

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИС-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ И ПОЛИМИКСИНОВОЙ СОРБЦИИ ЭНДОТОКСИНА

Бабаев М.А.¹, Шалгинских О.А.¹, Масленникова М.А.², Урбанов А.В.¹,
Комнов Р.Д.¹, Дымова О.В.¹, Еременко А.А.¹

¹ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФGAOU BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Бабаев Максим Александрович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Россия)
E-mail: maxbabaev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4288-3791>

При сепсисе у 25–60% пациентов уже в первые сутки от момента возникновения может развиваться сепсис-индуцированная кардиомиопатия, которая вызывается воздействием эндотоксинов и цитокинов, характеризуется расширением левого желудочка, снижением сердечного выброса и при благоприятном течении обратимостью процесса в течение 10 сут. На примере пациента после кардиохирургической операции, осложнившейся шоком смешанной этиологии (септическим и кардиогенным вследствие сепсис-индуцированной кардиомиопатии), были продемонстрированы стратегия современной диагностики на основе определения клиничко-лабораторного фенотипа сепсиса и типа ответа сердечно-сосудистой системы на генерализованное воспаление, подбор комбинированной целенаправленной поддержки жизнеобеспечения, включающий экстракорпоральную мембранную оксигенацию, продленную ультрагемодиализацию и таргетную лечебную терапию, связанную с применением сорбции эндотоксина с помощью колонки с полимиксином В.

Ключевые слова:

сепсис, сепсис-индуцированная кардиомиопатия, септический шок, фенотипы сепсиса, ЭКМО, РМХ-гемоперфузия

Для цитирования: Бабаев М.А., Шалгинских О.А., Масленникова М.А., Урбанов А.В., Комнов Р.Д., Дымова О.В., Еременко А.А. Успешное лечение сепсис-индуцированной кардиомиопатии с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации и полимиксиновой сорбции эндотоксина // Клинич. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2019. Т. 7, № 3. С. 105–117. doi: 10.24411/2308-1198-2019-13012

Статья поступила в редакцию 25.06.2019. Принята в печать 25.07.2019.

Successful treatment of sepsis-induced cardiomyopathy using extracorporeal membrane oxygenation and polymyxin-b endotoxin adsorption

Babaev M.A.¹, Shalginских O.A.¹, Maslennikova M.A.², Urbanov A.V.¹, Komnov R.D.¹, Dymova O.V.¹, Eremenko A.A.¹

¹ Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

CORRESPONDENCE

Babaev Maxim A. – MD, Chief Researcher of Intensive Care Unit, Petrovsky National Research Center of Surgery (Moscow, Russia)
E-mail: maxbabaev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4288-3791>

Keywords:
sepsis, sepsis-induced
cardiomyopathy, septic
shock, sepsis phenotypes,
ECMO, PMX hemoperfusion

Sepsis-induced cardiomyopathy develops as early as the first day in 25–60% of septic patients. It is believed to be caused by circulating endotoxins and cytokins and characterized by enlargement of left ventricle, a decrease in cardiac output and reversibility in favorable conditions within 10 days. In this article a clinical case of a patient with shock development (with elements of cardiogenic and septic shock) after cardiac surgery is considered and we demonstrate new diagnostic and treatment strategies based on clinical and laboratory phenotype determination of sepsis and cardiovascular system response type to generalized inflammation; selection of life support therapies, including extracorporeal membrane oxygenation, continuous renal replacement therapies and target therapy with PMX-B endotoxin adsorption.

For citation: Babaev M.A., Shalginskih O.A., Maslennikova M.A., Urbanov A.V., Komnov R.D., Dymova O.V., Eremenko A.A. Successful treatment of sepsis-induced cardiomyopathy using extracorporeal membrane oxygenation and polymyxin-b endotoxin sorbtion. *Clin Experiment Surg.* Petrovsky J. 2019; 7 (3): 105–17. doi: 10.24411/2308-1198-2019-13012 (in Russian)

Received 25.06.2019. **Accepted** 25.07.2019.

Сепсис является гетерогенным состоянием и определяется как полиорганная дисфункция, вызванная генерализованным ответом организма на инфекционный агент [1]. По мнению различных авторов, в 25–60% случаев сепсис и септический шок приводят к развитию вторичной кардиомиопатии (КМП), характеризующейся неспособностью сердца функционировать как насос [2]. Сепсис-индуцированная КМП (СИКМП) является важным компонентом полиорганной недостаточности и связана с неблагоприятными исходами и более высокой смертностью [3].

СИКМП впервые описали М.М. Parker и соавт. в 1984 г. [4]. При СИКМП миокард функционально и структурно поражается эндотоксином, воспалительными цитокинами и оксидом азота, что приводит к развитию митохондриальной дисфункции. Клинически это проявляется систолической и/или диастолической, а также правожелудочковой недостаточностью. Главным отличием СИКМП от других видов КМП является обратимость изменений через 7–10 дней.

Parker и соавт. сообщили интересный факт, что у выживших после септического шока пациентов наблюдалось быстрое снижение сердечного выброса (СВ) и увеличение конечно-диастолического объема (КДО). У пациентов с неблагоприятным исходом сердечная дисфункция была менее выражена [4, 5]. Однако метаанализ, выполненный в 2013 г. S.J. Huang и соавт., показал, что желудочковая дисфункция или дилатация у пациентов с сепсисом не связана с более низкой смертностью [6]. Предполагается, что летальность зависит не от наличия у пациента СИКМП, а от гиперкинетической реакции миокарда. Пациенты с СИКМП, как правило, демонстрируют гипо- либо нормокинетическую реакцию, в связи с чем их результаты могут быть лучше, чем у пациентов с септическим шоком, не осложненным развитием СИКМП.

Новый подход в определении различных возможных вариантов ответов сердечно-сосудистой

системы при септическом шоке был представлен в работе G. Geri и соавт. [7]. Проанализировав клинические данные и показатели эхокардиографии (ЭхоКГ), они выявили 5 гемодинамических профилей при септическом шоке. Основу этой работы составляла база данных 2 клинических исследований (Hemosepsis, январь 2011–2013 гг., и Hemopred, 2012–2014 гг.), проведенных в 12 отделениях реанимации, а также ранее полученные сведения о том, что уже в первые 24 ч возникновения септического шока систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) может наблюдаться у 39% пациентов.

Согласно полученным результатам, у 17% больных (фенотип I) с септическим шоком не выявлено никаких сердечно-сосудистых дисфункций. Летальность в данной группе составила около 21%. 18% пациентов (фенотип II) характеризовались низкими показателями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и сердечного индекса (СИ), имели более высокий уровень лактата, требовали более высоких доз норадреналина и не отвечали на объемную нагрузку. Насыщение венозной крови кислородом (SatO_{2v}) у этих пациентов соответствовало нормальным показателям. Точно так же давление наполнения ЛЖ, отраженное отношением E/E', оставалось невысоким, несмотря на сердечную недостаточность. Летальность при этом фенотипе была наиболее высокой и достигала 50%. Пациенты с гиперкинетическим ответом (высокая ФВ ЛЖ и СИ, отсутствие реакции на нагрузочные пробы) представляли фенотип III, встречающийся у 23% пациентов и приводящий к неблагоприятному исходу в 24% случаев. 23% составляли группу с правожелудочковой недостаточностью (фенотип IV), у них чаще, чем в других фенотипах, источником инфекции являлись легкие [8], отмечались признаки снижения оксигенирующей функции легких (PaO₂/FiO₂ <200 мм рт.ст.), а летальность составила 40%. 19% пациентов с сохранявшейся, несмотря на казалось бы достаточную инфузионную

терапию, гиповолемией, низким СИ и центральным венозным давлением (ЦВД), нормальной ФВ ЛЖ представляли фенотип V; летальность в этой группе составила 39%. В отличие от предыдущих исследований [3], авторам не удалось отдельно выделить фенотип пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, так как ее признаки наблюдались во всех группах, за исключением группы без нарушения гемодинамики.

По мнению G. Geri, данный подход позволяет более точно определить целевые группы для волевой, вазопрессорной, инотропной и механической поддержки перфузии [9, 10].

В основе лечения СИКМП, а точнее создания условий для скорейшей обратимости процесса или, наоборот, профилактики осложнений, лежит подбор своевременной адекватной и эффективной терапии сепсиса. Основным барьером на пути прогресса в этом вопросе является выраженная гетерогенность сепсиса. В мае 2019 г. в журнале «JAMA» были опубликованы данные ретроспективного анализа [11] пациентов с сепсисом, в ходе которого были выявлены 4 клинических фенотипа (α , β , γ , δ), коррелировавшие с характером реакции хозяина и клиническими исходами. Определение фенотипов позволило понять причины неоднородности лечебных эффектов, получаемых при стандартной терапии сепсиса.

Из 4 выявленных фенотипов δ -фенотип (от 5 до 23% случаев) наиболее сильно связан с нарушениями перфузии, функции сердечно-сосудистой системы, дисфункцией печени и почек, характеризовался гипотензией, повышением уровня лактата в сыворотке, цитолизом (с повышением сывороточных трансаминаз), увеличением маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и нарушением показателей коагуляции. Частота госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), средние показатели SOFA (шкала SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, служит для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в ОРИТ) у этих пациентов превышали аналогичные показатели пациентов с другими фенотипами ($6,6 \pm 3,7$), а показатели госпитальной, 28- и 365-дневной летальности у пациентов с δ -фенотипом в сравнении с данными других пациентов были наивысшими (32, 40, 40% соответственно; $p < 0,01$). Эти характеристики были схожи с ранее описанным гипервоспалительным субфенотипом при остром респираторном дистресс-синдроме [12] и напоминают эндотипы сепсиса, полученные с использованием транскриптомного анализа циркулирующих иммунных клеток (MARS 2) [13–15]. Подобное соответствие между клиническими фенотипами и компьютер-идентифицированными транскриптомными эндотипами говорит о том, что подобная оценка способна вы-

явить подгруппы пациентов, применение у которых той или иной таргетной терапии ассоциируется с наибольшими клиническими преимуществами.

Таким образом, в настоящий момент ключевым подходом, определяющим правильность выбора стратегии и тактики лечения пациентов с сепсисом и его осложнениями, является раннее распознавание клинического фенотипа пациента.

Цель описания истории болезни пациента с септическим шоком и СИКМП после реконструктивной операции на сердце – продемонстрировать эффективность подбора комбинированной таргетной терапии на основании определения клинического фенотипа сепсиса и типа ответа сердечно-сосудистой системы на генерализованное воспаление.

Клинический случай

Пациент М., 50 лет, поступил в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» с жалобами на тупые давящие боли за грудиной и одышку, возникающие при небольшой физической нагрузке и купирующиеся через 1–2 мин в покое и приеме нитратов. Диагноз: ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия IV функционального класса (ФК), постинфарктный кардиосклероз (Q-позитивный заднебоковой инфаркт миокарда); стентирование огибающей артерии, попытка реканализации правой коронарной артерии; постинфарктная митральная недостаточность (МН) III степени; легочная гипертензия (ЛГ) II степени; недостаточность кровообращения II степени, III ФК NYHA; гипертоническая болезнь III степени; хронический бронхит курильщика в стадии ремиссии; желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря; киста правой почки.

Из анамнеза известно, что в течение последних 5 лет пациент отмечал нестабильность артериального давления (АД) с максимальными подъемами до 190 мм рт.ст., сопровождавшимися болями за грудиной. Прием препаратов не приносил отчетливого эффекта. За 3 мес до настоящей госпитализации больной перенес Q-позитивный заднебоковой инфаркт миокарда, сопровождавшийся падением гемодинамики. В стационаре выполнены стентирование огибающей артерии, реканализация правой коронарной артерии не удалась. После выписки чувствовал себя плохо: сохранялась одышка, отмечались отеки, спал в вынужденном положении, практически сидя. При контрольном обследовании по месту жительства выявлен двусторонний гидроторакс на фоне выраженной МН (IV степени) и снижение ФВ ЛЖ до 38%, ЛГ II степени.

При обследовании в РНЦХ частота сердечных сокращений (ЧСС) – 81/мин, АД – 90/60 мм рт.ст., на ЭКГ синусовый ритм, умеренная гипертрофия левого предсердия (ЛП), рубцовые изменения мио-

карда по заднебоковой стенке ЛЖ, единичные желудочковые экстрасистолы. На трансторакальной ЭхоКГ: повышенная трабекулярность в области верхушки ЛЖ, конечно-диастолический размер (КДР) – 5,6 см (*N* до 5,5 см), конечно-систолический размер (КСР) – 4,9 см, толщина межжелудочковой перегородки (тМЖП) – 1,0 см, толщина задней стенки ЛЖ (тЗСЛЖ) – 0,6 см, конечно-диастолический объем (КДО) – 145 мл, конечно-систолический объем (КСО) – 83 мл, ударный объем (УО) – 62 мл, ФВЛЖ – 43% (по Симпсону); миокард задней и боковой стенок представлен рубцовой тканью; правый желудочек (ПЖ) – 3,0 см (*N* до 3,0 см); диаметр кольца митрального клапана (МК) – 30 мм, створки уплотнены, задняя створка ригидна, подтянута; диастолический кровоток: E – 0,7 м/с, A – 0,5, E/A – 1,4, E>AV_{max} – 0,7 м/с, PGr – 2,0 мм рт.ст.

Заключение ЭхоКГ: состояние после стентирования обгибающей артерии; постинфарктный кардиосклероз; незначительная дилатация левых отделов сердца; снижение глобальной и локальной систолической функции ЛЖ; атеросклеротическое поражение корня аорты, створок аортального и митрального клапанов; диастолическая дисфункция 2-го типа; МН II степени; трикуспидальная недостаточность (ТН) I степени; ЛГ II степени. Данных за плевральный выпот нет. В общем анализе крови у пациента определялся лейкоцитоз до $13 \times 10^9/\text{л}$ без палочкоядерного сдвига и повышение СОЭ (по Панченкову) до 22 мм/ч. Пациент был подготовлен к аортокоронарному шунтированию и протезированию МК. Степень риска по шкале Euroscore II составила 64,5%.

Выполнена операция аутовенозного аортокоронарного шунтирования боковой ветви обгибающей артерии (БВ ОА) и правой коронарной артерии

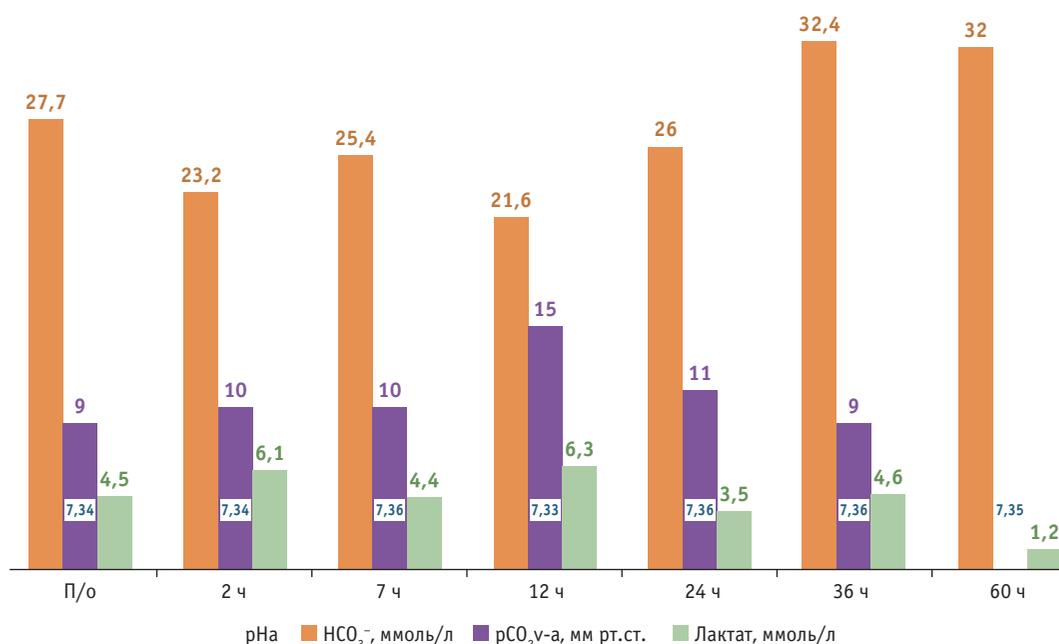
(ПКА), пластика МК опорным кольцом (Sorin Group Sovereignband, диаметр 30 мм) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кровяной кардиоплегии. Время ИК составило 173 мин, ишемия миокарда – 126 мин (хирург – проф. И.В. Жбанов). Интраоперационно отмечалась нестабильность синусового ритма – тахи-/брадиаритмия от 40 до 120/мин.

При поступлении в ОРИТ у пациента отмечались озноб, синусовая тахикардия с ЧСС до 120/мин, среднее АД – 80 мм рт.ст., центральное венозное давление (ЦВД) – 16–18 мм рт.ст., модифицированный шоковый индекс (МШИ) [16] составил 1,37, лактат в артериальной крови максимально поднимался до 6,5 ммоль/л, парциальное давление кислорода в центральной вене (pO_2v) – 32–34 мм рт.ст., насыщение кислорода в центральной вене ($SatO_2v$) – 64–66%. В связи с нарушениями ритма сердца инъекционно вводили калийсодержащие препараты, β-блокаторы, была начата инфузия амиодарона в дозе 900 мг/сут. Выраженную сосудистую недостаточность корригировали инфузией норадrenalина (НА) в дозе 400–500 нг/кг в минуту, Допамин (ДА) вводился в дозе 3 мкг/кг в минуту. На ЭКГ отмечались снижение амплитуды зубца R в I, AVR, V₆ отведениях и подъем сегмента ST до 2–3 мм в V₁₋₂. По шкале APACHE II состояние пациента оценивалось в 8–9 баллов.

Через 9 ч после поступления в ОРИТ на фоне адекватных показателей газового и кислотно-щелочного анализа крови после полного пробуждения пациент был переведен на самостоятельное дыхание и в последующем экстубирован. В течение последующих суток были отмечены тенденция к олигурии и признаки печеночно-почечной недостаточности [билирубин общий 57,3 мкмоль/л,

Рис. 1. Мониторинг показателей кислотно-щелочного состояния в первые 72 ч после операции

Fig. 1. Acid-base balance monitoring in the first 72 hours after surgery



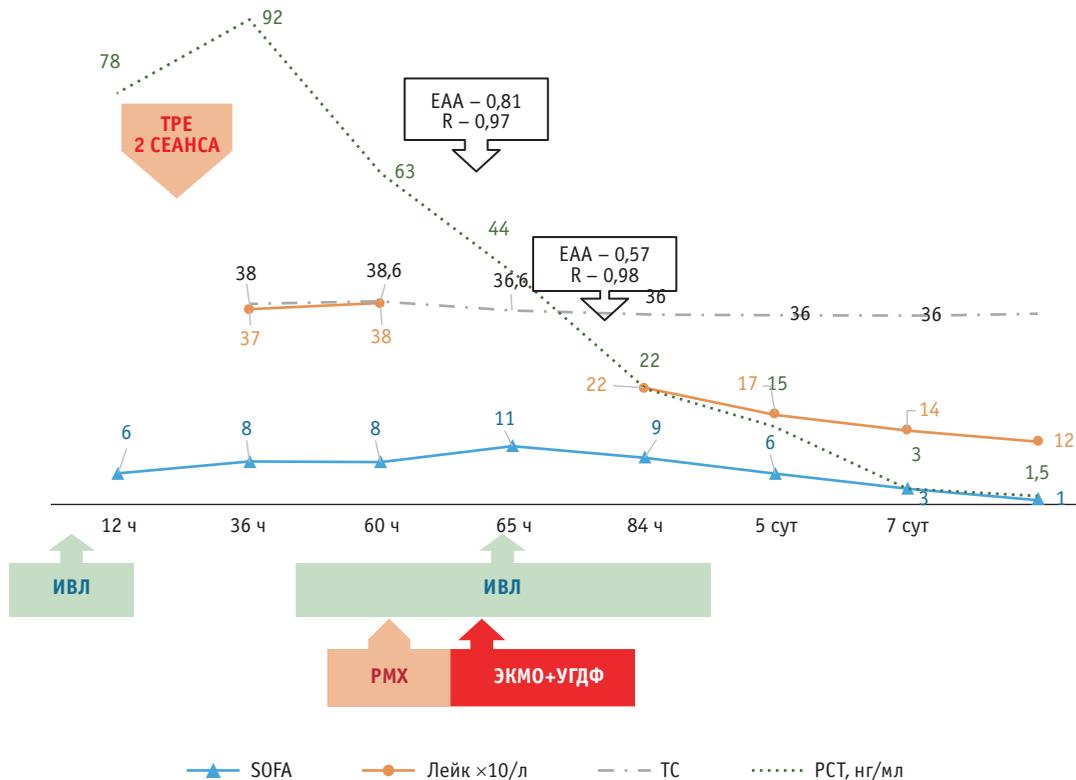


Рис. 2. Динамика клинико-лабораторных показателей течения сепсиса на фоне проводимой экстракорпоральной поддержки

Fig. 2. Clinical and laboratory values of sepsis during extracorporeal support

SOFA – шкала оценки тяжести органной дисфункции при сепсисе; T – температура; PCT – прокальцитонин; EAA – показатель активности эндотоксина; R – показатель активности нейтрофилов; PMX – сорбционная колонка с полимиксином В; TPE – терапевтический плазмообмен; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; УГДФ – ультрагемодиализация.

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment score; T – temperature; PCT – procalcitonin; EAA – Endotoxin Activity Assay; R – neutrophil oxidative response level; PMX – polymyxin B hemoperfusion; TPE – therapeutic plasma exchange; MV – mechanical ventilation; ECMO – Extracorporeal membrane oxygenation.

аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 726 ед./л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 713 ед./л, креатинин – 160 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ) – 42,64 мл/мин/1,73м²]. При УЗИ органов брюшной полости обнаружена анэхогенная жидкость над почками и в полости малого таза, вялая перистальтика. На контрольной ЭхоКГ выявлено увеличение КДО ЛЖ до 230 мл, КСО ЛЖ до 109 мл, ФВЛЖ – 32%. Уровень высокочувствительного тропонина I составил 15,39 нг/мл. Тяжесть состояния по шкале SOFA оценивалась в 5–6 баллов и была преимущественно обусловлена почечно-печеночной, сосудистой (НА до 100 нг/кг в минуту) и сердечной (нельзя исключить повреждения по переднебоковой стенке ЛЖ) дисфункциями. Учитывая выраженный цитолиз, выполнен сеанс терапевтического плазмаобмена (2 л) с адекватным возмещением свежезамороженной плазмы и альбумином.

Динамика показателей кислотно-щелочного состояния и перфузии в первые 3 сут после операции показана на рис. 1.

К 3-м послеоперационным суткам состояние пациента стало ухудшаться, что было обусловлено

выраженной системно-воспалительной реакцией: стойкая гипертермия до 38,6 °С, в анализах крови лейкоцитоз до 37,1×10⁹/л с палочкоядерным сдвигом до 36%, юные формы до 6%, лимфоцитопения до 6%, лейкоцитарный индекс интоксикации 16 ед., выраженное повышение уровня прокальцитонина (PCT) – до 92 нг/мл, С-реактивного белка (СРБ) – до 238 мг/л, и прогрессирующими органными дисфункциями – оценка по шкале SOFA увеличилась до 8–9 баллов.

Нестабильная гемодинамика (тенденция к гипотензии, снижение глобальной сократимости миокарда – ФВ ЛЖ 28%, утолщение стенок миокарда ЛЖ) потребовала увеличения кардиотонической и вазопрессорной поддержки (ДА до 5 мкг/кг в минуту, НА до 300–400 нг/кг в минуту). Возникшая острая дыхательная недостаточность (одышка, артериальная гипоксемия – SatO₂ по пульсоксиметру снизилась до 87–88%), неэффективность неинвазивных методов респираторной поддержки привели к интубации и переводу пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), а в связи с нарастанием уровня сывороточных ферментов (АСТ – 1237 ед./л, АЛТ – 1710 ед./л, ЛДГ – 2142 ед./л)

Изменение локальной сократимости левого желудочка по данным чреспищеводной эхокардиографии

Стенка	Сегмент														
	базальный					средний					верхушечный				
	исх	12ч	65ч	7с	10с	исх	12ч	65ч	7с	10с	исх	12ч	65ч	7с	10с
Передняя	N	Г	А	Г	N	N	А	А	Г	N	N	ГП	N	N	N
Передне-перегор	N	Г	А	Г	N	N	Г	Г	N	N	N	ГП	N	N	N
Перегородка	N	ГА	А	Г	N	N	Г	Г	Г	N	N	N	N	N	N
Нижняя	Р	Р	Р	р	Р	Р	р	р	Р	Р	N	N	Г	Г	N
Задняя	Р	Р	Р	р	Р	Р	р	р	Р	Р	N	N	Г	Г	N
Боковая	Р	Р	Р	р	Р	Р	р	р	Р	Р	N	ГП	ГП	N	N

Примечание. А – акинез; N – нормокинез; Р – рубец; Г – гипокинез; ГП – гиперкинез.

был проведен второй сеанс терапевтического плазмаобмена с объемом удаления 3150 мл. В анализе крови появилась тромбоцитопения до 129×10^9 /л, эритроцитопения – $2,8 \times 10^{12}$ /л, уровень гематокрита снизился до 27%. Состояние пациента стало соответствовать диагнозу «сепсис, септический шок». Была усилена схема антибиотикотерапии с учетом возможного риска как грамположительной, так и грамотрицательной инфекции (тиенам), взят посев крови и анализ на активность эндотоксина и фагоцитоза, заменен центральный венозный катетер (в полученных результатах бактериологического исследования роста микрофлоры не выявлено).

Несмотря на проводимую терапию, к 60-му часу состояние пациента стало плохо управляемым – по шкале SOFA оценка выросла до 11 баллов. Отмечены признаки миокардиальной дисфункции: увеличение уровня мозгового натрийуретического пептида В (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-pro BNP) – 549/15400 нг/мл, снижение на 50% послеоперационного показателя ударного объема (25–30 мл) и на 25% ФВЛЖ, сохраняющееся увеличение КДО до 220 мл), что требовало применения нарастающих доз ДА до 10 мкг/кг в минуту. Сосудистая недостаточность корригировалась увеличением дозы НА до 800 нг/кг в минуту. Модифицированный шоковый индекс не снижался <1,38.

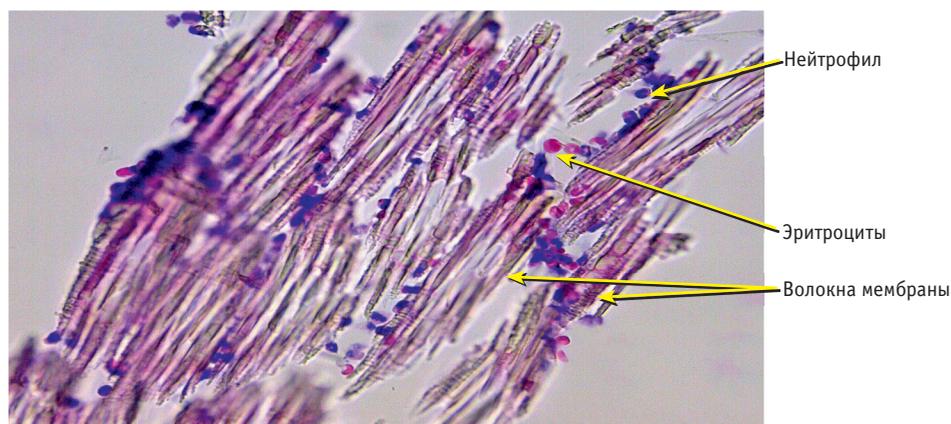
Динамика системно-воспалительного ответа, уровня прокальцитонина, активности эндотоксина и фагоцитарной активности, тяжести течения множественной органной дисфункции (МОД) на фоне проводимой экстракорпоральной поддержки показана на рис. 2.

Вследствие крайне тяжелого состояния пациента (SOFA 11–12 баллов), наличия сепсиса с клиникой шока смешанной этиологии (септический и кардиогенный, в связи с СИКМП), высоких значений уровня активности эндотоксина (ЕАА 0,81), свидетельствующих о большой вероятности неблагоприятного исхода, отсутствия положительной реакции на проводимую фармакологическую терапии больному применили комбинированную экстракорпоральную поддержку в виде вено-артериальной экстракорпоральной оксигенации (в-а ЭКМО, «Maquet», Германия), продленной вено-венозной ультрагемодиализации (УГДФ), полимиксиновой гемоперфузии с целью сорбции эндотоксина (РМХ-гемоперфузия, «TORAY», Япония).

На фоне ЭКМО с производительностью 4200 мл/мин гемодинамика стабилизировалась, доза ДА была сокращена до 3 мкг/кг в минуту, а инфузия НА прекращена. МШИ снизился до 0,98–1,1 (AD_{cp} – 70–90 мм рт.ст., ЧСС – 80/мин). На ЭКГ и по данным чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ отмечалась положительная динамика (см. таблицу, рис. 1, 2).

Рис. 3. Полимиксиновые волокна с адсорбированными клетками крови, преимущественно нейтрофилами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 3. Polymyxin fibers with adsorbed blood cells, predominantly neutrophils. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$



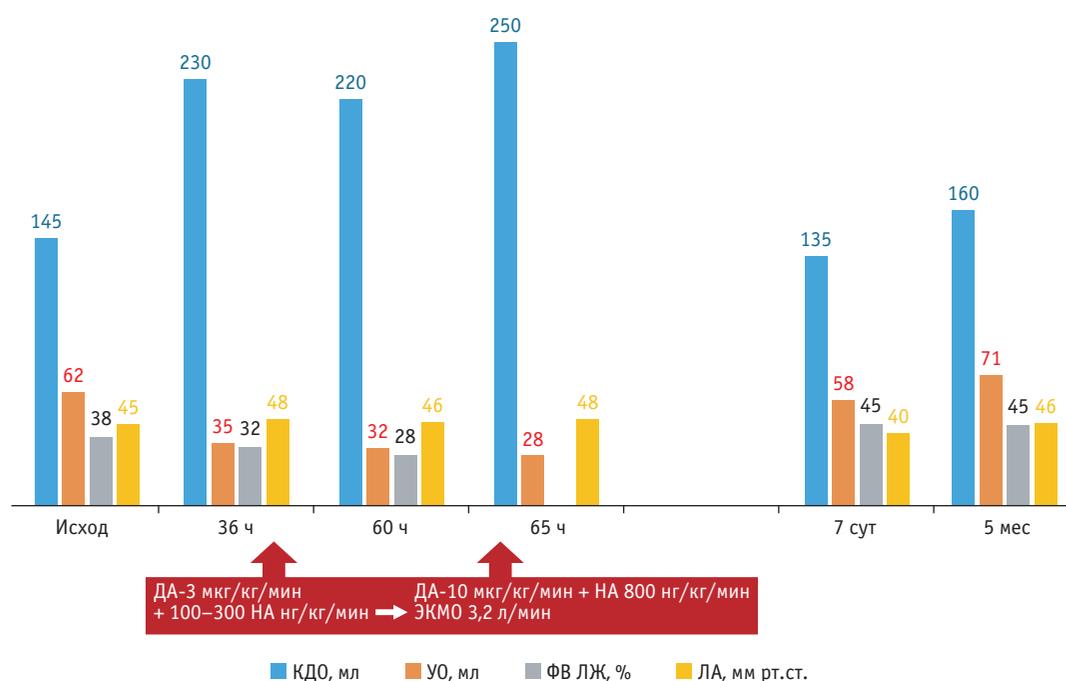


Рис. 4. Динамика показателей производительности левого желудочка, давления легочной артерии и осуществляемая фармакологическая и механическая поддержка

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Fig. 4. Dynamic of the left ventricular performance values and pulmonary artery pressure and performed pharmacological and extracorporeal support

Decoding of abbreviations is given in the text.

Состояние пациента постепенно улучшалось и к 6-м послеоперационным суткам соответствовало 6 баллам по шкале SOFA. Суммарное время применения в-а ЭКМО и УГДФ составило около 80 ч, после чего на фоне стабильной гемодинамики без применения кардиотоников и вазопрессоров, снижения уровня BNP/NT-pro BNP до 336/1540 нг/мл, при адекватном диурезе и нормализовавшихся показателях креатинина крови и СКФ оба вспомогательных экстракорпоральных контура были удалены. Сорбционная колонка с полимиксином В использовалась в течение 12 ч, а еще через 24 и 72 ч были взяты контрольные анализы на активность эндотоксина и фагоцитарную активность, которые показали хороший эффект от проведенной манипуляции (ЕАА – 0,5, Response – 0,98 и ЕАА – 0,35, Response – 0,98 соответственно). На рис. 3 представлена гистологическая картина распила полимиксиновой колонки, где отчетливо видны адсорбированные на ее волокнах нейтрофилы.

В целом к 7-м суткам воспалительный процесс был купирован, восстановлено самостоятельное дыхание, пациент экстубирован и уже на 8-е сутки переведен в профильное отделение на долечивание.

На контрольной ЭхоКГ: КДО ЛЖ – 135 мл, КСО – 75 мл, ФВЛЖ – 45%, УО – 58 мл, давление в легочной артерии (ДЛА) – 40 мм рт.ст., ЛГ – I степени, функция протеза МК в норме, толщина ПЖ – 2,7 см. На ЭКГ отмечено восстановление зон гипокинеза ЛЖ (см. таблицу).

При контрольном исследовании через 3 и 5 мес показатели КДР, КСР, тМЖП, тЗСЛЖ, толщина ПЖ и ДЛА не отличались от исходных (рис. 4).

Обсуждение

На данном клиническом примере продемонстрирована последовательность патофизиологических событий, приведшая к развитию шока смешанной этиологии, даны клинико-лабораторные характеристики на каждом этапе, обозначен фенотип ответа организма и на основании полученных сведений подобраны комбинированная целенаправленная поддержка жизнеобеспечения и таргетная лечебная терапия.

Факторы риска возникновения МОД и сепсиса: проведение операции практически по жизненным показаниям, в связи с выраженной декомпенсацией по обоим кругам кровообращения, митральной недостаточностью, ЛГ, а также наличие активации воспалительного ответа, что выразилось лейкоцитозом, увеличением СОЭ, нарушениями проницаемости.

Непосредственной причиной возникновения МОД в периоперационном периоде была нестабильная гемодинамика с увеличением МШИ >1,3, требующая постоянной инфузии вазопрессоров и приведшая к гипоперфузии органов с подъемом в-а разницы по pCO_2 >6 мм рт.ст., тенденцией к ацидозу (HCO_3^- находился на нижней границе нормы), появлением лактата в артериальной крови >2 ммоль/л. Исходные факторы риска, периоперационная гипоперфузия, МОД, по-видимому, стали пусковым механизмом для дестабилизации внутрикишечной флоры и ее транслокации, а также для первичной сенсбилизации организма эндотоксином и воспалительными цитокинами, что могло проявляться ознобом, сосудистой недостаточностью, а также появившимися изменениями на ЭКГ (снижение вольтажа зубца R, подъем сегмента ST в незатронутой первичным инфарктом миокарда зоне).

В тот момент развитие МОД (сердечно-сосудистой, почечно-печеночной) мы связывали с повторными ишемическими интраоперационными повреждениями, опираясь в том числе на возросший в последующем анализе уровень высокочувствительного тропонина I, картину ЭхоКГ (увеличение КДО со снижением УО) и рост уровня BNP и NT pro-BNP. Однако происходящие в дальнейшем клинические события в корне изменили нашу концепцию.

Несмотря на стабилизацию гемодинамики на фоне подобранной волемической и вазопрессорной терапии, выполненный сеанс лечебного плазмообмена, адекватное психоэмоциональное поведение пациента на самостоятельном дыхании, к середине 2-х суток была отмечена картина прогрессирующего генерализованного воспаления с подъемом температуры тела, изменениями формулы крови и значимым повышением маркеров воспаления. Степень выраженности органных дисфункций нарастала – ее оценка по SOFA поднялась на 2 балла. Второй сеанс плазмообмена позволил остановить ухудшение ситуации, но не улучшил состояние пациента. Данные клинко-лабораторного исследования позволили поставить диагноз «сепсис». Усугубление сердечной-сосудистой недостаточности диктовало необходимость увеличения применяемых доз вазопрессоров и кардиотоников, а состояние расценивалось как септический шок и СИКМП.

По данным литературы, на настоящий момент осталось лишь одно объяснение возникновения СИКМП, и оно связано с воздействием на миокард эндотоксинов и оксида азота, высвобождающегося при стимуляции цитокинами. Эндотоксин вызывает нарушения в структуре и функции митохондрий, которые приводят не только к дефициту энергоснабжения, но и к перепроизводству молекул, опосредованных повреждением (DAMPs), что, в свою очередь, способствует усугублению воспаления миокарда и развитию СИКМП [17].

Липополисахарид вызывает дозозависимый аутофагический ответ, при его низких концентрациях аутофагия увеличивается пропорционально величине повреждения и является адаптивной, способствуя выживанию и поддержанию нормальной функции органов. Обратная реакция наблюдается на поздних стадиях сепсиса в условиях выраженного эндотоксикоза и приводит к неэффективному удалению дисфункциональных органелл и чрезмерному накоплению DAMPs [18]. Высокая значимость влияния эндотоксина и последующего выброса цитокинами оксида азота на угнетение функции ЛЖ продемонстрирована в многочисленных работах [19]. Оксид азота действует в сердце, уменьшая ответ миофибрилл на кальций, вызывая митохондриальную дисфункцию [20] и подавляя

β-адренергические рецепторы [21]. В 2001 г. М. Киров и соавт. сообщили, что постоянная инфузия метиленового синего противодействует депрессии миокарда, поддерживает транспорт кислорода и снижает потребность в одновременной адренергической поддержке. Во многих исследованиях [22, 23] выявлены нарушения работы кальциевых каналов кардиомиоцита, обусловленных воздействием свободных радикалов на клетку, что приводит к снижению внутренней сократимости миокарда.

Версия ишемии миокарда в результате неадекватного коронарного кровотока не подтвердилась в нескольких исследованиях [24, 25]. В работе М. Kristien и соавт. у пациентов с повышенным уровнем тропонина I и T, ЭхоКГ-признаками миокардиальной систолической или диастолической дисфункции были выявлены зоны гипертрофированных кардиомиоцитов с сохранными ядрами клеток и окруженных интерстициальным отеком, но зона некроза, свойственная инфаркту миокарда, отсутствовала [26]. Повышение уровня тропонина встречается у 43–85% пациентов с септическим шоком, оно связано с более высоким риском смерти [27–29]. Однако использование тропонина для диагностики СИКМП ограничено множеством других причин: острый коронарный синдром (ОКС), острое повреждение почек и т.д., – которые могут повлиять на его уровень [30]. Превалирование эпикардиальных повреждений, выявленных при использовании кардио-МРТ, также говорит о не ишемической природе повреждения. Сами авторы считают, что такие изменения вызваны ацидозом и/или развитием воспаления [31].

Одно из последних обсервационных исследований [32] показало, что СИКМП связана с повышением уровня BNP. В этом исследовании авторы пришли к выводу, что тяжесть критического состояния, а не СИКМП, вероятно, является основной причиной роста BNP у пациентов с сепсисом. По этой причине BNP, так же как и тропонин, не следует использовать в качестве прогностического маркера СИКМП.

Сепсис может вызывать КМП Такоцубо (ТКМП), известную как стрессовая КМП или синдром «разбитого сердца», отличающуюся от СИКМП. При ТКМП наблюдаются снижение сократительной функции средних и верхушечных сегментов, гиперкинез базальных стенок, что приводит к появлению дистального желудочка в форме баллона, а этиология и изменения миокарда при СИКМП связаны с глобальным нарушением функции желудочка и его расширением. ТКМП может имитировать ОКС, а следовательно, для постановки и исключения диагноза требуется выполнение коронарной ангиографии [33].

Несмотря на отсутствие четких диагностических критериев СИКМП, на сегодняшний день

известны 3 ее основные характеристики, непосредственно связанные с показателями, получаемыми при выполнении ЭхоКГ: расширение ЛЖ с нормальным или низким давлением наполнения, снижение ФВЛЖ, нормализация функции в течение 7–10 дней [34].

Наличие у пациента выраженной эндотоксемии, септического шока, расширения полостей и снижение производительности ЛЖ позволило нам заподозрить и ретроспективно, после восстановления структуры и функции, подтвердить диагноз СИКМП.

Механизм восстановления миокарда при СИКМП недостаточно изучен, но, возможно, связан с урегулированием иммунновоспалительного ответа при устранении сепсиса как основной причины. Широко распространено мнение, что стандартное лечение сепсиса должно быть направлено на инфекционный контроль и оптимизацию гемодинамических параметров с помощью жидкостной реанимации и вазопрессорной терапии. Эта стратегия также признана стандартной терапией СИКМП [2].

В нашем наблюдении пациент явно соответствовал самой неблагоприятной по течению и исходам комбинации признаков: δ -фенотип с выраженной полиорганной дисфункцией, высокими значениями по шкале SOFA (>9 баллов) и активностью эндотоксина от 0,6 до 0,9; II тип по ответу сердечно-сосудистой системы при сепсисе с низкой производительностью сердца, прогрессирующим и рефрактерным к проводимой терапии шоком смешанной этиологии. В связи с этим нами была выбрана стратегия комбинированной целенаправленной поддержки жизнеобеспечения с помощью ИВЛ (замещение вентиляции), в-а ЭКМО (поддержка, перфузия и оксигенация), УГДФ [замещение функции почек и коррекция кислотно-щелочного основания (КЩО)] и таргетной терапии – сорбция эндотоксина с помощью колонки с полимиксином В.

В качестве ведущего вазопрессора принято использовать НА, выбор кардиотонического препарата для повышения СВ подробно обсуждается в литературе [35]. L. Gattinoni и соавт. сообщили, что гемодинамическая терапия добутамином и дофамином для достижения супранормальных значений СИ не оказывает положительного влияния на пациентов с сепсисом [36, 37]. Более того, E. Wilkman и соавт. сообщили, что использование добутамина было связано с увеличением 90-дневной летальности от септического шока [38], а G. Hernandez и соавт. продемонстрировали, что добутамин не улучшал сублингвальные микроциркуляторные, метаболические, гепатоспланхологические или периферические перфузионные параметры у пациентов с септическим шоком [39]. M. Lyte и соавт. предположили, что способность инотропных катехоламинов стимулировать про-

лиферацию бактерий и образование биопленок может быть этиологическим фактором в развитии внутрисосудистой колонизации и катетер-ассоциированной инфекции [40].

Левосимендан, в отличие от других инотропных средств, не вызывает аритмий и не увеличивает потребление кислорода. В метаанализе [41] показано, что использование левосимендана при септическом шоке было связано со снижением смертности по сравнению со стандартной инотропной терапией. Причиной этого положительного момента может быть отсутствие у левосимендана стимуляции β -адренергических рецепторов.

Применение механических средств поддержки кровообращения описано в единичных случаях [42] и серии из 10 пациентов [43], где использовали внутриаортальную баллонную контрпульсацию для увеличения СВ и уменьшения дозы вазопрессоров. О применении вспомогательного устройства Impella Recover 100 у пациента с септическим шоком на фоне фульминантного миокардита в 2003 г. сообщили T. Colombo и соавт. [44].

Имеются данные об успешном использовании ЭКМО для лечения рефрактерного кардиогенного шока у пациентов с СИКМП. По данным анализа литературы с 1995 по 2018 г., выживаемость при выписке из стационара при использовании ЭКМО составила около 75–80% [45–49]. В работе L. Falk и соавт. 2019 г. опубликованы результаты применения ЭКМО у 30 больных с септическим и кардиогенным шоком. Выживаемость в стационаре составила 90% при септическом шоке с ЛЖ недостаточностью и 64,7% у пациентов с дистрибутивным шоком [49]. При длительном наблюдении в 46,1 мес общая выживаемость составила 59,5%. По-видимому, кроме поддержки жизнеобеспечения, эта стратегия позволяет выиграть время для эффективной работы антибиотиков и применения таргетных методов лечения [50]. В 2016 г. появилось описание клинического случая, где была использована комбинированная терапия лечения СИКМП с помощью в-а ЭКМО и РМХ-гемоперфузии.

Нам не удалось найти сообщений, где описывалось бы применение последовательной (лечебный плазмаферез, в-а ЭКМО, УГДФ, РМХ-гемоперфузия) таргетной экстракорпоральной поддержки организма после осложненной септическим шоком и СИКМП кардиохирургической операции.

Заключение

СИКМП вызывается эндотоксинами и цитокинами, характеризуется дилатацией ЛЖ и снижением ФВ, которые обычно нормализуются в течение 7–10 дней на фоне применения эффективного лечения сепсиса. В основе диагностики и выбора стратегии лечения должно лежать определение клинико-лабораторного фенотипа сепсиса и от-

вета сердечно-сосудистой системы на генерализованное воспаление. Тактика лечения должна быть такой же, как и при септическом шоке без КМП. Механическая поддержка с помощью ЭКМО позволяет осуществить жизнеобеспечение и выиграть время для достижения наибольшего эффекта терапии антибиотиками и начала персонализированного лечения, связанного с использованием таргетного удаления эндотоксинов и иммунотерапией.

Литература

1. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис; интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции// Анест. и реаниматол. 2000. № 3. С. 29–34.
2. Козлов И.А., Тюрин И.Н., Раутбарт С.А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса // Вестн. анест. И реаниматол. 2018. № 15 (2). С. 6–15.
3. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33, N 7. P. 895–903.
4. Parker M.M., Shelhamer J.H., Bacharach S.L. et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock // Ann. Intern. Med. 1984. Vol. 100, N 4. P. 483–490.
5. Parker M.M., Shelhamer J.H., Natanson C. et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis // Crit. Care Med. 1987. Vol. 15, N 10. P. 923–929.
6. Huang S.J., Nalos M., McLean A.S. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis // Crit. Care (Lond. Engl.). 2013. Vol. 17, N 3. P. R96.
7. Geri G., Vignon P., Aubry A. et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis // Intensive Care Med. 2019. Vol. 45, N 5. P. 657–667.
8. Harmankaya A., Akilli H., Gul M. et al. Assessment of right ventricular functions in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock and its prognostic importance: a tissue Doppler study // J. Crit. Care. 2013. Vol. 28, N 6. P. 1111.e7–1111.e11.
9. Perner A., Cecconi M., Cronhjort M. et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis // Intensive Care Med. 2018. Vol. 44, N 6. P. 791–798.
10. Macdonald S.P.J., Keijzers G., Taylor D.M. et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial // Intensive Care Med. 2018. Vol. 44, N 12. P. 2070–2078.
11. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S. et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis // JAMA. 2019. doi: 10.1001/jama.2019.5791.
12. Calfee C.S., Delucchi K., Parsons P.E. et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials // Lancet Respir. Med. 2014. Vol. 2, N 8. P. 611–620.
13. Sweeney T.E., Azad T.D., Donato M. et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters // Crit. Care Med. 2018. Vol. 46, N 6. P. 915–925.
14. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study // Lancet Respir. Med. 2016. Vol. 4, N 4. P. 259–271.
15. Scicluna B.P., van Vught L.A., Zwinderman A.H. et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study // Lancet Respir. Med. 2017. Vol. 5, N 10. P. 816–826.
16. Jayaprakash N., Gajic O., Frank R.D. et al. Elevated modified shock index in early sepsis is associated with myocardial dysfunction and mortality // J. Crit. Care. 2018. Vol. 43. P. 30–35.
17. Yao X., Carlson D., Sun Y. et al. Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsis model // PLoS One. 2015. Vol. 10, N 10. Article ID e0139416.
18. Sun Y., Yao X., Zhang Q.J. et al. Beclin-1-dependent autophagy protects the heart during sepsis // Circulation. 2018. Vol. 138, N 20. P. 2247–2262.
19. Kumar A., Brar R., Wang P. et al. Role of nitric oxide and cGMP in human septic serum-induced depression of cardiac myocyte contractility // Am. J. Physiol. 1999. Vol. 276, N 1. P. R265–R276.
20. Rudiger A., Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction // Crit. Care Med. 2007. Vol. 35, N 6. P. 1599–1608.
21. Larche J., Lancel S., Hassoun S.M. et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48, N 2. P. 377–385.
22. Asp M.L., Martindale J.J., Heinis F.I. et al. Calcium mishandling in diastolic dysfunction: mechanisms

- and potential therapies // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. Vol. 1833, N 4. P. 895–900.
23. Sepúlveda M., Gonano L.A., Vioti M. et al. Calcium/calmodulin protein kinase II-dependent ryanodine receptor phosphorylation mediates cardiac contractile dysfunction associated with sepsis // *Crit. Care Med*. 2017. Vol. 45, N 4. P. e399–e408.
24. Bruni F.D., Komwatana P., Soulsby M.E. et al. Endotoxin and myocardial failure: role of the myofibril and venous return // *Am. J. Physiol*. 1978. Vol. 235, N 2. P. H150–H156.
25. Cunnion R.E., Schaer G.L., Parker M.M. et al. The coronary circulation in human septic shock // *Circulation*. 1986. Vol. 73, N 4. P. 637–644.
26. VerElst K.M., Spapen H.D., Nguyen D.N. et al. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock // *Clin. Chem*. 2000. Vol. 46, N 5. P. 650–657.
27. Mehta N.J., Khan I.A., Gupta V. et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock // *Int. J. Cardiol*. 2004. Vol. 95, N 1. P. 13–17.
28. Ammann P., Fehr T., Minder E.I. et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock // *Intensive Care Med*. 2001. Vol. 27, N 6. P. 965–969.
29. Bessièrè F., Khenifer S., Dubourg J. et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis // *Intensive Care Med*. 2013. Vol. 39, N 7. P. 1181–1189.
30. Ehrman R.R., Sullivan A.N., Favot M.J. et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature // *Crit. Care (Lond. Engl.)*. 2018. Vol. 22, N 1. P. 112.
31. Siddiqui Y., Crouser E.D., Raman S.V. Nonischemic myocardial changes detected by cardiac magnetic resonance in critical care patients with sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013. Vol. 188, N 8. P. 1037–1039.
32. Papanikolaou J., Makris D., Mpaka M. et al. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients // *Crit. Care (Lond. Engl.)*. 2014. Vol. 18, N 3. P. R94.
33. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Нестеров А.П. Дифференциальный диагноз кардиомиопатии такоцубо и инфаркта миокарда в реальной клинической практике // *Трудный пациент*. 2016. № 1(14). С. 22–24.
34. Jardin F., Fourme T., Page B. et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock // *Chest*. 1999. Vol. 116, N 5. P. 1354–1359.
35. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // *Intensive Care Med*. 2013. Vol. 39, N 2. P. 165–228.
36. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P. et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group // *N. Engl. J. Med*. 1995. Vol. 333, N 16. P. 1025–1032.
37. Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H. et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients // *N. Engl. J. Med*. 1994. Vol. 330, N 24. P. 1717–1722.
38. Wilkman E., Kaukonen K.M., Pettilä V. et al. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock // *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2013. Vol. 57, N 4. P. 431–442.
39. Hernandez G., Bruhn A., Luengo C. et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study // *Intensive Care Med*. 2013. Vol. 39, N 8. P. 1435–1443.
40. Lyte M., Freestone P.P.E., Neal C.P. et al. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes // *Lancet*. 2003. Vol. 361, N 9352. P. 130–135.
41. Zangrillo A., Putzu A., Monaco F. et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized trials // *J. Crit. Care*. 2015. Vol. 30, N 5. P. 908–913.
42. Nakamura K., Doi K., Inokuchi R. et al. Endotoxin adsorption by polymyxin B column or intraaortic balloon pumping use for severe septic cardiomyopathy // *Am. J. Emerg. Med*. 2013. Vol. 31, N 5. P. 893.e1–893.e3.
43. Takahashi Y., Sonoo T., Naraba H. et al. Effect of intra-arterial balloon pumping for refractory septic cardiomyopathy: a case series // *Indian J. Crit. Care Med*. 2019. Vol. 23, N 4. P. 182–185.
44. Colombo T., Garatti A., Bruschi G. et al. First successful bridge to recovery with the Impella Recover 100 left ventricular assist device for fulminant acute myocarditis // *Ital. Heart J*. 2003. Vol. 4, N 9. P. 642–645.
45. Pořízka M., Kopecký P., Prskavec T. et al. Successful use of extra-corporeal membrane oxygenation in a patient with streptococcal sepsis: a case report and review of literature // *Prague Med. Rep*. 2015. Vol. 116, N 1. P. 57–63.
46. Fujisaki N., Takahashi A., Arima T. et al. Successful treatment of Panton-Valentine leukocidin-expressing *Staphylococcus aureus*-associated pneumonia co-infected with influenza using extracorporeal membrane oxygenation // *In Vivo (Athens)*. 2014. Vol. 28, N 5. P. 961–965.
47. Endo A., Shiraiishi A., Aiboshi J. et al. A case of purpura fulminans caused by *Hemophilus influenzae* complicated by reversible cardiomyopathy // *J. Intensive Care*. 2014. Vol. 2, N 1. P. 13.
48. Hagiwara S., Murata M., Aoki M. et al. Septic shock caused by *Klebsiella oxytoca*: an autopsy case and a survival case with driving Extracorporeal Membrane Oxygenation // *Hippokratia*. 2013. Vol. 17, N 2. P. 171–173.
49. Falk L., Hultman J., Broman L.M. Extracorporeal membrane oxygenation for septic shock // *Crit. Care Med*. 2019. Vol. 47, N 8. P. 1097–1105.
50. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П. Этиопатогенетическая экстракорпоральная терапия тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций // *Анест. и реаниматол*. 2013. № 5. С. 34–41.

References

1. Gel'fand E.B., Gologorskiy V.A., Gel'fand B.R. Abdominal sepsis; integral assessment of the severity of patients and multiple organ dysfunction. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and Reanimatology]*. 2000; (3): 29–34. (in Russian)
2. Kozlov I.A., Tyurin I.N., Rautbart S.A. Early hemodynamic predictors of lethal outcomes of abdominal sepsis. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology]*. 2018; 15 (2): 6–15. (in Russian)
3. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y., et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012; 33 (7): 895–903.
4. Parker M.M., Shelhamer J.H., Bacharach S.L., et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984; 100 (4): 483–90.
5. Parker M.M., Shelhamer J.H., Natanson C., et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med*. 1987; 15 (10): 923–9.
6. Huang S.J., Nalos M., McLean A.S. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care (Lond Engl)*. 2013; 17 (3): R96.
7. Geri G., Vignon P., Aubry A., et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med*. 2019; 45 (5): 657–67.
8. Harmankaya A., Akilli H., Gul M., et al. Assessment of right ventricular functions in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock and its prognostic importance: a tissue Doppler study. *J Crit Care*. 2013; 28 (6): 1111.e7–11.
9. Perner A., Cecconi M., Cronhjort M., et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med*. 2018; 44 (6): 791–8.
10. Macdonald S.P.J., Keijzers G., Taylor D.M., et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2018; 44 (12): 2070–8.
11. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S., et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019. doi: 10.1001/jama.2019.5791.
12. Calfee C.S., Delucchi K., Parsons P.E., et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014; 2 (8): 611–20.
13. Sweeney T.E., Azad T.D., Donato M., et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. *Crit Care Med*. 2018; 46 (6): 915–25.
14. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J., et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (4): 259–71.
15. Scicluna B.P., van Vught L.A., Zwinderman A.H., et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (10): 816–26.
16. Jayaprakash N., Gajic O., Frank R.D., et al. Elevated modified shock index in early sepsis is associated with myocardial dysfunction and mortality. *J Crit Care*. 2018; 43: 30–5.
17. Yao X., Carlson D., Sun Y., et al. Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsis model. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0139416.
18. Sun Y., Yao X., Zhang Q.J., et al. Beclin-1-dependent autophagy protects the heart during sepsis. *Circulation*. 2018; 138 (20): 2247–62.
19. Kumar A., Brar R., Wang P., et al. Role of nitric oxide and cGMP in human septic serum-induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol*. 1999; 276 (1): R265–76.
20. Rudiger A., Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. 2007; 35 (6): 1599–608.
21. Larche J., Lancel S., Hassoun S.M., et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 (2): 377–85.
22. Asp M.L., Martindale J.J., Heinis F.I., et al. Calcium mishandling in diastolic dysfunction: mechanisms and potential therapies. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1833 (4): 895–900.
23. Sepúlveda M., Gonano L.A., Vioti M., et al. Calcium/calmodulin protein kinase II-dependent ryanodine receptor phosphorylation mediates cardiac contractile dysfunction associated with sepsis. *Crit Care Med*. 2017; 45 (4): e399–408.
24. Bruni F.D., Komwatana P., Soulsby M.E., et al. Endotoxin and myocardial failure: role of the myofibril and venous return. *Am J Physiol*. 1978; 235 (2): H150–6.
25. Cunnion R.E., Schaer G.L., Parker M.M., et al. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. 1986; 73 (4): 637–44.
26. verElst K.M., Spapen H.D., Nguyen D.N., et al. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem*. 2000; 46 (5): 650–7.
27. Mehta N.J., Khan I.A., Gupta V., et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol*. 2004; 95 (1): 13–7.
28. Ammann P., Fehr T., Minder E.I., et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001; 27 (6): 965–9.

29. Bessi re F., Khenifer S., Dubourg J., et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (7): 1181–9.
30. Ehrman R.R., Sullivan A.N., Favot M.J., et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care (Lond Engl)*. 2018; 22 (1): 112.
31. Siddiqui Y., Crouser E.D., Raman S.V. Nonischemic myocardial changes detected by cardiac magnetic resonance in critical care patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (8): 1037–9.
32. Papanikolaou J., Makris D., Mpaka M., et al. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care (Lond Engl)*. 2014; 18 (3):R94.
33. Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V., Nesterov A.P., et al. The differential diagnosis of takotsubo cardiomyopathy and myocardial infarction in clinical practice. *Trudny patsient [Difficult Patient]*. 2016; 14 (1): 22–4. (in Russian)
34. Jardin F., Fourme T., Page B., et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest.* 1999; 116 (5): 1354–9.
35. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 165–228.
36. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995; 333 (16): 1025–32.
37. Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H., et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994; 330 (24): 1717–22.
38. Wilkman E., Kaukonen K.-M., Pettil  V., et al. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57 (4): 431–42.
39. Hernandez G., Bruhn A., Luengo C., et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (8): 1435–43.
40. Lyte M., Freestone P.P.E., Neal C.P., et al. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet.* 2003; 361 (9352): 130–5.
41. Zangrillo A., Putzu A., Monaco F., et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2015; 30 (5): 908–13.
42. Nakamura K., Doi K., Inokuchi R., et al. Endotoxin adsorption by polymyxin B column or intraaortic balloon pumping use for severe septic cardiomyopathy. *Am J Emerg Med.* 2013; 31 (5): 893.e1–3.
43. Takahashi Y., Sonoo T., Naraba H., et al. Effect of intra-arterial balloon pumping for refractory septic cardiomyopathy: a case series. *Indian J Crit Care Med.* 2019; 23 (4): 182–5.
44. Colombo T., Garatti A., Bruschi G., et al. First successful bridge to recovery with the Impella Recover 100 left ventricular assist device for fulminant acute myocarditis. *Ital Heart J.* 2003; 4 (9): 642–5.
45. Pořizka M., Kopeck  P., Prskavec T., et al. Successful use of extra-corporeal membrane oxygenation in a patient with streptococcal sepsis: a case report and review of literature. *Prague Med Rep.* 2015; 116 (1): 57–63.
46. Fujisaki N., Takahashi A., Arima T., et al. Successful treatment of Pantone-Valentine leukocidin-expressing *Staphylococcus aureus*-associated pneumonia co-infected with influenza using extracorporeal membrane oxygenation. *In Vivo (Athens)*. 2014; 28 (5): 961–5.
47. Endo A., Shiraishi A., Aiboshi J., et al. A case of purpura fulminans caused by *Hemophilus influenzae* complicated by reversible cardiomyopathy. *J Intensive Care.* 2014; 2 (1): 13.
48. Hagiwara S., Murata M., Aoki M., et al. Septic shock caused by *Klebsiella oxytoca*: an autopsy case and a survival case with driving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Hippokratia.* 2013; 17 (2): 171–3.
49. Falk L., Hultman J., Broman L.M. Extracorporeal membrane oxygenation for septic shock. *Crit Care Med.* 2019; 47 (8): 1097–105.
50. Yarustovskiy M.B., Abramyan M.V., Krotenko N.P., et al. Etiopathogenetic extracorporeal treatment of severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology]*. 2013; (5): 34–41. (in Russian)