



RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Influence of fluid balance on the prognosis of patients with sepsis



Luming Zhang<sup>1,2†</sup>, Fengshuo Xu<sup>2,3†</sup>, Shaojin Li<sup>4</sup>, Xiaoyu Zheng<sup>1</sup>, Shuai Zheng<sup>5</sup>, Hui Liu<sup>1</sup>, Jun Lyu<sup>2</sup> and Haiyan Yin<sup>1\*</sup> 



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Открытый доступ

Luming Zhang<sup>1,2†</sup>, Fengshuo Xu<sup>2,3†</sup>, Shaojin Li<sup>4</sup>, Xiaoyu Zheng<sup>1</sup>, Shuai Zheng<sup>5</sup>, Hui Liu<sup>1</sup>, Jun Lyu<sup>2</sup>  
and Haiyan Yin<sup>1\*</sup>

**Аннотация**

**Актуальность темы:** Основными мерами активного лечения сепсиса является раннее и своевременное введение жидкости или реанимация. Цель данного исследования состоит в изучении взаимосвязи между гидробалансом и прогнозом пациентов с сепсисом в течение 5 дней.

**Методология.** Пациенты с сепсисом, взятые из базы данных совместных исследований eICU были разделены на группы с отрицательным балансом (NB / -) и положительным балансом в зависимости от их суточного гидробаланса. Главным результатом стала внутрибольничная летальность. Был проведен анализ выживаемости в группах с помощью регрессии Кокса. Была изучена доза-реакция между гидробалансом и внутрибольничной летальностью при помощи ограниченных кубических сплайнов (RCS). Были отобраны пациенты с данными о гидробалансе за трое суток и разделены на восемь групп («+ / + / +», «+ / + / -», «+ / - / -», «+ / - / +», «- / - / -», «- / - / +», «- / + / +» и «- / + / -»). Разница в выживаемости в группах была показана при помощи кривых Каплана-Мейера и регрессии Кокса.

**Результаты исследования:** Данное исследование, включающее 19,557 пациентов из многоцентровой базы данных, показало, что положительный гидробаланс на 1, 2 и 3 дни после диагностики сепсиса у пациентов был связан с прогнозом отношения рисков (HR) 1,29 (1,20, 1,40), 1,13 (1,01, 1,27) и 1,25 (1,08, 1,44), соответственно, тогда как гидробаланс на 4 и 5 дни не повлиял на первичные результаты.

Во время проведения исследования была тенденция, согласно которой повышался риск внутрибольничной летальности в дни 1, 2 и 3 по мере увеличения гидробаланса. Далее была изучена информация о состоянии гидробаланса 9205 пациентов в течение трех дней, в результате чего были выявлены различия в выживаемости среди пациентов в восьми группах. Эти различия показывают кривые Каплана-Мейера. При помощи регрессии Кокса было показано, что по сравнению с группой «+ / + / +», «+ / - / -», «- / - / -», «- / - / +», «- / + / +» и группы «- / + / -» имели более низкий риск внутрибольничной летальности с HR 0,65 (0,45, 0,93), 0,72 (0,60, 0,86), 0,63 (0,43, 0,93), 0,69 (0,48, 0,98), и 0,63 (0,42, 0,96) соответственно.

**Выводы.** У пациентов с сепсисом положительный гидробаланс в дни 1, 2 и 3 связан с неблагоприятным исходом. Среди пациентов с гидробалансом, имеющимся в течение трех дней подряд группы «+ / - / -», «- / - / -», «- / - / +», «- / + / +» и «- / + / -» умирали в больнице с меньшей вероятностью, чем группа «+ / + / +».

**Ключевые слова:** сепсис, eICU-CRD, гидробаланс, прогноз.

**История вопроса**

Сепсис определяется как угрожающее жизни нарушение функций органов, вызванное дисфункциональной реакцией организма на инфекцию, связанное с частотой заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Несмотря на использование некоторых антибиотиков при лечении сепсиса, а также поддерживающей терапии, уровень смертности от данной дисфункции остается высоким. Выделение бактериальных токсинов, образование медиаторов воспаления, цитокинов и вазоактивных веществ,

\*Correspondence: yinhaiyan1867@126.com

†Luming Zhang and Fengshuo Xu contributed equally to this work.

<sup>1</sup> Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Jinan University, 510630 Guangzhou, Guangdong Province, People's Republic of China  
Full list of author information is available at the end of the article





вызванные инфекцией, — все это может увеличить проницаемость капилляров и привести к обширной экстравазации плазмы, что приводит к недостаточному объему циркулирующей крови, дисфункции микроциркуляции, электролитным нарушениям, ацидозу и другим изменениям внутренней среды организма. [2]. Таким образом, сепсис является частой причиной смерти в отделениях неотложной помощи и интенсивной терапии (ОИТ) [3].

Ранняя и своевременная инфузионная терапия или реанимация и необходимое применение вазопрессоров являются основными методами активного лечения сепсиса. Данные методы нацелены на коррекцию относительного или абсолютного дефицита объема крови путем быстрого добавления жидкости, для обеспечения нормального сердечного выброса и перфузии крови, а также для защиты функции органов [4]. Однако сложной проблемой остается адекватное проведение инфузионной терапии из-за недостаточности клинических признаков реакции на нее и ограничений в методах мониторинга.

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что чрезмерно агрессивная инфузионная терапия может иметь побочные эффекты. Например, предыдущие исследования [5] показали, что сохранение положительного суточного гидробаланса с течением времени тесно связано с высокой смертностью у пациентов с сепсисом. Тем не менее, Кампания за выживание при сепсисе указывает на то, что при лечении больных с тяжелым сепсисом или септическим шоком необходимо сначала установить внутривенный доступ и начать агрессивную инфузионную терапию и строгое соблюдение данной схемы поможет улучшить результаты [6]. Более того, дальнейший анализ «1-часового пакета при сепсисе» в 2018 г. показал, что у пациентов с сепсисом увеличивается объемная перегрузка [7].

Возможность объемной перегрузки из-за неправильной инфузии большого количества жидкости все чаще признается независимым фактором риска инвалидности и смерти при тяжелом течении заболевания [8]. Проспективное многоцентровое обсервационное исследование показало, что введение большого объема жидкости связано со снижением смертности у пациентов с шоком, длившимся 3 дня и более [9]. В дальнейших исследованиях по данной проблеме мы использовали большую многоцентровую базу данных совместных исследований eICU для изучения взаимосвязи между гидробалансом и прогнозом у пациентов с сепсисом в течение 5 дней в разные моменты времени.

## Методы

### Источник данных

Данные для анализа были взяты из базы данных совместных исследований eICU (eICU-CRD), а также из общедоступной многоцентровой базы данных ICU, которая включает электронные медицинские записи из 208 больниц и данные более чем 200 000 пациентов за 2014–2015 годы [10, 11]. Информированное согласие пациентов не требуется, так как информация о личности пациентов скрыта.

Нами было пройдено обучение по анализу данных, после чего был получен доступ к базе данных. Все данные были взяты с официального сайта eICU (<https://eicu-crd.mit.edu/>).

### Исследуемая категория пациентов

Сепсис диагностировался при помощи новейших критериев диагностики сепсиса 3 [12], который определяется как опасная для жизни инфекция в сочетании с резким увеличением баллов оценки последовательной органной недостаточности (SOFA  $\geq 2$ ).

Таким образом, мы собрали данные об инфицированных пациентах с SOFA  $\geq 2$  из eICU-CRD, среди которых 36 302 пациента соответствовали диагностическим критериям сепсиса 3. Критерии исключения были следующими: пациенты моложе 18 лет, пациенты, умершие в течение 24 часов после поступления в отделение интенсивной терапии, и пациенты без записей о гидробалансе. Данное исследование включает 19 557 пациентов.

### Обработка данных

Для обработки данных мы использовали язык структурированных запросов (SQL). Для отбора данных о пациентах с сепсисом, находящихся на стационарном лечении, учитывались следующие факторы: возраст, пол, вес, рост и тип ОИТ; методы вмешательства: диализ, аппарат ИВЛ и вазопрессор; сопутствующие заболевания: инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), почечная недостаточность, заболевания печени, диабет и рак; баллы по шкале оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния (APACHE) IV и баллы по системе оценки последовательной органной недостаточности (SOFA); источник инфекции; а также количество пациентов, поступивших и выбывших через 5 дней после постановки диагноза сепсиса. День 1 считался как 24 часа после постановки диагноза сепсиса. Ежедневное потребление жидкости рассчитывалось как сумма всей жидкости, введенной внутривенно и перорально. Суточный диурез рассчитывался как сумма объема мочи, объема стула, рвоты, кровопотери, выхода ультрафильтрации диализа, объема дренажной жидкости, объема жидкости для пункции (например, асцита, плевральной жидкости) и т. д. Невидимые потери жидкостей не учитывались, поскольку они труднооценимы. Ежедневный гидробаланс определялся как разница между общим потреблением и общими потерями жидкости, вследствие чего пациенты делились на группу с отрицательным балансом (NB / -) и группу с положительным балансом (PB / +).

Первичным результатом была внутрибольничная летальность, а вторичным – продолжительность использования аппарата ИВЛ.

### Статистический анализ

Категориальные переменные были описаны как частотные и процентные значения, а различия между двумя группами определялись при помощи критерия хи-квадрат или критерия Фишера.



Для проверки соответствия непрерывных переменных нормальному распределению, использовался тест Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные, которые соответствуют нормальному распределению, были описаны как значения среднего и стандартного отклонения, тогда как те, которые не соответствовали нормальному распределению, были описаны как значения медианы и четвертичного диапазона.

Для сравнения суточных различий выживаемости между двумя группами использовалась регрессия Кокса. Отношение рисков (HR) и 95%-ный доверительный интервал (CI) были рассчитаны с использованием многомерной регрессии Кокса с учетом следующих факторов: возраст, пол, вес, рост, тип отделения, диализ, аппарат ИВЛ, вазопрессор; сопутствующие заболевания: инсульт, ХСН, артериальная гипертензия, ХОБЛ, почечная недостаточность, заболевания печени, диабет и рак; шкалы APACHE IV и SOFA; а также источник инфекции.

После предварительного анализа было установлено влияние гидробаланса на внутрибольничную летальность на 1, 2 и 3 дни, что послужило причиной для проведения дальнейшего анализа. Для изучения зависимости «доза-ответ» между гидробалансом и внутрибольничной летальностью у пациентов с сепсисом в 1, 2 и 3 дни использовались RCS. Кроме того, были отобраны и разделены на группы пациенты с данными гидробаланса за предыдущие три дня. Для анализа выживаемости использовались кривые Каплана-Мейера, а для изучения влияния различных факторов на внутрибольничную летальность использовалась регрессия Кокса.

Все статистические анализы проводились на R (версия 4.0.3). Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Исходные данные

Данное исследование включает 19 557 пациентов. В таблице 1 описаны исходные данные пациентов в течение первого дня после постановки диагноза сепсиса. Возраст пациентов в группе NB был ниже, чем в группе PB (66,00 [54,00, 77,00] против 68,00 [56,00, 79,00]). Мужчины составляли 52,8% и 51,7% пациентов в группах NB и PB соответственно. Оценки APACHE IV и SOFA в группе NB были ниже, чем в группе PB (64,00 [49,00, 81,00] против 67,00 [52,00, 85,00] и 6,00 [4,00, 8,00] против 7,00 [5,00, 9,00]). Основным источником инфицирования двух групп пациентов была легочная инфекция, на которую приходилось 48,3% и 42,0% случаев. Общие данные остальных пациентов можно увидеть на рис. 1. Количество пациентов на 2-5 дни составляло 12 960, 9850, 7931 и 6286. Как показано на рисунке 1, средние объемы гидробаланса с 1-го по 5-ый дни в группе NB были -960,00 (-1925,00, -345,00), -1100,00 (-2050,00, -450,00), -1150,00 (-2119,25, -471,00), -1099,00 (-2095,00, -411,00) и -1060,00 (-2080,62, -425,00) мл, а в группе PB - 924,00 (366,00, 1935,00), 830,00 (358,00, 1672,00), 749,50

(335,75, 1448,75), 719,00 (339,78, 1380,00) и 660,00 (299,00, 1215,75) мл.

### Модель пропорциональных рисков Кокса

После учета потенциальных факторов, влияющих на регрессию Кокса, было обнаружено, что статистически риск внутрибольничной летальности был выше в группе PB, чем в группе NB в 1-й день после постановки диагноза сепсиса. HR (95CI%) внутрибольничной смертности для группы PB составили 1,29 (1,20, 1,40). Это показывает, что риск внутрибольничной летальности в группе PB был на 1,29 выше, чем в группе NB. Такая же тенденция наблюдалась для рисков внутрибольничной летальности на 2-ые и 3-и сутки после постановки диагноза сепсиса, которые были в 1,13 и 1,25 раза выше в группе PB, чем в группе NB. Никаких существенных различий в показателях внутрибольничной летальности между двумя группами на 4-ый и 5-ый дни не наблюдалось (рис. 2).

### Дальнейший анализ

Приведенные выше результаты показали, что гидробаланс в дни 1-3 оказал влияние на внутрибольничную летальность пациентов после постановки диагноза сепсиса. Результаты RCS показали нелинейную зависимость между объемом гидробаланса и риском внутрибольничной летальности в 1-ый и 2-ой дни, тогда как на 3-ий день такой зависимости не наблюдалось (рис. 3). В первый день наблюдалась зависимость типа «обратная Z», между -2500 мл и 1500 мл, с положительной корреляцией между объемом жидкости и риском смерти в больнице. На 2-ой день наблюдалась зависимость «W». В целом, объем жидкости, составляющий -2500 мл имел положительную связь с риском внутрибольничной летальности. На 3-й день общий риск внутрибольничной летальности увеличивался по мере увеличения объема жидкости. Мы отобрали в общей сложности 9205 пациентов с данными о гидробалансе в течение трех дней, чтобы дополнительно проверить влияние дневного гидробаланса на исход, и разделили их на следующие восемь групп в соответствии с суточным гидробалансом: «+ / + / +», «+ / + / -», «+ / -», «- / - / +», «- / - / -», «- / - / +», «- / + / +» и «- / + / -». На рисунке 4 показана кривая Каплана-Мейера. После лог-рангового теста значение  $P$  оказалось меньше 0,05, что указывало на различия в выживаемости среди пациентов в разных группах. После корректировки Кокса показали, что каждая группа по-разному влияла на исходы. По сравнению с группой «+ / + / +», в группах «+ / - / -», «- / - / -», «- / - / +», «- / + / +» и «- / + / -» был более низкий риск внутрибольничной летальности с HR 0,65 (0,45,0,93), 0,72 (0,60,0,86), 0,63 (0,43,0,93), 0,69 (0,48,0,98) и 0,63 (0,42, 0,96) соответственно, как показано на рис. 5.

### Вторичные результаты

Линейная регрессия показала, что дни использования аппарата ИВЛ различались между группами. В течение 2–5 дней в группе «+»

**Таблица 1** Исходные характеристики исследуемой категории пациентов

	<b>Отрицательный баланс 12,252</b>	<b>Положительный баланс 7305</b>	<b>p</b>
Возраст (лет)	66.00 (54.00, 77.00)	68.00 (56.00, 79.00)	<0.001
Пол (%)			
мужской	6475 (52.8)	3774 (51.7)	0.112
женский	5777 (47.2)	3531 (48.3)	
Рост (см)	170.00 (162.00, 177.80)	167.60 (160.00, 177.80)	<0.001
Вес (кг)	79.30 (65.40, 98.10)	77.20 (63.52, 95.50)	<0.001
Баллы по шкалам			
Arache IV	64.00 (49.00, 81.00)	67.00 (52.00, 85.00)	<0.001
Sofa	6.00 (4.00, 8.00)	7.00 (5.00, 9.00)	<0.001
Тип отделения (%)			
Хирургия	9934 (81.1)	5764 (78.9)	<0.001
Кардиология	1968 (16.1)	1222 (16.7)	
Неврология	350 (2.9)	319 (4.4)	
Источник сепсиса (%)			
Легкие	5919 (48.3)	3065 (42.0)	<0.001
Мочевыводящие пути	2181 (17.8)	1562 (21.4)	
Брюшная полость	1333 (10.9)	925 (12.7)	
Кожа / кость / сустав	964 (7.9)	550 (7.5)	
Другое	1855 (15.1)	1203 (16.5)	
Аппарат ИВЛ (%)			
нет	6170 (50.4)	4177 (57.2)	<0.001
да	6082 (49.6)	3128 (42.8)	
Вазопрессоры (%)			
нет	9547 (77.9)	5544 (75.9)	0.001
да	2705 (22.1)	1761 (24.1)	
Диализ (%)			
нет	11,963 (97.6)	7234 (99.0)	<0.001
да	289 (2.4)	71 (1.0)	
Сопутствующая патология			
Инсульт (%)			
нет	11,001 (89.8)	6490 (88.8)	0.040
да	1251 (10.2)	815 (11.2)	
ХСН			
нет	9854 (80.4)	5963 (81.6)	0.041
да	2398 (19.6)	1342 (18.4)	
Гипертония (%)			
нет	5350 (43.7)	3479 (47.6)	<0.001
да	6902 (56.3)	3826 (52.4)	
ХОБЛ (%)			
нет	9458 (77.2)	5835 (79.9)	<0.001
да	2794 (22.8)	1470 (20.1)	
Почечная недостаточность (%)			
нет	11,449 (93.4)	6599 (90.3)	<0.001
да	803 (6.6)	706 (9.7)	
Болезни печени (%)			
нет	11,869 (96.9)	6991 (95.7)	<0.001
да	383 (3.1)	314 (4.3)	
Диабет (%)			



Таблица 1 (продолжение)

	Отрицательный баланс 12,252	Положительный баланс 7305	p
нет	8211 (67.0)	4865 (66.6)	0.557
да	4041 (33.0)	2440 (33.4)	
Рак (%)			
нет	10,166 (83.0)	6021 (82.4)	0.333
да	2086 (17.0)	1284 (17.6)	
Продолжительность пребывания			
Дней в стационаре	8.29 (5.11, 14.01)	7.87 (4.82, 13.41)	<0.001
Внутрибольничная летальность (%)			
нет	10,801 (88.2)	6106 (83.6)	
да	1451 (11.8)	1199 (16.4)	<0.001

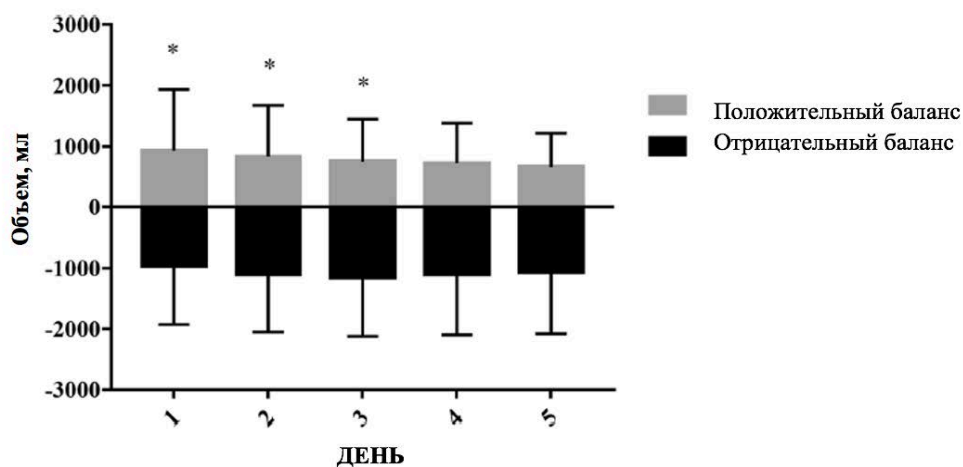


Рис. 1 Средние объемы гидробаланса с 1-го по 5-ый дни.

было больше дней фактического использования аппарата ИВЛ, чем в группе «-». У пациентов из групп «+ / + / -», «+ / - / -», «- / - / -», «- / - / +» с гидробалансом в течение трех дней и групп «- / + / -» было меньше фактических дней использования аппарата ИВЛ, чем у группы «+ / + / +» (Таблица 2).

### Обсуждение результатов

Патологическими признаками сепсиса являются уменьшение эффективного объема циркулирующей крови и недостаточная перфузия тканей и органов [13]. Инфузионная терапия может увеличить перфузию тканей за счет увеличения сердечного выброса, улучшая микроциркуляцию, нарушения которой вызваны патогенными микроорганизмами, их токсинами и медиаторами воспаления в организме, и тем самым снизить смертность [14, 15]. Следовательно, ранняя инфузионная терапия, активное и эффективное управление объемом жидкости очень важны для спасения и лечения пациентов с сепсисом.

Однако появляется все больше доказательств того, что положительный гидробаланс во время лечения пациентов с сепсисом связан с частой летальностью. Например, в большой группе пациентов с сепсисом высокий кумулятивный гидробаланс на 3-ий день после поступления в отделение интенсивной терапии независимо связан с повышенным риском смерти [16]. Другое ретроспективное исследование показало, что положительный баланс жидкости в течение 24 часов связан с повышенным риском смерти [17]. Исследование SOAP, большое многоцентровое исследование сепсиса, продемонстрировало, что положительный гидробаланс является одним из самых сильных прогностических факторов смерти у пациентов с сепсисом [18].

Наше исследование, включающее 19,557 пациентов из многоцентровой базы данных, показало, что положительный гидробаланс на 1-ый, 2-ой и 3-ий дни после постановки диагноза сепсис был связан с плохим прогнозом, а RCS показали общую тенденцию к увеличению риска внутрибольничной летальности при увеличении баланса жидкости. Для дальнейшего изучения влияния гидробаланса на внутрибольничную летальность мы сгруппировали пациентов с записями о суточном гидробалансе за три дня,

Форест-диаграмма

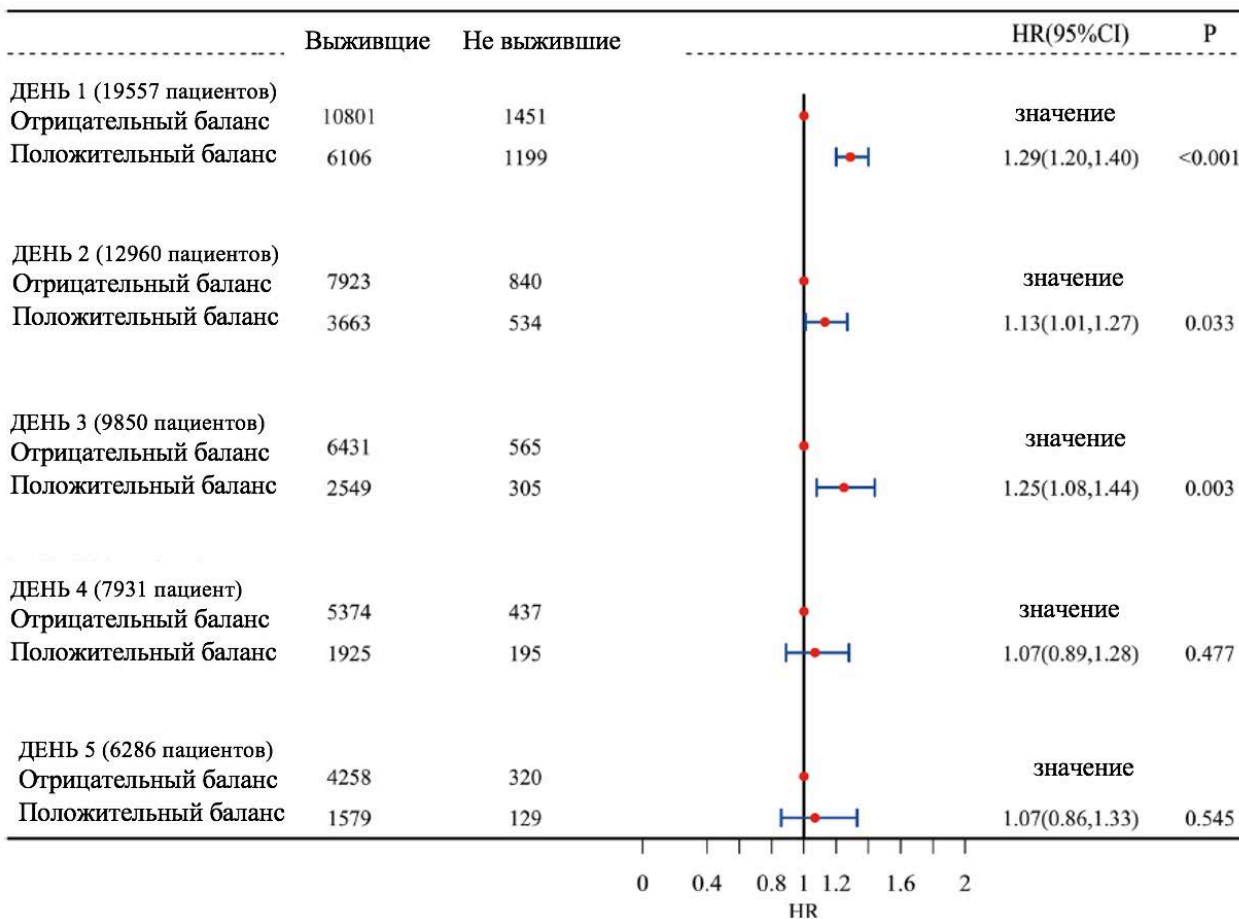


Рис. 2 Взаимосвязь между гидробалансом с 1-го по 5-ый дни и внутрибольничной летальностью. Отношения рисков (HR) и 95%-ные доверительные интервалы были рассчитаны на основе регрессии Кокса, а корректирующие параметры включают возраст, пол, вес, рост, тип отделения, диализ, аппарат ИВЛ, вазопрессор; сопутствующие заболевания: инсульт, ХСН, артериальная гипертензия, ХОБЛ, почечная недостаточность, заболевания печени, диабет и рак; баллы APACHE IV и SOFA; а также источник инфекции.

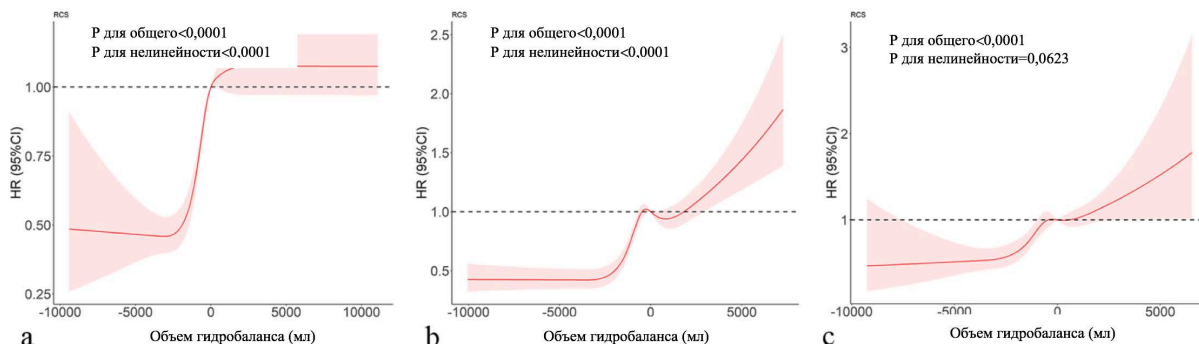


Рис. 3 Зависимость «доза-ответ» между гидробалансом на 1-3 день и внутрибольничной летальностью у пациентов с сепсисом. а, б и с представляют первый, второй и третий дни соответственно, поправочные параметры согласуются с рис.2.

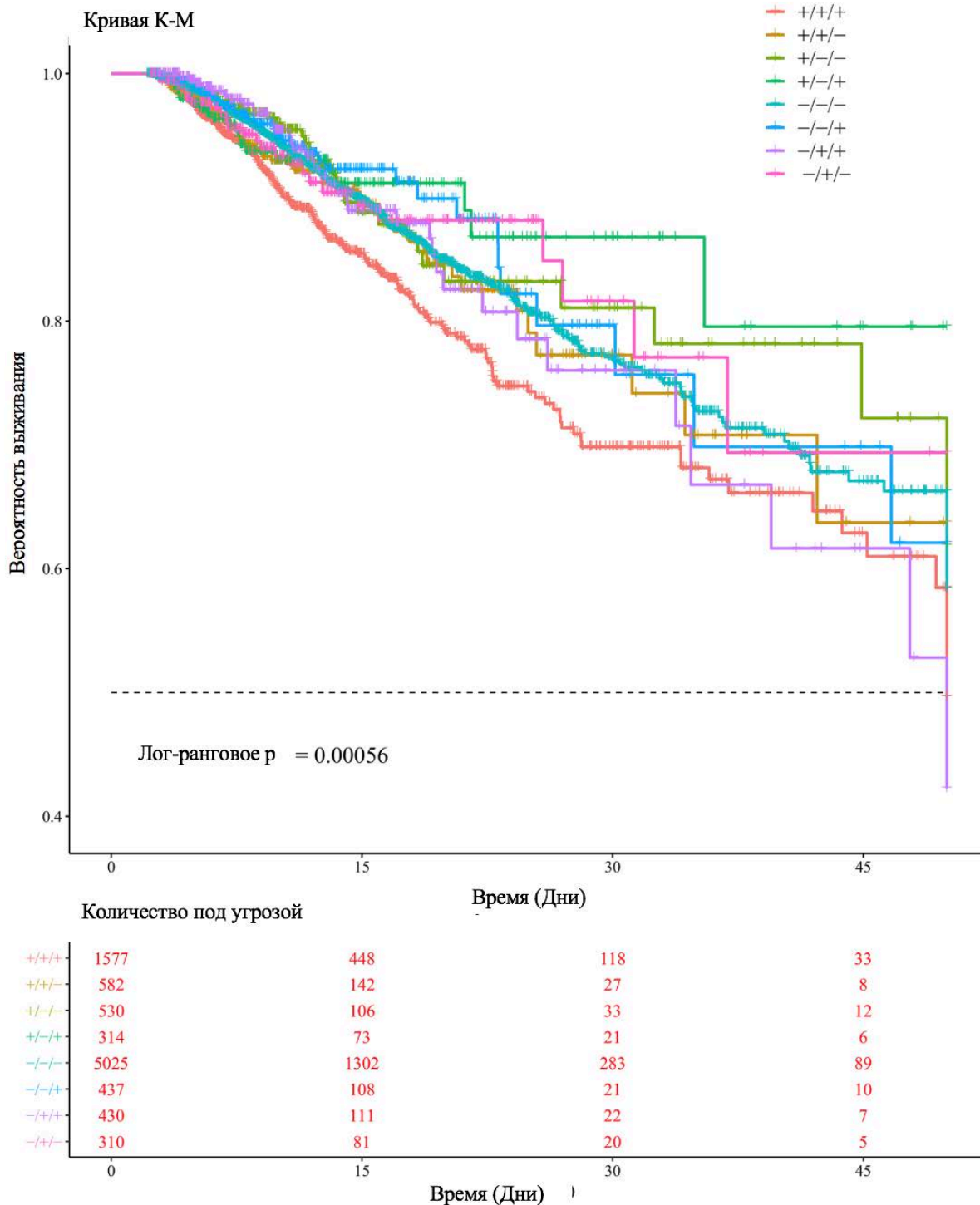
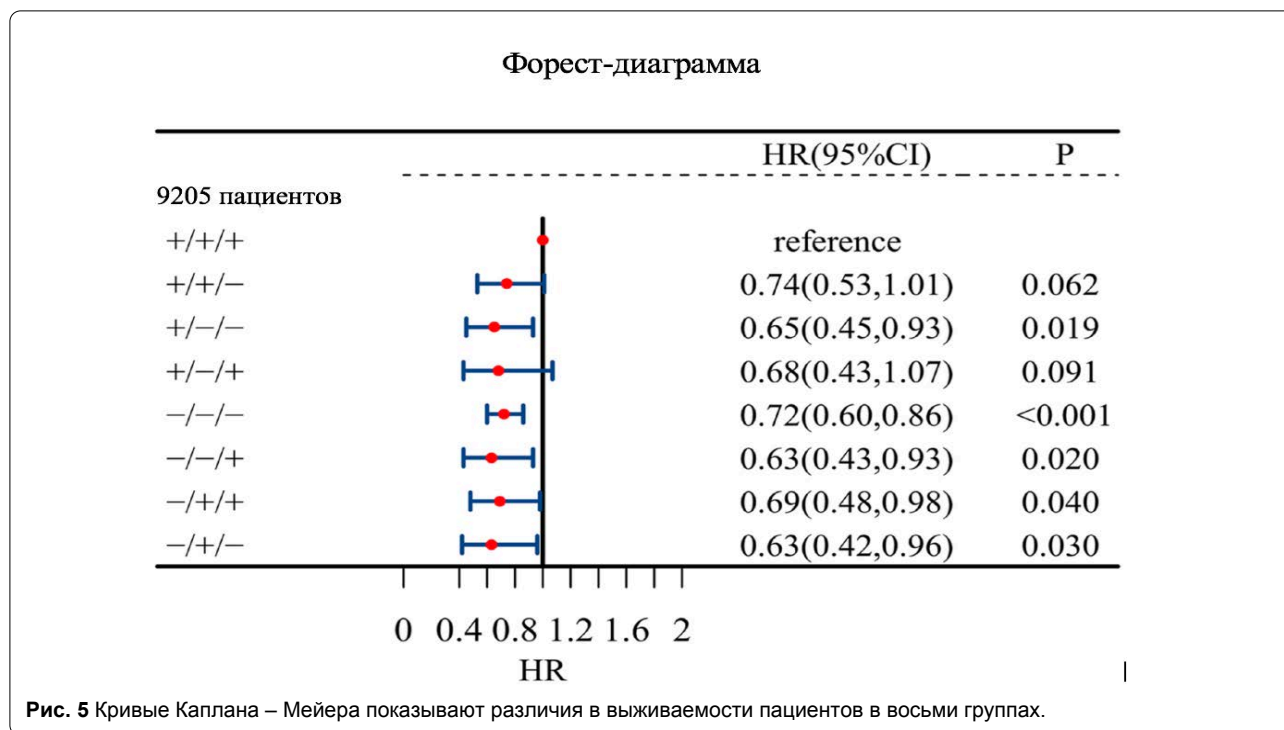


Рис. 4 Зависимость между гидробалансом в течение трех дней и внутрибольничной летальностью. Отношения рисков (HR) и 95%-ные доверительные интервалы были рассчитаны на основе регрессии Кокса, поправочные параметры согласуются с рис.2.





**Таблица 2** Линейная зависимость между продолжительностью использования аппарата ИВЛ и каждой группой

ДЕНЬ	ГРУППА	Оценка	P
ДЕНЬ 1	-	значение	0.174
	+	-0.072	
ДЕНЬ 2	-	значение	0.042
	+	-0.140	
ДЕНЬ 3	-	значение	0.009
	+	-0.220	
ДЕНЬ 4	-	значение	<0.001
	+	-0.410	
ДЕНЬ 5	-	значение	0.039
	+	-0.241	
ДЕНЬ 1-3	+/+/+	значение	0.045
	+/+/-	-0.37	
	+/-/-	-0.79	
	+/-/+	-0.19	
	-/-/-	-0.33	
	-/-/+	-0.40	
	-/+ /+ -0.24	0.242	
	-/+ /- -0.51	0.028	
	0.028		

суточном гидробалансе за три дня, учитывая непрерывное и динамичное введение жидкости. По сравнению с пациентами из группы «+ / + / +»

пациенты из групп «+ / - / -», «- / - / -», «- / - / +», «- / + / +» и из групп «- / + / -» с меньшей вероятностью умирали в больнице. Возможный механизм заключается в том, что проницаемость эндотелия сосудов у пациентов с сепсисом увеличивается, а перегруженная жидкость выходит наружу, вызывая отек тканей и органов, что не способствует восстановлению функции органа и в конечном итоге влияет на прогноз [19]. Гиперобъем может вызвать капиллярную утечку у пациентов с септическим шоком, что приведет к отеку легких [20]. Положительный гидробаланс также тесно связан с возникновением острого повреждения почек у пациентов с сепсисом [21]. Наши вторичные результаты показали, что время использования аппарата ИВЛ в группе РВ со 2-го по 5-ый день было больше, чем в группе NB. По сравнению с группой «+ / + / +», «+ / + / -», «+ / - / -», «- / - / -», «- / - / +» и «- / +» / -» в течение первых трех дней у других групп было меньше дней использования аппарата ИВЛ. Данный результат показал, что положительный гидробаланс может повлиять на функционирование легких. В связи с этим, пациентам необходима адекватная перфузия на основе гемодинамической чувствительности, но не агрессивная, длительная и неконтролируемая инфузия жидкости, хотя пациенты с сепсисом нуждаются в быстрой инфузии жидкости. Даже у пациентов, которые реагируют на инфузионную терапию шока и имеют значительное увеличение сердечного выброса, последующая инфузия жидкости, по-видимому, не улучшает микроциркуляцию.

Более того, быстрое введение жидкости пациентам с сепсисом имеет только временные гемодинамические эффекты, частично из-за вызванной сепсисом сосудистой дисфункции и вазоплегии,



которые следует корректировать с помощью вазоактивных препаратов, а не повторного быстрого введения жидкости [22].

Пациенты получают избыток жидкости, что приводит к перегрузке. На средней и поздней стадиях сепсиса патогенез и течение заболевания у пациентов сложны, и на регулирование баланса жидкости могут влиять многие факторы, такие как базовое физическое состояние и осложнения, типы жидкости и целевые конечные точки инфузионной терапии. В то же время, четкого разграничения между стадиями шока не существует. Следовательно, в клинической практике по-прежнему сложно понять два аспекта адекватной инфузионной терапии на ранней стадии и ограниченной инфузионной терапии на поздней стадии. [23]. Инфузионная терапия является важной мерой для улучшения перфузии тканей и органов, поддержания состояния кровообращения в организме и коррекции метаболических нарушений в организме и остается незаменимой частью лечения пациентов с сепсисом. Хотя ранняя и адекватная инфузионная терапия по-прежнему рекомендуются для пациентов с септическим шоком, которым может потребоваться дополнительная жидкость для поддержания стабильности циркуляции, что не означает простую массовую замену жидкости.

### Сильные и слабые стороны исследования

Преимущество данного исследования заключается в том, что eICU-CRD представляет собой многоцентровую базу данных, а ее большой объем выборки является убедительным доказательством для нашего исследования. Кроме того, мы сгруппировали пациентов в соответствии с их гидробалансом в первые три дня после постановки диагноза, чтобы дополнительно изучить летальность пациентов в различных комбинациях. Однако у данного исследования есть некоторые недостатки, поскольку мы анализировали только взаимосвязь между положительным балансом жидкости и летальностью. Является ли эта связь простой ассоциацией или причинно-следственной связью, неясно, и требуется дальнейшее подтверждение с помощью большой выборки проспективных исследований.

### Выводы

У пациентов с сепсисом положительный гидробаланс в 1-ый, 2-ой и 3-ий дни был связан с неблагоприятными исходами. Пациенты с гидробалансом в течение трех дней из групп «+ / - / -», «- / - / -», «- / - / +», «- / + / +» и «- / + / -» с меньшей вероятностью умирали в больнице, чем из группы «+ / + / +». При лечении сепсиса следует использовать разумную инфузионную терапию, но не рекомендуется постоянный положительный гидробаланс.

### Аббревиатуры

NB / -: отрицательный баланс;

PB / +: положительный баланс;

RCS: ограниченные кубические сплайны;

OIT: отделение интенсивной терапии;

eICU-CRD: База данных совместных исследований eICU;

SQL: язык структурированных запросов;

SOFA: Оценка последовательной органной недостаточности;

APACHE: шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния;

XCH: хроническая сердечная недостаточность;

XOBL: хроническая обструктивная болезнь легких;

HR: соотношение рисков;

CI: доверительный интервал.

### Благодарности

Нет.

### Вклад авторов

LZ создал протокол исследования, выполнил статистический анализ и написал первый черновик статьи. FX задумался над исследованием и критически отредактировал статью. SL помогал с планом исследования и выполнял сбор данных. XZ помогал со сбором данных и редактированием статьи. SZ помогла анализировать и объяснять статистические методы. HL оказала помощь в редактировании статьи и подтверждении данных. JL и HY участвовали в интерпретации данных и редактировании статьи. Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию статьи.

### Финансирование

Данное исследование получило финансовую поддержку от Национального фонда естественных наук Китая (№ 82072232; 81871585), Фонда естественных наук провинции Гуандун (№ 2018A030313058), Комиссии по технологиям, инновациям и науки Гуанчжоу, Китай (№ 201804010308).

### Доступность данных и материалов

Наборы данных, созданные и / или проанализированные в ходе текущего исследования, доступны в базе данных совместных исследований eICU, <https://eicu-crd.mit.edu/>.

### Декларации

#### Одобрение этических норм и согласие на участие

База данных совместных исследований eICU предоставляется Philips Healthcare в партнерстве с Лабораторией вычислительной физиологии Массачусетского технологического института. База данных выпущена в соответствии с положением о «Безопасной гавани» Закона о преемственности страхования и отчетности в области здравоохранения (HIPAA). Риск повторной идентификации был сертифицирован Privacert (Кембридж, Массачусетс) как соответствующий стандартам безопасной гавани (Сертификат HIPAA № 1031219-2). Таким образом, информированное согласие пациента не требуется. Автор (Люминь Чжан) участвовал в серии курсов, организованных Национальными институтами здравоохранения (NIH), и получил разрешение на доступ к базе данных после прохождения необходимой аттестации (номер сертификата 38601114).

#### Согласие на публикацию

Не предусмотрено.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Сведения об авторах** 1 Отделение интенсивной терапии, Первая больница университета Цзинань, 510630 Гуанчжоу, провинция Гуандун, Китайская Народная Республика. 2 Отдел клинических исследований, Первая больница университета Цзинань, Гуанчжоу, провинция Гуандун, Китай. 3 Школа общественного здравоохранения, Центр медицинских наук университета Цзяотун, Сиань, провинция Шэньси, Китай. 4 Отделение ортопедии, Первая больница университета Цзинань, Гуанчжоу, провинция Гуандун, Китай. 5 Школа общественного здравоохранения университета китайской медицины Шаньси, Сяньян, провинция Шаньси, Китай.

Поступила: 10 августа 2021 г. Принята в печать: 26 октября 2021 г. Опубликовано онлайн: 5 ноября 2021 г.

### Источники

- Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. Surg Infect (Larchmt). 2018;19(2):117–25.
- Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. Front Med (Lausanne). 2021;8:628302.
- Genga KR, Russell JA. Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. J Innate Immun. 2017;9(5):441–55.
- Cecconi M, et al. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018;392(10141):75–87.
- Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. Crit Care. 2015;19(1):251.



6. Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.
7. Briegel J, Möhnle P. [Surviving Sepsis Campaign update 2018: the 1 h bundle: Background to the new recommendations]. *Anaesthesist.* 2019;68(4):204–7.
8. Boyd JH, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259–65.
9. Smith SH, Perner A. Higher vs. lower fluid volume for septic shock: clinical characteristics and outcome in unselected patients in a prospective, multicenter cohort. *Crit Care.* 2012;16(3):R76.
10. Pollard TJ, et al. The eICU Collaborative Research Database, a freely available multi-center database for critical care research. *Sci Data.* 2018;5:180178.
11. Wu WT, et al. Data mining in clinical big data: the frequently used databases, steps, and methodological models. *Mil Med Res.* 2021;8(1):44.
12. Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8): 801–10.
13. Uhle F, et al. [Pathophysiology of sepsis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2015;50(2):114–22.
14. Coopersmith CM, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1400–26.
15. Li C, Yun D. Improvement effect of early goal-directed therapy on the prognosis in patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2015;27(11):899–905.
16. Sakr Y, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Crit Care Med.* 2017;45(3):386–94.
17. Sadaka F, et al. Fluid resuscitation in septic shock: the effect of increasing fluid balance on mortality. *J Intensive Care Med.* 2014;29(4):213–7.
18. Vincent JL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344–53.
19. Loflin R, Winters ME. Fluid Resuscitation in Severe Sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):59–74.
20. Murphy CV, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest.* 2009;136(1):102–9.
21. Mehta RL. Fluid balance and acute kidney injury: the missing link for predicting adverse outcomes? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009;5(1):10–1.
22. Brown RM, Semler MW. Fluid Management in Sepsis. *J Intensive Care Med.* 2019;34(5):364–73.
23. Sirvent JM, et al. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Emerg Med.* 2015;33(2):186–9.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)

