 0,01*	0,60 ± 0,05* ⁺	0,55 ± 0,05* ⁺	0,51 ± 0,05* ⁺	0,45 ± 0,02* ⁺	0,43 ± 0,02* ⁺	0,37 ± 0,02*

Примечание: * – межгрупповые отличия (p < 0,05) по критерию Стьюдента, + отличия по сравнению с 1 сутками (p < 0,05) по критерию Стьюдента.

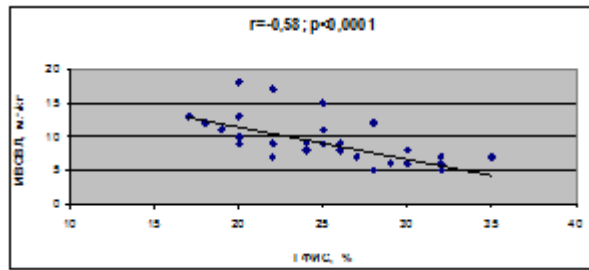


Рисунок 2 – Взаимосвязь между индексом внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ) и глобальной фракцией изгнания сердца (ГФИС) на 2-е сутки наблюдения

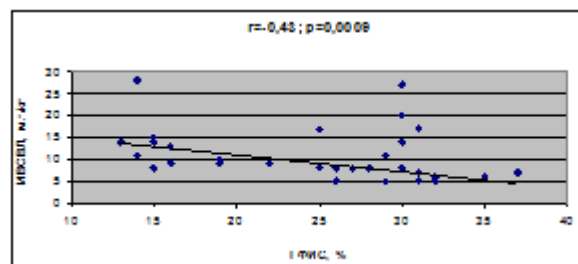


Рисунок 3 – Взаимосвязь между индексом внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ) и глобальной фракцией изгнания сердца (ГФИС) на 7-е сутки наблюдения

Предикторная значимость и разделительная способность клинических, гемодинамических и лабораторных показателей в отношении риска летального исхода. Летальный исход на 7–28 ($13,5 \pm 2,8$) сутки интенсивного лечения зарегистрировали в 22,8% наблюдений. Логистическая регрессия показала, что возраст ($p = 0,125$), пол ($p = 0,377$) и тяжесть состояния по АРАСНЕ II ($p = 0,054$) не являются предикторами летального исхода.

Таблица 4 – Результаты ROC-анализа (ППК), оценивающего разделительную способность достоверных предикторов летального исхода

Показатели	Площадь под кривой на этапах исследования, (p)		
	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
CURB-65, баллы	0,751 (0,0006)	-	-
SOFA, баллы	-	0,679 (0,0492)	0,642 (0,103)
ЧСС, мин-1	-	0,701 (0,0367)	0,743 (0,0015)
ЦВД, мм рт. ст.	0,755 (0,002)	0,922 (< 0,0001)	0,957 (< 0,0001)
СИ, л/мин/м ²	0,819 (< 0,0001)	0,869 (< 0,0001)	0,932 (< 0,0001)
ИУО, мл/м ²	0,714 (0,0098)	0,884 (< 0,0001)	0,920 (< 0,0001)
ИГКДО, мл/м ²	-	0,732 (0,0193)	0,869 (< 0,0001)
ИОПСС, дин·с·см ⁻⁵ ·м ²	-	0,695 (0,024)	0,821 (< 0,0001)
ГФИС, %	0,712 (0,0077)	0,670 (0,0366)	0,954 (< 0,0001)
ИФС, мин ⁻¹	-	-	0,912 (< 0,0001)
ИВСВЛ, мл/кг	-	-	0,817 (< 0,0001)
ИМС, Вт/м ²	0,773 (< 0,0001)	0,886 (< 0,0001)	0,947 (< 0,0001)
РаО ₂ /FiО ₂ , мм рт. ст.	0,715 (0,0015)	0,812 (< 0,0001)	0,747 (0,0001)
SvO ₂ , %	-	-	0,781 (0,0004)
Лактаемия, ммоль/л	0,694 (0,0364)	0,983 (< 0,0001)	0,931 (< 0,0001)

Разделительная способность достоверных предикторов летального исхода значимо варьировалась (Таблица 4). При поступлении и в первые сутки наблюдения наилучшим предиктором летального исхода (Рисунок 4) оказался СИ: значение «СИ < 2,3 л/мин/м²» свидетельствовало о риске летальности с чувствительностью 79,1% и специфичностью 84,6%; значение «ИМС < 0,38 Вт/м²» имело чувствительность 69,8% и специфичность 84,6%, а «ЦВД > 5 мм рт. ст.» – 81,4% и 61,5%. Пороговое значение «> 3 балла по шкале CURB-65» предсказывало летальный исход ВП с чувствительностью 59,5% и специфичностью 78,6%, что уступало по разделительной способности показателям ЦГД. Разделительная способность ИУО и ГФИС заметно уступала указанным выше параметрам, а у гиперлактатемии оказалась еще ниже (при значениях «лактатемия > 2 ммоль/л» чувствительность составила 69,8%, а специфичность 46,2%).

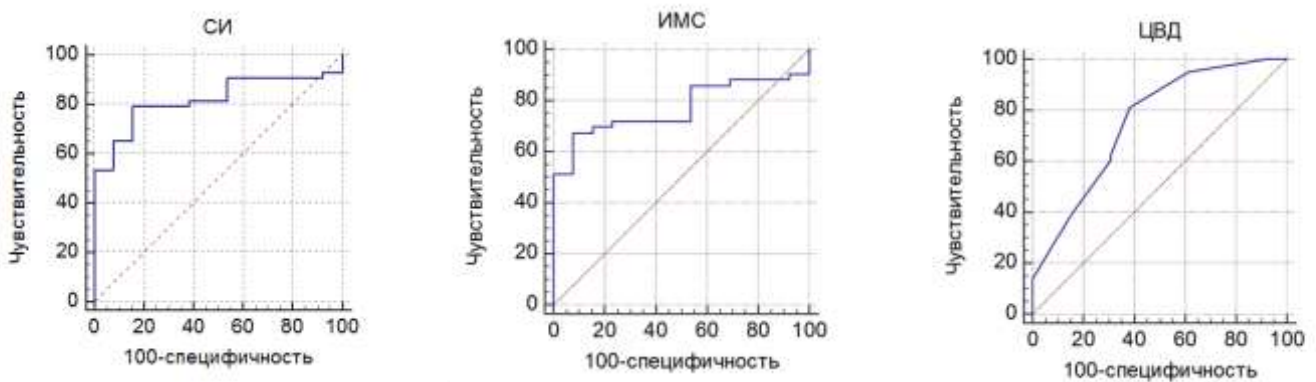


Рисунок 4 – ROC-кривые – чувствительность и специфичность регистрируемых при поступлении и в 1-е сутки наблюдения предикторов летального исхода ВП (слева направо): СИ, л/мин/м², ИМС – Вт/м², ЦВД, мм рт. ст., оценка по шкале CURB-65, баллы

На 3-и сутки наблюдения наибольшей была разделительная способность гиперлактатемии и ЦВД (Рисунок 5). Значение «лактатемия > 2,6 ммоль/л» предсказывало летальность с чувствительностью 97,7% и специфичностью 92,3%, значение «РаО₂/FiО₂ < 190 мм рт. ст.» предсказывало летальный исход с чувствительностью 88,4% и специфичностью 84,6%. ЦВД > 7 мм рт. ст. – с чувствительностью 81,4% и специфичностью 84,6%, а ИМС < 0,45 Вт/м² – с чувствительностью 93,0%, но специфичностью 69,2%. Предикторная значимость СИ и других гемодинамических параметров на 3-и сутки наблюдения уступила выше перечисленным показателям (см. Таблицу 4). Оценка по шкале SOFA более 6 баллов позволяла прогнозировать летальность с чувствительностью 51,1% и специфичностью 76,9%.

На 5-е сутки наблюдения значение «лактатемия > 2 ммоль/л» позволяло прогнозировать летальный исход с соотношением чувствительности и специфичности 100% и 92,9%. Среди показателей ЦГД наиболее значимыми были СИ, ИМС и ЦВД (Рисунок 6). Значение «СИ < 2,9 л/мин/м²» обеспечивало соотношение 97,6% и 98,2%, «ИМС < 0,48 Вт/м²» – 97,6% и 92,9%, «ЦВД > 8

мм рт. ст.» – 90,5% и 92,9%. Отличной разделительной способностью в отношении риска летальности обладали ИФС ($< 3,6 \text{ мин}^{-1}$) и ГФИС ($< 22\%$). Хуже оказалось предикторная значимость других параметров ЦГД, а оценка по шкале SOFA потеряла статистическую значимость (см. Таблицу 5).

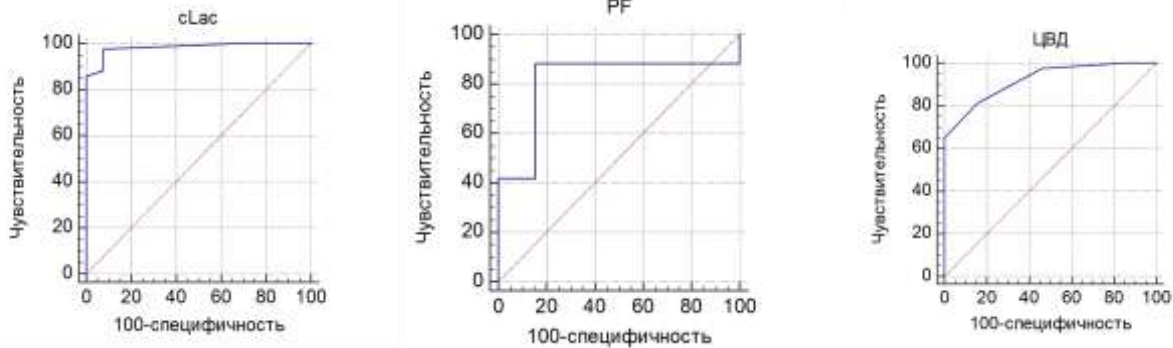


Рисунок 5 – ROC-кривые – чувствительность и специфичность регистрируемых на 3-и сутки наблюдения предикторов летального исхода ВП (слева направо): лактатемия, ммоль/л, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ мм рт. ст., ЦВД, мм рт. ст.

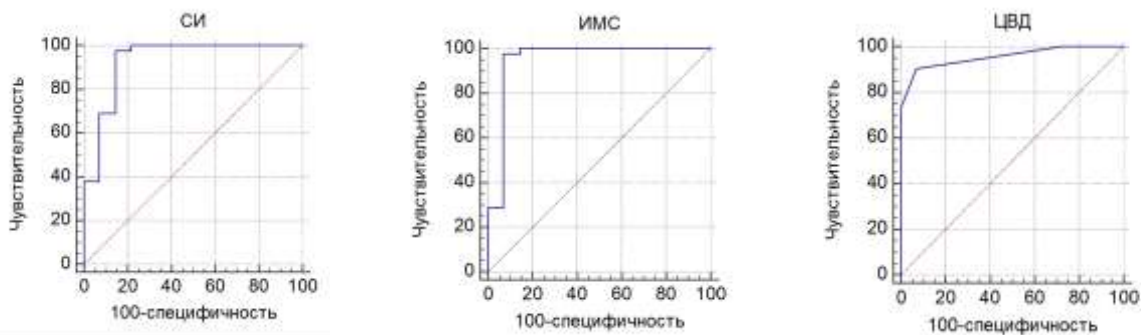


Рисунок 6 – ROC-кривые – чувствительность и специфичность регистрируемых в 5-е сутки наблюдения предикторов летального исхода ВП (слева направо): СИ л/мин/м², ИМС – Вт/м², ЦВД, мм рт. ст.

На 5-е сутки лечения снижалась разделительная способность $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (при значении « $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст.» чувствительность 64,3% и специфичность 64,3%) и проявлялась прогностическая значимость «ИВСВЛ > 10 мл/кг» (чувствительностью 78,6% и специфичность 78,6%). Впервые за период наблюдения проявлялась разделительная способность « $\text{SvO}_2 < 73\%$ » (чувствительность 76,2% и специфичность 64,3%).

Маркер напряжения миокарда NT-proBNP при тяжелой ВП. Через 24–36 ч. после поступления в ОР (NT-proBNP₁) у обследованных больных уровень биомаркера варьировался от 359 до 26400 пг/мл: 783,5(460,75; 4150,25) пг/мл. У 75% больных уровень NT-proBNP был повышен до 1380 (649; 8501) пг/мл. На 5-е сутки (NT-proBNP₂) составлял 537 (376,25; 1334) пг/мл.

Таблица 5 – Корреляции показателей ЦГД и ЭхоКГ с уровнем NT-proBNP

Показатели	NT-proBNP ₁	NT-proBNP ₂
СИ, л/мин/м ²	r = 0,52 (p > 0,05)	r = -0,42 (p > 0,05)
КДОЛЖ, мл	r = 0,52 (p > 0,05)	r = 0,26 (p > 0,05)
ФИЛЖ, %	r = -0,11 (p > 0,05)	r = -0,37 (p > 0,05)
ППП, см ²	r = 0,89 (p < 0,05)	r = 0,56 (p > 0,05)
ДЛАС, мм рт. ст.	r = 0,64 (p < 0,05)	r = 0,68 (p < 0,05)

NT-proBNP₁ (2-е сутки наблюдения) имело выраженные корреляционные связи с показателями ЭхоКГ, характеризующими особенности функционирования правых отделов сердца: ППП и ДЛАС. NT-proBNP₂ (5-е сутки наблюдения) сохраняло корреляцию с ДЛАС. Значимых зависимостей между содержанием NT-proBNP и СИ, КДОЛЖ и ФИЛЖ не было.

Дальнейший анализ показал, что у выживших больных (66,7%) концентрация NT-proBNP за 5 суток интенсивного лечения снижалась с 918 (560; 8501) до 391 (341; 1010) пг/мл (p = 0,008). У умерших от ВП больных (32,3%) значения биомаркера не снижались через 5 суток соответственно: 430 (394,5; 1565) и 631 (600; 2715,5) пг/мл.

Параметры ЦГД и клинико-лабораторные показатели при выборе объема инфузий по уровню ИГКДО («цель-ориентированная» инфузия). В 1-й группе (группа стандартного инфузионного лечения) тактика инфузионной терапии была стандартной, направленной на поддержание ЦВД в пределах 8–12 мм рт. ст., во 2-й – использовали «цель-ориентированную» инфузию. СИ у больных 2-й (группа цель-ориентированного инфузионного лечения) группы (Таблица 6) возрастал к 5-м суткам наблюдения в среднем на 0,7 л/мин/м² преимущественно за счет ИУО, который к становился на 9,4 мл/м² больше чем в начале наблюдения. Исходно сниженный ИГКДО в течение всего периода наблюдения находился в нормальных пределах, хотя прослеживалась его некоторое увеличение на 5–7-е сутки. Исходно сниженный иОПСС практически нормализовался к 3-м суткам.

В 1–3-и сутки назначение симпатомиметических препаратов (Таблица 7) во 2-й группе было практически в 2 раза более частым, чем в 1-й, при этом величина положительного гидробаланса, напротив, была в 2 раза меньше. К 5-м суткам лечения частота назначения симпатомиметических препаратов не имела межгрупповых отличий, а к 7-м – становилась меньше у больных 2-й группы. Положительный гидробаланс на 5-е сутки у больных 2-й группы был в 5 раз меньше, чем в 1-й; к 7-м суткам показатель во 2-й группе становился отрицательным.

Таблица 6 – Показатели центральной гемодинамики при «цель-ориентированной» инфузии

Показатели	Значение показателей на этапах лечения			
	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
СИ, л/мин/м ²	2,9±1,1	3,2±,8	3,6±1,4*	3,6±0,9*
ИУО, мл/м ²	35,3±11,04	36,6±8,8	44,7±10*	40,7±10*
ИГКДО, мл/м ²	713±151,4	794,9±188,5*	757,7±83,7	766,7±101*
иОПСС, дин·с·см ⁻⁵ ·м ²	1542±645	1823±617*	1796±347*	1683±311

Примечание: * достоверные различия (p < 0,05) по сравнению с данными 1-х суток.

На протяжении всего периода наблюдения больные выделенных групп имели одинаковые АДср и ЧСС. ЦВД при поступлении не имело межгрупповых различий, однако, начиная со 2-х суток и вплоть до конца периода наблюдения, показатель был заметно выше у больных 1-й группы. На 5–7-е сутки лечения у больных 1-й группы были ниже, чем во 2-й, SvO₂, а лактатемия – выше. Тяжесть состояния, оцененная по шкале SOFA, не имевшая межгрупповых отличий на 2-е сутки лечения, на 3-и становилась выше у больных 2-й группы, а затем существенно снижалась. На 5–7-е сутки лечения оценка по SOFA во 2-й группе была на 2–2,5 балла ниже, чем в 1-й.

Таблица 7 – Гемодинамические и клиничко-лабораторные показатели при стандартной инфузионной терапии (1-я группа, n = 51) и «цель-ориентированной» инфузии (2-я группа, n = 56)

Показатели	Значение показателей на этапах лечения				
	Группы	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
Гидробаланс, мл	1-я	2830 ± 882	1330 ± 74	1020 ± 97	1494 ± 71
	2-я	1318 ± 119*	741 ± 111*	186 ± 116*	-183 ± 95*
Назначение симпатомиметиков, %	1-я	49	39	55	49
	2-я	91 ⁺	75 ⁺	57	30 ⁺
АДср, мм рт.ст.	1-я	88,1 ± 9,7	93,2 ± 4,5	90,7 ± 8,8	85,1 ± 8,7
	2-я	85,4 ± 7,3	83,5 ± 7,9	84,0 ± 10,0	90,9 ± 10,0
ЦВД, мм рт. ст.	1-я	7,4 ± 0,8	7,8 ± 0,8	8,4 ± 0,7	9,7 ± 0,67
	2-я	6,4 ± 0,5*	6,7 ± 0,7*	7,4 ± 0,7*	7,8 ± 0,6*
ЧСС, мин ⁻¹	1-я	119 ± 24,6	103,7 ± 21,5	98,6 ± 19	102,7 ± 16,1
	2-я	122,1 ± 21,5	100,4 ± 16,6	102,6 ± 11,9	92,2 ± 9,5
SvO ₂ , %	1-я	78,3 ± 8,6	75,9 ± 10,2	73,3 ± 7,3	72,7 ± 11,8
	2-я	80,3 ± 9,2	79,6 ± 12,8	79,3 ± 9,8*	76,6 ± 5,9*
Лактат, ммоль/л	1-я	2,2 ± 1,5	2,1 ± 0,9	2,3 ± 1,3	1,5 ± 0,7
	2-я	1,83 ± 1,2	1,8 ± 0,9	1,5 ± 1,1*	1,0 ± 0,4*
SOFA, баллы	1-	8,5 ± 2,3	6,7 ± 2,6	7,5 ± 1,9	6,6 ± 2,0
	2-я	9,1 ± 2,2	7,8 ± 2,0*	5,5 ± 2,5*	3,9 ± 2,9* [·]

Примечание: * – межгрупповые отличия (p < 0,05) по критерию Стьюдента; + – межгрупповые отличия (p < 0,05) по критерию Хи-квадрат; [·] – отличия по сравнению с 1-ми сутками (p < 0,05)

Эффективность раннего назначения добутамина для оптимизации центральной гемодинамики при тяжелой ВП. В 1-й группе (группа стандартной симпатомиметической терапии) тактика симпатомиметической терапии была стандартной, во 2-й (группа раннего назначения добутамина) – в ранние сроки наблюдения назначали добутамин (в 1-е сутки 6,4 ± 0,6 мкг/кг/мин).

Таблица 8 – Гемодинамические и клинико-лабораторные показатели при стандартной симпатомиметической терапии (1-я группа, n = 25) и при раннем назначении добутамина (2-я группа, n = 17)

Показатели	Значение показателей на этапах лечения					
		1-е	2-е	3-е	5-е	7-е
Норадреналин, нг/кг/мин	1-я гр.	0,56 ± 0,08	0,56 ± 0,08	0,43 ± 0,07	0,34 ± 0,05	0,29 ± 0,13
	2-я гр.	0,512 ± 0,04	0,54 ± 0,07	0,2 ± 0,04*	0,2 ± 0,03*	0,19 ± 0,06
АДср, мм рт.ст.	1-я гр.	58,4 ± 1,27	86,2 ± 1,6 ⁺	93,1 ± 1,5 ⁺	87,9 ± 1,2 ⁺	85,3 ± 1,6 ⁺
	2-я гр.	53,3 ± 2,7	78,7 ± 1,2* ⁺	85,1 ± 3,1* ⁺	83 ± 1,9 ⁺	83,5 ± 2 ⁺
ЧСС, мин ⁻¹	1-я гр.	107,8 ± 3,8	110,5 ± 3,6	94,3 ± 3,4 ⁺	102,4 ± 2,6	102,9 ± 2,3
	2-я гр.	120,5 ± 5,5	89,8 ± 3,8* ⁺	91,3 ± 3,4 ⁺	95,6 ± 4 ⁺	92,6 ± 4,0* ⁺
ЦВД, мм рт. ст.	1-я гр.	4,5 ± 0,3	6,7 ± 0,3 ⁺	7,0 ± 0,3 ⁺	7,8 ± 0,3 ⁺	8,4 ± 0,4 ⁺
	2-я гр.	6,4 ± 0,7*	7,8 ± 0,5	8,3 ± 0,6	8,3 ± 0,5 ⁺	8,3 ± 0,6
СИ, л/мин/м ²	1-я гр.	2,29 ± 0,07	3,5 ± 0,2 ⁺	3,3 ± 0,2 ⁺	3,6 ± 0,3 ⁺	3,2 ± 0,2 ⁺
	2-я гр.	1,56 ± 0,2*	3,1 ± 0,2 ⁺	3,1 ± 0,2 ⁺	3,1 ± 0,15 ⁺	3,5 ± 0,2 ⁺
ИУО, мл/м ²	1-я гр.	21,7 ± 0,8	33,2 ± 1,9 ⁺	37,3 ± 3,1 ⁺	36,6 ± 3,1 ⁺	31,1 ± 2,1 ⁺
	2-я гр.	18,3 ± 4,5	34,9 ± 1,8 ⁺	35,3 ± 2,3 ⁺	36,0 ± 2,9 ⁺	39,9 ± 2,4* ⁺
ИМС, вт/м ²	1-я гр.	0,3±0,02	0,57±0,03 ⁺	0,58±0,05 ⁺	0,59±0,04 ⁺	0,50±0,04 ⁺
	2-я гр.	0,3±0,04	0,54±0,04 ⁺	0,59±0,04 ⁺	0,58±0,03 ⁺	0,66±0,04* ⁺
ИВСВЛ, мл/кг	1-я гр.	10,7±1,1	11,4±1,2	9,5±1,1	9,3±0,6	8,6±1,1
	2-я гр.	11,1±0,9	10,4±0,5	9,2±0,7	8,6±0,5 ⁺	7,9±0,8 ⁺
РаО ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	1-я гр.	269,5±24	261,4±23	306,7±24	322,1±33	266,8±21
	2-я гр.	232±21	252,4±13	309,9±22 ⁺	320±23 ⁺	333,5±26 ⁺
SOFA, баллы	1-я гр.	8,7±0,6	9,1±0,5	5,9±0,5 ⁺	5,5±0,5 ⁺	5,6±0,8 ⁺
	2-я гр.	10,4±0,7	9,6±0,6	9,2±0,5*	8,1±0,6*	5,4±1 ⁺

Примечание: * – межгрупповые отличия (p < 0,05) по критерию Стьюдента; + – отличия по сравнению с 1-ми сутками (p < 0,05) по критерию Стьюдента.

В 1-е сутки наблюдения для больных обеих групп были артериальная гипотензия и тахикардия. У больных 2-й группы был снижен СИ, а ЦВД повышено. На 2-е сутки межгрупповые отличия СИ и ЦВД исчезали. В группе со стандартной симпатомиметической терапией достоверно выше были показатели АДср и ЧСС. Начиная с 3-х суток, дозировка норадреналина во 2-й группе становилась ниже, чем в 1-й. К 7-м суткам лечения ИУО и ИМС во 2-й группе был выше, чем в 1-й. Вместе с тем, у больных 2-й группы ЧСС в течение всего периода наблюдения была ниже, чем в 1-е сутки, а у больных 1-й группы на большинстве этапов сохранялась умеренная тахикардия. ЦВД во 2-й группе отличалось от значений 1-х суток только в 5-е сутки наблюдения, а в 1-й группе - было в 1,5-1,9 раза выше исходного. Во 2-й группе более выраженным прирост СИ, ИУО и ИМС. Во 2-й группе ИВСВЛ на 5-е сутки наблюдения снижался на 2,5 мл/кг, а на 7-е сутки приближался к нормальным значениям; РаО₂/FiO₂ значимо возрастал с 3-х суток интенсивного лечения. В 1-й группе ИВСВЛ и РаО₂/FiO₂ не изменялись. Общая тяжесть состояния по шкале SOFA за период наблюдения во 2-й группе снижалась на 5 баллов, а в 1-й – на 3.

Комплексная оценка клинической эффективности разработанного алгоритма коррекции уровня волемии и оптимизации ЦГД. Исходя из анализа результатов исследования, разработали алгоритм оптимизации интенсивного лечения тяжелой ВП (Рисунок 7).

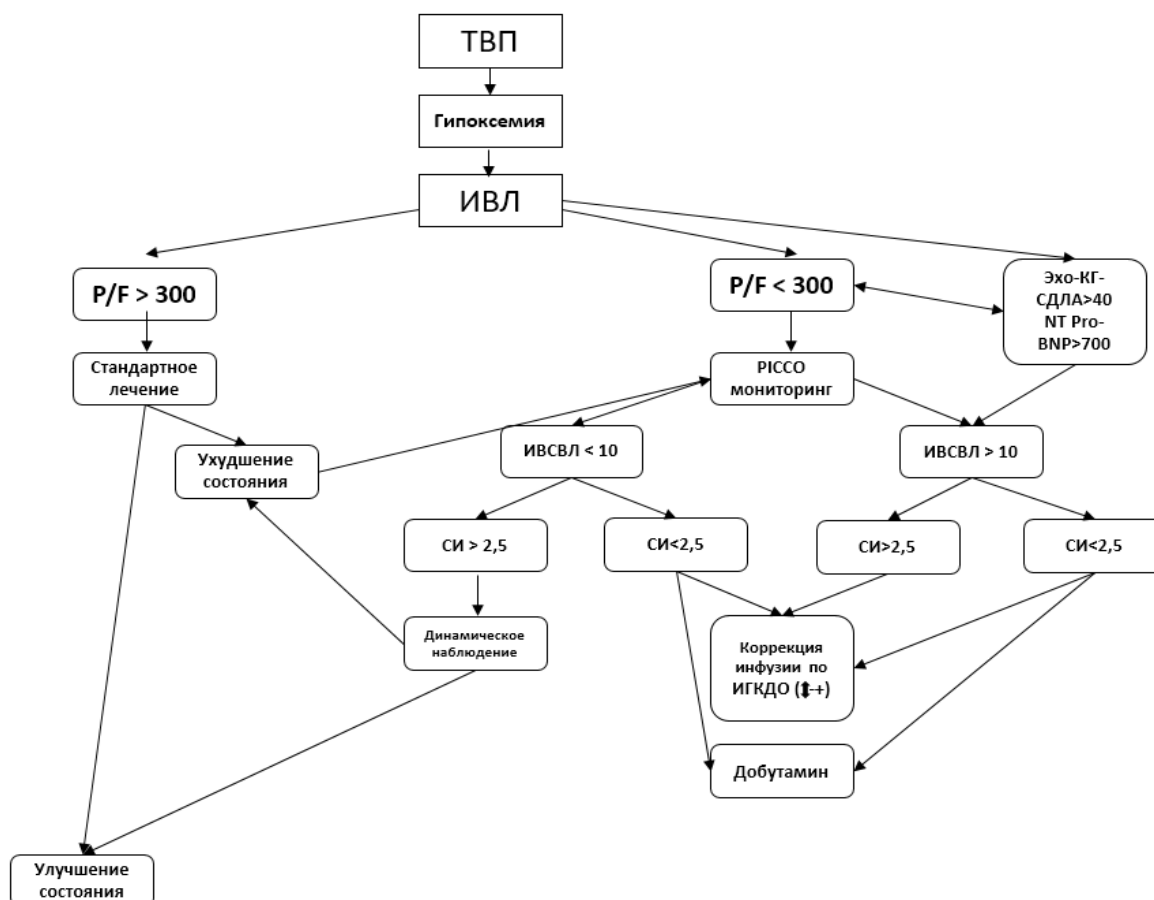


Рисунок 7 – Схема алгоритма оптимизированного лечения тяжелой ВП

Алгоритм включает следующие меры: если при поступлении больного тяжелой ВП отношение PaO_2/FiO_2 у него больше 300 мм рт. ст., то показано стандартное интенсивное лечение и динамическое наблюдение; при развитии артериальной гипоксемии показано применение ТПТД с оценкой ИВСВЛ; далее – оценка СИ; если ИВСЛВ менее 10 мл/кг, и СИ более 2,5 л/мин, показано стандартное лечение и динамическое наблюдение; если ИВСВЛ менее 10 мл/кг, а СИ менее 2,5 л/мин, следует провести коррекцию инфузионного лечения по ИГКДО и добавить к терапии добутамин; если ИВСЛВ более 10 мл/кг, а СИ более 2,5 л/мин, следует провести коррекцию инфузионного лечение по ИГКДО; если ИВСЛВ более 10 мл/кг, а СИ менее 2,5 л/мин, необходимо добавить к лечению добутамин и провести коррекцию инфузионного лечение по ИГКДО. В отсутствие возможности использовать ТПТД (наличие противопоказаний к инвазивному мониторингу АД, материально-экономические проблемы и т.д.) считаем возможным использовать лечебный алгоритм, базирующийся на ограничительной тактике инфузий и раннем назначении добутамина у больных тяжелой ВП с резким снижением PaO_2/FiO_2 .

Возможна диагностика ОРДС и оптимизация лечения по данным ЭхоКГ и результатам определения NT-proBNP.

Для комплексной оценки эффективности разработанного алгоритма оптимизации уровня волеми и ЦГД, выполнили сравнительную оценку основных показателей и результатов интенсивного лечения тяжелой ВП в группах «Алгоритм» и «Контроль». В 1-е сутки наблюдения для больных обеих групп были характерны высокая бальная оценка по SOFA (Таблица 9). Положительный гидробаланс отмечался в обеих группах, однако в группе оптимизированного лечения он был ниже. Дозировка норадреналина была ниже в группе «Алгоритм», введение норадреналина в этой группе сочеталось с назначением добутамина в дозировке $6,4 \pm 0,3$ мкг/кг/мин. Начиная с 3-х суток, межгрупповые отличия в показателях дозировки норадреналина исчезали, гидробаланс оставался выше в группе «Контроль». На 7-е сутки интенсивного лечения межгрупповые отличия становились максимально выраженными. У больных группы «Алгоритм» была ниже тяжесть состояния по шкале SOFA, меньше гидробаланс и дозировка норадреналина. У больных тяжелой внебольничной пневмонией, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, контроль инфузионной терапии по индексу глобального конечно-диастолического объема сопровождается снижением объема инфузий в 2–5 раз и уменьшением общей тяжести больных по шкале SOFA к 7-м суткам лечения на 5 баллов ($p < 0,05$).

Таблица 9 – Клинические показатели при интенсивном лечении тяжелой ВП с использованием разработанного алгоритма

Показатели		Значение показателей на этапах лечения			
		1-е	3-и	5-е	7-е
Гидробаланс, мл/сут	Алгоритм	1374 \pm 86	767 \pm 39	486 \pm 38	180 \pm 37
	Контроль	2829 \pm 123*	1330 \pm 103*	1020 \pm 136*	1493 \pm 99*
Норадреналин, мкг/кг/мин	Алгоритм	0,39 \pm 0,04	0,3 \pm 0,03	0,24 \pm 0,03	0,2 \pm 0,05
	Контроль	0,68 \pm 0,08*	0,4 \pm 0,03	0,3 \pm 0,03	0,45 \pm 0,07*
SOFA, баллы	Алгоритм	9,5 \pm 0,4	8,1 \pm 0,3	7 \pm 0,3	4,6 \pm 0,4
	Контроль	8,5 \pm 0,3	6,7 \pm 0,3	7,5 \pm 0,3	6,7 \pm 0,3*

Примечание: * - достоверность отличий по критерию Стьюдента.

Таблица 10 – Клиническая эффективность разработанного алгоритма оптимизации интенсивного лечения больных тяжелой ВП

Показатели	Значение показателей в группах		
	Алгоритм	Контроль	p
Длительность ИВЛ, сут	7,8 \pm 0,6	17,4 \pm 0,5	< 0,05*
Длительность пребывания в ОР, сут	10,5 \pm 0,8	22,4 \pm 0,5	< 0,05*
28-суточная летальность, %	19,3%	39,2%	< 0,05 ⁺

Примечание: * – достоверность отличий по критерию Стьюдента, ⁺ – достоверность отличий по критерию Хи-квадрат.

В результате внедрения в клиническую практику разработанного алгоритма у больных тяжелой ВП укоротился период ИВЛ на 9,6 сут., уменьшился койко-день в ОР у выживших на 11,9 сут., а 28-суточная летальность снизилась на 19,9%.

Таким образом, выполненные исследования позволили установить типичные гемодинамические и клинико-лабораторные признаки тяжелой ВП, осложненной ОРДС, внедрить в практику патогенетически обоснованные меры диагностики и интенсивного лечения, обеспечивающие эффективную коррекцию волеми и функции сердца, что, в конечном итоге, обеспечило существенное улучшение клинических результатов и снижение летальности больных в ОР.

ВЫВОДЫ

1. У 23% больных тяжелой внебольничной пневмонией при поступлении в отделение реаниматологии диагностируются признаки острого респираторного дистресс-синдрома по классификации НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского (индекс PaO_2/FiO_2 187 ± 19 мм рт. ст., индекс внесосудистой воды легких $12,4 \pm 2$ мл/кг) при нормальном уровне центрального венозного давления и сниженными сердечным индексом, индексом мощности сердца, глобальной фракцией изгнания сердца.

2. В первые сутки лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией наиболее значимыми предикторами летального исхода являются: сердечный индекс менее $2,3$ л/мин/м² (площадь под кривой $0,819$; чувствительность 79%, специфичность 85%), индекс мощности сердца ниже $0,38$ Вт/м² (площадь под кривой $0,773$; чувствительность 70%, специфичность 85%), уровень центрального венозного давления 5 и более мм рт. ст. (площадь под кривой $0,755$; чувствительность 81%, специфичность 62%), оценка по шкале CURB-65 > 3 баллов (площадь под кривой $0,751$; чувствительность 60%, специфичность 79%). На третьи сутки интенсивного лечения проявляется неблагоприятная предикторная значимость гиперлактаемии и снижения отношения PaO_2/FiO_2 .

3. У 75% больных тяжелой внебольничной пневмонией содержание в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа повышено до $1380(649; 8501)$ пг/мл, причем уровень биомаркера не коррелирует ($p > 0,05$) с фракцией изгнания левого желудочка и прямо коррелирует с систолическим давлением в легочной артерии ($p < 0,05$).

4. У больных тяжелой внебольничной пневмонией, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, контроль инфузионной терапии по индексу глобального конечно-диастолического объема сопровождается снижением объема инфузий в 2–5 раз ($p < 0,05$) и уменьшением общей тяжести больных по шкале SOFA к 7-м суткам лечения на 5 баллов ($p < 0,05$). Раннее назначение добутамина обеспечивает быструю нормализацию насосной функции сердца, снижение индекса внесосудистой воды легких к седьмым суткам лечения на $3,2$ мл/кг ($p < 0,05$) и повышение PaO_2/FiO_2 на 101 мм рт. ст ($p < 0,05$).

5. Разработанный и внедренный в практику алгоритм оптимизации гемодинамики, направленный на определение объема инфузий по уровню индекса глобального конечно-диастолического объема, и патогенетически обоснованное назначение добутамина при тяжелой внебольничной пневмонии обеспечивает уменьшение продолжительности искусственной вентиляции легких на 9,6 суток ($p < 0,05$), укорочения пребывания больных в отделении реаниматологии на 11,9 суток ($p < 0,05$) и снижение 28-суточной летальности на 19,9% ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При интенсивном лечении больных тяжелой внебольничной пневмонией, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, целесообразно использовать инвазивный мониторинг центральной гемодинамики на основе транспульмональной термодилуции, что обеспечивает своевременную диагностику острого респираторного дистресс-синдрома, выявление признаков нарушения насосной функции сердца и оценку эффективности их коррекции, а также возможность прогнозирования риска неблагоприятного исхода.

2. При изучении показателей центральной гемодинамики и клинико-лабораторных данных в первые сутки лечения следует учитывать, что независимыми предикторами летального исхода тяжелой внебольничной пневмонии являются прежде всего сердечный индекс менее $2,3 \text{ л/мин/м}^2$ и индекс мощности сердца менее $0,34 \text{ Вт/м}^2$ при нормальном или умеренно повышенном центральном венозном давлении ($> 5 \text{ мм рт. ст.}$). Оценка по шкале CURB-65 > 3 балла также является предиктором летального исхода, но чувствительность и специфичность этого показателя уступают гемодинамическим параметрам. На третьи сутки интенсивного лечения к предиктором неблагоприятного исхода присоединяются гиперлактаемия $> 2,6 \text{ ммоль/л}$ и отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 190 \text{ мм рт. ст.}$

3. Для уточнения варианта и выраженности сердечной недостаточности целесообразно определять содержание в крови NT-proBNP и выполнять эхокардиографическое исследование с обязательным измерением систолического давления в легочной артерии. Уровень NT-proBNP выше 450 пг/мл в сочетании с легочной гипертензией свидетельствует о тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме и указывает на необходимость оптимизации интенсивного лечения. Отсутствие снижения концентрации биомаркера к пятым суткам интенсивного лечения служит предиктором возможного неблагоприятного исхода заболевания.

4. При тяжелой внебольничной пневмонии необходимо учитывать, что центральное венозное давление отражает не волемию, а правожелудочковую дисфункцию, поэтому инфузионную терапию следует контролировать по уровню индекса глобального конечно-диастолического объема, поддерживая его в пределах $680\text{--}800 \text{ мл/м}^2$. При тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме целесообразно раннее (в первые–вторые сутки от поступления) назначение добутамина в дозах $5\text{--}8 \text{ мкг/кг/мин}$. При сохранении артериальной

гипотензии одновременно с добутамином может назначаться норадреналин в дозах 300–600 нг/кг/мин.

5. Для улучшения общих результатов лечения тяжелой внебольничной пневмонии, в том числе осложненной острым респираторным дистресс-синдромом, и снижения реанимационной летальности следует применять разработанный диагностически-лечебный алгоритм.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Авдейкин, С. Н. Оптимизация мониторинга гемодинамики у больных с тяжелой внебольничной пневмонией / С. Н. Авдейкин, И. Н. Тюрин, Н. А. Карпун // *Общая реаниматология.*– 2015.– Том 11. – № 2.– С. 18–24.

2. Авдейкин, С. Н. Центральная гемодинамика и индекс внесосудистой воды легких при различной тяжести течения внебольничной пневмонии / С. Н. Авдейкин // *Общая реаниматология.*– 2015.– Том 11. – № 4.– С. 23–32.

3. Авдейкин, С. Н. Ранние предикторы летальности при внебольничной пневмонии / С. Н. Авдейкин, И. Н. Тюрин, Н. А. Карпун, А. В. Саликов, И. А. Козлов // *Неотложная медицина. Медицинский алфавит.*– 2015.– Том 4. – № 20.– С. 29–35.

4. Авдейкин, С. Н. Биомаркер напряжения миокарда NT-proBNP у больных тяжелой внебольничной пневмонией / И. А. Козлов, И. Н. Тюрин, С. Н. Авдейкин, И. Ю. Уфимцева, А. В. Саликов, Н. А. Карпун // *Общая реаниматология.*– 2016.– Том 12. – № 3.– С. 24–33.

5. Авдейкин, С. Н. Оптимизация гемодинамической поддержки у больных с тяжелой внебольничной пневмонией / С. Н. Авдейкин, И. Н. Тюрин, С. А. Раутбарт, Л. С. Саенко, В. С. Суряхин // *Тезисы XV Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»* (г. Москва, 18–19 ноября 2013 г.). – М., 2013.– С. 17.

6. Авдейкин, С. Н. Оптимизация адреномиметической поддержки у больных с тяжелой внебольничной пневмонией с использованием метода транспульмональной термодилуции PiCCO / Е. А. Евдокимов, Н. А. Карпун, И. Н. Тюрин, С. Н. Авдейкин, Т. В. Попов, Л. С. Саенко // *Материалы XV сессии МНОАР в Голицино. 28 марта 2014 г.* – М., 2014.– С. 17.

7. Авдейкин, С. Н. Особенности волевической терапии у больных с тяжелой внебольничной пневмонией / Е. А. Евдокимов, Н. А. Карпун, И. Н. Тюрин, С. Н. Авдейкин, Т. В. Попов, Л. С. Саенко // *Материалы XV сессии МНОАР (г. Голицино Московской области, 28 марта 2014 г.)*.– М., 2014.– С. 17–18.

8. Авдейкин, С. Н. Эффективность мониторинга центральной гемодинамики в оптимизации интенсивного лечения больных с тяжелой внебольничной пневмонией / И. Н. Тюрин, С. Н. Авдейкин, Н. А. Карпун // *Тезисы XVI Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»* (г. Москва, 27 ноября 2014 г.).– М., 2014.– С. 87.

9. Авдейкин, С. Н. Ранние гемодинамические предикторы летальности при тяжелых внебольничных пневмониях / С. Н. Авдейкин, И. Н. Тюрин, Н. А. Карпун // Тезисы XVII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (г. Москва, 19–20 ноября 2015 г.). – М., 2015. – С. 12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

APACHE II – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (шкала оценки острых и хронических функциональных изменений).

BNP – натрийуретический пептид В-типа.

CURB-65 – community acquired pneumonia severity score (шкала оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии).

NO – оксид азота.

NT-proBNP – N-терминальная часть неактивного предшественника натрийуретического пептида В-типа.

SSC – Surviving Sepsis Campaign

АБТ- Антибактериальная терапия.

АД диаст – артериальное давление диастолическое.

АД сист – артериальное давление систолическое.

АД ср – артериальное давление среднее.

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент.

БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость.

ВП – внебольничная пневмония.

ВГОК – внутригрудной объем крови.

ВСВЛ – внесосудистая вода легких.

ГКДО – глобальный конечно-диастолический объем.

ГФИС – глобальная фракция изгнания сердца.

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии.

ДЛAc - систолическое давление в легочной артерии.

ИВГОК – индекс внутригрудного объема крови.

ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких.

ИГДКО – индекс глобального конечно-диастолического объема.

ИМС – индекс мощности сердца.

иОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления.

ИФС – индекс функции сердца.

КДО - конечно-диастолический объем.

КТ – компьютерная томография.

ЛЖ – левый желудочек.

НА – норадреналин

НУП – натрийуретический пептид.

ОКС – острый коронарный синдром.

ОЛ – отек легких.

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление.
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.
ОР – отделение реаниматологии.
ПДКВ – положительное давление конца выдоха.
ППП - площадь правого предсердия.
СВ – сердечный выброс.
СВР – системная воспалительная реакция.
СИ – сердечный индекс.
СШ – септический шок.
УИ – ударный индекс.
УО – ударный объем.
ФИ - фракция изгнания.
ХНК – хроническая недостаточность кровообращения.
ЦВД – центральное венозное давление.
ЦГД - центральная гемодинамика.
ЧСС – частота сердечных сокращений.
ЭхоКГ – эхокардиография.