

REVIEW

Open Access

A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock



Daniel De Backer^{1*}, Maurizio Cecconi^{2,3}, Michelle S. Chew⁴, Ludhmila Hajar⁵, Xavier Monnet⁶,
Gustavo A. Ospina-Tascón^{7,8}, Marlies Ostermann⁹, Michael R. Pinsky¹⁰ and Jean-Louis Vincent¹¹

Призыв к персонализации гемодинамического лечения септического шока

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2023 год*

Резюме

Несмотря на то, что руководства содержат отличные рекомендации специалистов по ведению пациентов с септическим шоком, они оставляют место для персонализации в зависимости от состояния пациентов. Мониторинг гемодинамики зависит от фазы эволюции: спасение, оптимизация, стабилизация и де-эскалация. На начальном этапе во время спасательной фазы мониторинг для определения этиологии и тяжести шока должен включать измерение артериального давления и лактата вместе с клиническим обследованием, особенно определением пятнистости кожи и времени наполнения капилляров. Низкое диастолическое артериальное давление может спровоцировать начало введения вазопрессоров. На этой стадии эхокардиография может быть полезна для выявления выраженной сердечной дисфункции. На этапе оптимизации следует проводить эхокардиографический мониторинг и завершать его оценкой тканевой перфузии посредством определения центральной или смешанной венозной сатурации, лактата и вено-артериального градиента углекислого газа. Транспульмональная термодилуция и катетеризация легочной артерии должны быть рассмотрены у наиболее тяжелых пациентов. Инфузионная терапия также зависит от фаз шока. При массивной инфузии во время фазы реанимации следует оценить реакцию на инфузионную терапию во время фазы оптимизации. Во время стабилизации инфузия жидкости должна быть сведена к минимуму. В фазе де-эскалации безопасный отход от инфузионной терапии может быть достигнут за счет сохранения тканевой перфузии. Норадреналин рекомендуется в качестве вазопрессорной терапии первой линии, в то время как вазопрессин может быть предпочтительнее у некоторых пациентов. Остаются важные вопросы относительно оптимального выбора вазопрессоров, комбинированной терапии и наиболее эффективной и безопасной эскалации. Ренин сыворотки и соотношение ангиотензина I/II могут выявить пациентов, которым будет наибольшая польза от ангиотензина II. Оптимальной терапевтической стратегии при шоке, требующей высоких доз вазопрессоров, недостаточно. Во всех случаях вазопрессорная терапия должна быть индивидуальной, основанной на клинической оценке и измерениях кровотока, чтобы избежать чрезмерной вазоконстрикции. Инотропы следует рассматривать у пациентов со сниженной сердечной сократимостью, связанной с нарушением тканевой перфузии. Исходя из фармакологических свойств, мы предлагаем в качестве первого шага минимальную дозу добутамина, добавить эноксимон или милринон в качестве второго шага и заменить или добавить левосимендан, если он неэффективен. Что касается дополнительной терапии, в то время как

гидрокортизон в настоящее время рекомендуется пациентам, получающим высокие дозы вазопрессоров, пациенты, реагирующие на кортикостероиды, могут быть идентифицированы в будущем с помощью анализа выбранных цитокинов или специфических транскриптомных эндотипов. В заключение, несмотря на то, что для лечения шока применяются некоторые общие правила, следует учитывать индивидуальный подход для гемодинамического мониторинга и поддержки.

Введение

Шок — опасное для жизни состояние, характеризующееся неадекватной доставкой кислорода к тканям [1]. Септический шок является одной из наиболее частых причин шока в отделении интенсивной терапии [2]. Рекомендации Surviving Sepsis Campaign (SSC) представляют собой отличное руководство по ведению пациентов с сепсисом [3], но по ряду причин здесь есть место для персонализации [4]. **Во-первых**, хотя эти рекомендации подтверждаются доказательствами, они основаны главным образом на рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), в которых изучалась реакция больших групп пациентов на вмешательство. Эти исследования, как правило, отрицательны, т. е. не выявляют различий в смертности. Важно осознавать, что индивидуальные особенности пациента могут влиять на реакцию или переносимость данного вмешательства. **Во-вторых**, многие области реанимации до сих пор являются предметом дискуссий и остаются пробелы в исследованиях [5]. Следовательно, руководящие принципы часто не содержат сильных и точных рекомендаций в конкретных областях. **В-третьих**, существуют разные этапы лечения шока [2], каждый из которых требует своего подхода. Таким образом, может быть оправдано индивидуализировать терапевтические варианты в зависимости от состояния пациента. В этом экспертном заключении мы обсуждаем различные варианты персонализации гемодинамического мониторинга и ведения пациентов с септическим шоком на разных стадиях шока. Общий принцип персонализированного управления шоком заключается в измерении, интерпретации, проведении терапии, оценке ее эффектов и реагировании, в отличие от применения стандартных терапевтических мер.

Персонализация мониторинга

Персонализация гемодинамического мониторинга подразумевает рассмотрение различных фаз шока (спасение, оптимизация, стабилизация и де-эскалация). На каждом этапе доступные методы и цели реанимации различаются (рис. 1 и таблица 1).

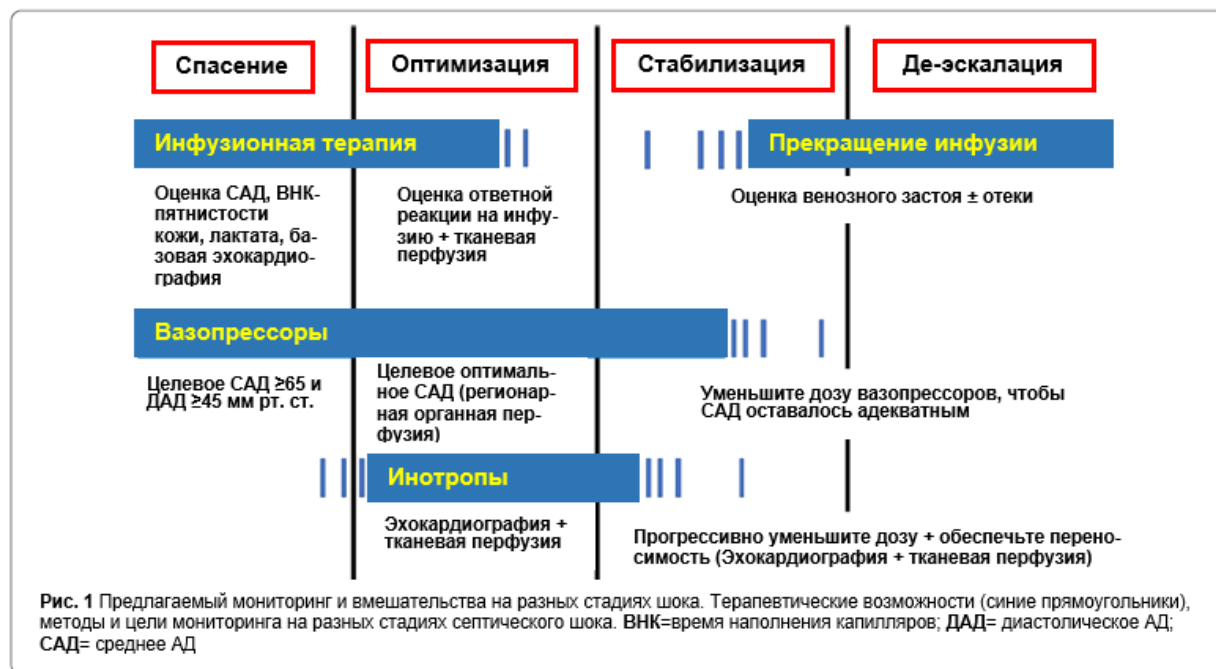


Таблица 1 Цели и методы мониторинга на разных стадиях шока

Фаза шока	Задача	Цель	Вмешательства	Инструменты мониторинга
Спасение	Выполнить меры по спасению жизни	Поддерживайте минимальное АД и сердечный выброс	*Инфузионная терапия *Вазопрессоры по САД и ДАД	* АД (часто неинвазивное, перейти к инвазивному, если нет ответа) * ВНК * Лактат
	Определить вид шока			*Клиническое обследование *Артериальное давление * Лактат
	Выявить тяжелую сердечную дисфункцию			*Эхокардиография * ВНК * Набухание яремных вен
Оптимизация <i>Первоначальный этап</i>	Оптимизация тканевой перфузии	*Нормализовать показатели тканевой перфузии * Оптимизация САД * Оптимизация сердечного выброса	*Инфузия в зависимости от чувствительности и переносимости *Вазопрессоры *Инотропы по данным сердечного выброса и эхокардиографии	* ВНК * Лактат *ЦВД – ScvO ₂ -PvaCO ₂ *Диурез *Минимально инвазивный сердечный выброс *Эхокардиография, если она еще не проводилась *Оценка реакции на инфузию
<i>Последующий этап (если не отвечает на первоначальный)</i>				* ВНК * Лактат *ЦВД – ScvO ₂ -PvaCO ₂

				<ul style="list-style-type: none"> * Диурез * Оценка реакции на инфузию * Расширенный гемодинамический мониторинг (транспульмональная термодиллюция или катетер Сван-Ганца ± эхокардиография) * УЗИ вен
Стабилизация	<ul style="list-style-type: none"> * Органная поддержка * Контроль осложнений 	<ul style="list-style-type: none"> * Сохранить перфузию органов * Ограничить инфузию, вазопрессоры и инотропы, если это возможно * Ограничить воздействие скопившейся жидкости 	<ul style="list-style-type: none"> * Избегайте инфузии, если в этом нет крайней необходимости, по возможности рассмотрите возможность удаления жидкости * Наименьшая доза вазопрессоров для достижения целевого САД * Самая низкая доза инотропов для поддержания целевого сердечного выброса 	<ul style="list-style-type: none"> * Поддерживать существующий мониторинг * EVLW (транспульмональная термодиллюция или УЗИ легких) * Венозный застой
Де-эскалация	<ul style="list-style-type: none"> Де-эскалация проводимой терапии, избегая ухудшения тканевой перфузии 	<ul style="list-style-type: none"> * Достичь отрицательного баланса жидкости * Отказ от вазопрессоров * Отказ от инотропов * Сохранить перфузию тканей 	<ul style="list-style-type: none"> * Удаление жидкости с помощью диуретиков и/или механически * Отказ от вазопрессоров при сохранении САД * Отказ от инотропов, если сохраняется приемлемый сердечный выброс 	<ul style="list-style-type: none"> * АД (часто неинвазивное) * Минимальный мониторинг сердечного выброса или его отсутствие на данном этапе * Оценка реакции на инфузию перед удалением жидкости * Оценка перфузии тканей * Лактат

ВНК=время наполнения капилляров, **ДАД**=диастолическое артериальное давление, **САД**=среднее артериальное давление, **EVLW**=внесосудистая вода в легких, **PvaCO₂**=вено-артериальная разница по CO₂, **ScvO₂**=сатурация центральной венозной крови

Время распознавания шока: фаза спасения

Во время распознавания и идентификации шока первоначальное лечение направлено на обеспечение уровня перфузии тканей, совместимого с жизнью. В этой фазе гемодинамический мониторинг часто является очень простым, а терапевтические возможности ограничены инфузионной терапией и вазопрессорами.

Какую информацию можно получить из базового гемодинамического мониторинга при проведении реанимационных мероприятий?

Клиническая оценка имеет решающее значение для выявления гипоперфузии тканей. Измерение артериального давления, пятнистость кожи и время наполнения капилляров (ВНК) информируют о ходе реанимации. Изменения показателей ВНК и пятнистости могут использоваться для базового мониторинга, поскольку они коррелируют с исходом [6,7] и быстро реагируют на терапевтические вмешательства. Однако они плохо коррелируют с сердечным выбросом (СВ), не выявляют источник тканевой гипоперфузии и не могут направлять необходимые вмешательства [8].

Если анамнез предполагает, что сердечная функция может быть нарушена, или если пациент не реагирует на инфузию, для уточнения оценки гемодинамики полезно быстрое эхокардиографическое исследование [1]. Эхокардиография у постели больного является единственным методом, который позволяет быстро оценить СВ наряду с идентификацией причины низкого СВ. В недавнем РКИ использование эхокардиографии группой быстрого реагирования было связано с улучшением выживаемости [9].

Во время спасения инотропы могут быть показаны, когда соответствующий кардиогенный компонент (связанный с септической кардиомиопатией или сопутствующими заболеваниями пациента) способствует шоковому процессу [1,10]. Это можно определить только с помощью эхокардиографии, и инотропы следует рассматривать, когда СВ низкий из-за серьезного нарушения сократительной способности миокарда. При тяжелом компоненте кардиогенного шока эхокардиография также может быстро выявить пациентов, не отвечающих на первоначальную терапию, и для которых можно рассмотреть возможность механической поддержки сердца [11].

Базовый клинический мониторинг играет роль в выявлении пациентов, которые могут реагировать на инфузию, и оценке их реакции [12]. В частности, время наполнения капилляров можно использовать для оценки перфузионной реакции тканей и определения необходимости дальнейшего проведения инфузионной терапии [13]. Динамические тесты, такие как реакция пульсового давления или ВНК на пассивное поднятие ног, могут использоваться для прогнозирования реакции на инфузию [14,15]. Однако эти тесты трудно проводить на этапе спасения, когда одновременно применяется множество вмешательств. Прогнозирование реакции на инфузию и оценка эффектов инфузии должны быть предприняты как можно скорее, особенно у пациентов с нарушенной функцией сердца.

Измерение уровня лактата в крови полезно для выявления нарушений тканевой перфузии. Кроме того, когда установлен центральный венозный катетер, центральная венозная сатурация ($ScvO_2$) и градиент парциального давления углекислого газа (pCO_2) между центральной венозной и артериальной кровью ($Pv-aCO_2$) могут быть полезны для руководства реанимацией.

Как определить пациентов, у которых немедленная вазопрессорная терапия принесет пользу, не дожидаясь результатов инфузионной терапии?

В то время как некоторые пациенты могут реагировать только на инфузионную терапию, другим требуется вазопрессорная поддержка. Руководящие

принципы SSC рекомендуют поддерживать среднее артериальное давление (САД) ≥ 65 мм рт. ст., но не указывают сроки или не дают указаний по приоритетности инфузии по сравнению с вазопрессорами. Некоторым пациентам с тяжелой гипотензией может потребоваться раннее начало введения вазопрессоров, т. е., не дожидаясь эффекта от инфузионной терапии, для ускорения восстановления артериального давления. Действительно, отсрочка коррекции гипотензии связана с плохим исходом [16]. Более того, норадреналин может способствовать увеличению преднагрузки на сердце за счет рекрутирования ненагруженного объема крови [17], что может снизить потребность в жидкости. В обсервационном исследовании с использованием сопоставления склонности раннее введение норадреналина было связано с менее положительным балансом жидкости и более низкой 28-дневной смертностью [18].

Решение о раннем назначении вазопрессоров наряду с инфузионной терапией кажется логичным в случаях выраженной гипотензии, хотя точного порога среднего АД дать нельзя. Диастолическое давление (ДАД) также может определять решение о раннем назначении вазопрессоров. ДАД определяют по тону сосудов и времени спада объема аортальной крови. При сепсисе низкое ДАД часто отражает выраженную вазодилатацию и связано с повышенной смертностью [19]. Поэтому представляется логичным начинать введение вазопрессоров при очень низком ДАД, например, < 45 мм рт. ст. У пациентов с тахикардией высокие значения индекса диастолического шока (ИДШ), отношения между ДАД и ЧСС, связаны с более высоким риском смерти у больных с септическим шоком [19]. Следует ли использовать ИДШ > 2 для инициации вазопрессоров, остается неизвестным.

Фаза оптимизации: инструменты и цели

На этом этапе целью реанимации является оптимизация тканевой перфузии за счет оптимизации перфузионного давления и сердечного выброса. В идеале это также должно включать оптимизацию регионального распределения кровотока и микроциркуляторной перфузии. Хотя изменения в распределении регионарного кровотока [20] и микрососудистой перфузии [21] часты при шоке и могут быть отделены от системного кровообращения, в клинической практике их нелегко контролировать.

Наиболее частые показатели тканевой гипоперфузии, используемые у постели больного, включают артериальное давление, диурез, кожную перфузию, время наполнения капилляров, $ScvO_2$, $Pv-aCO_2$ и концентрацию лактата.

Важно отметить, что даже если на исходном уровне существует некоторая корреляция между различными индексами, некоторые переменные нормализуются быстрее, чем другие [22]. ScvO₂, по-видимому, нормализуется быстрее всего, за ним следуют время наполнения капилляров и P_v-aCO₂, которые обычно нормализуются в течение 6–8 часов, в то время как лактат и подъязычная микроциркуляция могут нормализоваться более чем через 24 часа [13]. Кажется логичным объединить несколько переменных и прекратить реанимационные мероприятия, когда большинство из них нормализуются, не прибегая к нормализации переменных, таких как концентрация лактата, которые имеют более длительный лаг [23]. При обнаружении тканевой гипоперфузии следует оценить реакцию на инфузионную терапию, а в некоторых случаях следует рассмотреть возможность использования расширенных гемодинамических методов для оценки сердечно-сосудистой функции.

Время наполнения капилляров (ВНК)

ВНК является маркером гипоперфузии кожи, динамически реагирующей на вазоактивные вещества. Степень, при которой ВНК отражает перфузию центральных органов, остается неизвестной. В то время как одно исследование пришло к выводу, что ВНК отражает центральное кровообращение [24], другие исследования предполагают некоторую диссоциацию [22,25]. Измерения ВНК показывают значительную вариабельность между исследователями [26], но это можно свести к минимуму с помощью стандартизации метода [13]. По сравнению с этапом реанимации, нацеленным на лактат, при раннем септическом шоке реанимация под контролем ВНК, как правило, лучше [13,27]. Среди факторов, способствующих этим различиям, более частые оценки кровообращения в группе ВНК. Достижение значения ВНК <3 секунд является ценным ориентиром для проведения реанимационных мероприятий, в то время как медленное снижение уровня лактата само по себе может привести к дополнительному введению жидкости, даже если перфузия тканей уже нормализовалась на момент оценки.

Среднее артериальное давление

Определение целевого системного артериального давления, необходимого для достижения адекватной тканевой перфузии, остается сложной задачей. В принципе, органной кровотоки зависит от перфузионного давления (т. е. разницы между давлением притока и оттока) и сопротивления. Однако сохране-

ния системного артериального давления недостаточно для обеспечения адекватности микроциркуляторного кровотока. Важно отметить, что перфузионное давление различается в зависимости от сосудистого русла (таблица 2), и эти уровни также могут быть затронуты при сепсисе.

Таблица 2 Органоспецифическое перфузионное давление и преобладающие сосудосуживающие рецепторы

Орган	Перфузионное давление	Преобладающие сосудосуживающие рецепторы
Мозг	САД - (ЦВД или ВЧД)*	$\alpha 1$, $\alpha 2$, ангиотензин, вазопрессин, эндотелин, дофамин, нейропептид Y, эндотелиальный пуринаргический 5-HT _{1B} , эндотелиальный пуринаргический
Сердце	ДАД - (ЦВД или ВГД)*	$\alpha 1$, $\alpha 2$, ангиотензин, вазопрессин, эндотелин, тромбоксан, дофамин
Почки	САД - (ЦВД или ВБД или ВПД)*	$\alpha 1$, $\alpha 2$, ангиотензин, вазопрессин, эндотелин, сфингозин-специфический, связанный с G-белком
Кишечник	САД - (ЦВД или ВБД)*	$\alpha 1$, $\alpha 2$, ангиотензин, вазопрессин, эндотелин, нейропептид Y, констрикторные простагландины
Печень	Печеночная артерия: САД - (ЦВД или ВБД)* Портальная вена: Давление в портальной вене - (ЦВД или ВБД)*	$\alpha 1$, $\alpha 2$, ангиотензин, вазопрессин, эндотелин, простагоиды ЦОГ1, тромбоксан

ДАД = диастолическое артериальное давление; САД = среднее артериальное давление; **HT_{1B}** = рецептор гидрокситриптамина 1В;

ВБД = внутрибрюшное давление; **ВГД** = внутригрудное давление, **ВПД** = внутрипочечное давление (почка окружена нерастяжимой мембраной и чувствительна к интерстициальному отеку)

*В зависимости от того, какое давление выше

Большинство органов обладают эндогенной способностью сохранять микроциркуляцию в определенном диапазоне перфузионных давлений. Например, сердце и мозг могут поддерживать постоянный кровоток, несмотря на большие изменения перфузионного давления. В случае, если давление падает ниже зоны органоспецифической ауторегуляции, органный кровоток становится зависимым от давления притока, поэтому основное внимание уделяется устранению гипотонии в фазе спасения.

Неоднородность пациентов, различная органоспецифическая регуляция микроциркуляции, переменная плотность рецепторов и влияние фармакологических взаимодействий затрудняют единый подход к лечению септического

шока [28]. Руководство SSC рекомендует начальное целевое среднее артериальное давление 65 мм рт. ст. [3], но не содержит рекомендаций для более поздних стадий. Обсервационные данные показывают, что органная дисфункция иногда может начаться уже при падении САД ниже 75–80 мм рт. ст. [16], но для достижения более высоких целевых значений САД часто требуются более высокие дозы вазопрессоров, которые могут быть связаны с большим количеством побочных эффектов. Исследования, включающие пациентов с сепсисом в группы с целевым значением САД ~ 65 мм рт. ст. или даже меньше по сравнению с ~ 75 и ~ 85 мм рт. ст., не показали различий в смертности [29,30]. Положительное влияние более высокого среднего артериального давления на функцию почек у ранее страдающих артериальной гипертензией пациентов можно наблюдать [29], но оно не является систематическим [30]. Различия в влиянии более высоких целевых значений САД на функцию почек можно частично объяснить высокой вариабельностью реакции почечного кровотока на увеличение САД [31]. Несостоятельность подхода «*один размер подходит всем*» была также продемонстрирована у пациентов с артериальной гипотензией. Анализ 3542 пациентов в критическом состоянии с шоком показал, что пациенты с естественно низким АД (систолическое АД <100 мм рт. ст.) лечились дольше и с более высокими дозами норадреналина, дольше находились в отделении интенсивной терапии и имели более высокую смертность [32]. Соответственно, в то время как начальное целевое среднее артериальное давление 65 мм рт. ст. представляется разумным подходом для многих пациентов, идеальное среднее артериальное давление должно быть индивидуальным и в идеале основываться на провокационном тесте среднего артериального давления. Задача САД заключается в оценке изменений показателей перфузии, таких как диурез, уровень сознания и кожная перфузия во время преходящего увеличения САД. Если наблюдаются положительные эффекты, можно использовать это новое целевое значение САД, если оно неэффективно или непереносимо, то следует установить начальное значение САД.

Центральное венозное давление (ЦВД)

ЦВД представляет собой сложную переменную, отражающую преднагрузку и функцию правого желудочка при его повышении, а также влияние внутригрудного давления [33]. Несмотря на то, что его способность точно предсказывать реакцию на инфузионную терапию сомнительна, оно по-прежнему предоставляет важную информацию о волевическом статусе и резерве правого желудочка и должно измеряться при шоке [34]. ЦВД может быть важным ранним

индикатором недостаточности правого желудочка. Устойчивое повышение ЦВД >12 мм рт. ст. связано с нарушением функции почек и кишечника, даже когда перфузионное давление в органах остается постоянным, что свидетельствует о том, что венозный застой играет роль в органной дисфункции. Для ЦВД не должно быть целевого значения, так как идеальное ЦВД — это самое низкое ЦВД, связанное с гемодинамической стабильностью.

Сердечный выброс (СВ)

СВ является ключевым фактором перфузии тканей. Однако не существует фиксированного значения оптимального СВ при шоке, и СВ следует оптимизировать в соответствии с индексами тканевой перфузии, перечисленными ниже, и функцией органов. Важно отметить, что микрососудистые изменения могут сохраняться даже при коррекции низкого СВ, что ухудшает тканевую перфузию [21,35]. При гиперкинетическом шоке стойкие нарушения перфузии связаны с изменениями регионарной и/или изменениями микроваскулярной перфузии. Эти микрососудистые изменения могут быть нечувствительны к увеличению СВ, поэтому следует использовать другие стратегии для улучшения микроциркуляции. Соответственно, СВ следует рассматривать как средство улучшения тканевой перфузии, а не как мишень.

Смешанное венозное (SvO_2) и центральное венозное ($ScvO_2$) насыщение кислородом

Хотя $ScvO_2$ или SvO_2 даже не упоминаются в новых рекомендациях SSC [3], они являются очень важными физиологическими переменными, которые необходимо понимать и измерять. Они отражают баланс между фактическим потреблением и доставкой кислорода тканям. Соответственно, низкий уровень $ScvO_2$ указывает на нарушение или неадекватную доставку O_2 , что объясняется неадекватным сердечным выбросом, если гемоглобин и сатурация артериальной крови находятся в пределах нормы. Ожидается, что при сепсисе SvO_2 и $ScvO_2$ будут нормальными или повышенными даже при нарушении тканевой перфузии [21]. В то время как определение конкретных значений SvO_2 или $ScvO_2$ у всех пациентов было затруднено [36], обнаружение низкого SvO_2 или $ScvO_2$ может выявить пациентов, которым должны помочь дальнейшие реанимационные мероприятия. Это может заключаться в увеличении сердечного выброса с помощью инфузии или инотропного препарата, а иногда и гемотрансфузии у пациентов с анемией. У пациентов с высоким $ScvO_2$ следует тщательно проверять другие показатели нарушения перфузии.

Разница венозной и артериальной концентрации углекислого газа (Pv-aCO₂)

Pv-aCO₂ зависит от общего производства углекислого газа (CO₂), сердечного выброса и микроциркуляторной перфузии, а также от сложной зависимости между парциальным давлением CO₂ и содержанием CO₂ в крови. Согласно модифицированному уравнению Фика, Pv-aCO₂ находится в обратной зависимости от сердечного выброса (криволинейная зависимость). При стабильных условиях как потребления кислорода (VO₂), так и продукции CO₂ (VCO₂) Pv-aCO₂ прогрессивно увеличивается в ответ на снижение сердечного выброса из-за явления застоя CO₂ в микрососудах. Прогрессирующее увеличение Pv-aCO₂ отражает снижение микроциркуляторной перфузии на ранних стадиях септического шока [37]. Таким образом, высокое значение Pv-aCO₂ может идентифицировать пациентов с сепсисом, которым в фазе спасения были проведены неадекватные мероприятия [38]. Принятие значений Pv-aCO₂ [39] и изменение Pv-aCO₂ в ответ на терапию связаны с исходом [40]. Измерение Pv-aCO₂ может быть особенно полезным у пациентов с нормальными значениями лактата или ScvO₂ для выявления пациентов с риском неблагоприятного исхода, несмотря на очевидную адекватную реанимацию [40–42]. Тем не менее, трудно рекомендовать конкретное целевое значение Pv-aCO₂ на основе обсервационных исследований. Отношение Pv-aCO₂ к артериовенозной разнице содержания кислорода является оценкой дыхательного коэффициента и, как таковое, может быть прямым показателем анаэробного метаболизма с более быстрыми изменениями, чем у лактата [42,43].

Концентрация лактата в крови

Уровни лактата имеют сильное прогностическое значение и поэтому могут использоваться для сортировки. Оценка серийных уровней лактата полезна, так как они обычно снижаются у пациентов, которым становится лучше, и часто остаются повышенными или даже увеличиваются, когда септический шок плохо контролируется.

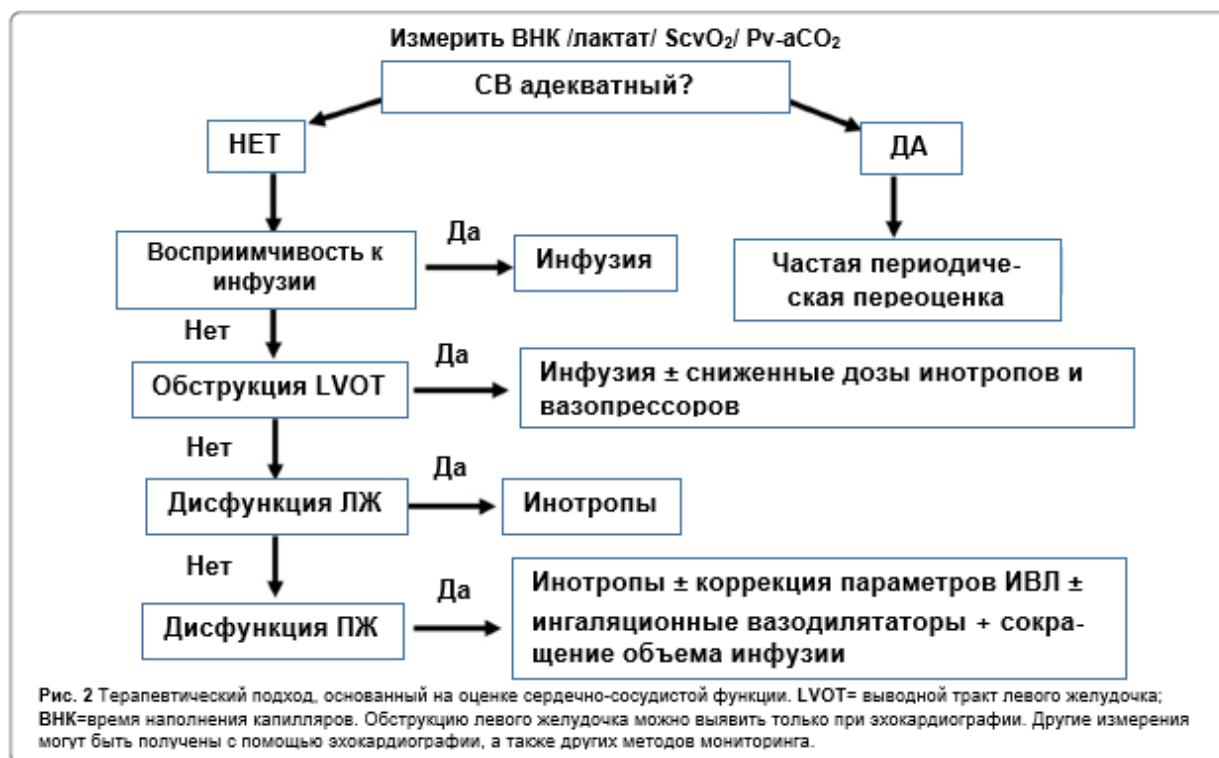
Стратегии реанимации, направленные на снижение уровня лактата, были связаны со снижением госпитальной летальности [44]. Таким образом, кажется логичным направить реанимацию на снижение уровня лактата [3]. Однако повышенный уровень лактата также может быть вызван другими причинами, помимо тканевой гипоксии (например, воспалением, снижением клиренса лактата и т. д.). У больных с шоком гиперлактатемия преимущественно гипоксического происхождения в первые несколько часов после поступления,

тогда как не гипоксические причины преобладают на более поздних стадиях [45]. Снижение уровня лактата также требует времени, поэтому изолированная гиперлактатемия может сохраняться после нормализации других показателей тканевой гипоперфузии [22]. Следовательно, погоня за нормализацией лактата может быть нецелесообразной [23]. У пациентов с нормализованным временем наполнения капилляров реанимация под контролем лактата была связана с повышенной смертностью [46]. Соответственно, мониторинг уровня лактата в крови играет роль в оценке эффективности реанимационных процедур в сочетании с другими показателями тканевой гипоперфузии.

Эхокардиография

Следует рассмотреть вопрос о проведении эхокардиографии, поскольку первоначальные реанимационные процедуры могли повлиять на функцию левого и правого желудочков: дисфункция левого желудочка может возникнуть из-за увеличения постнагрузки после коррекции тяжелой гипотензии; динамическая обструкция может быть вызвана инотропными или вазопрессорными препаратами; и, наконец, правожелудочковая дисфункция может быть связана с искусственной вентиляцией легких. Кроме того, сепсис-индуцированная кардиомиопатия может нарушать функцию левого и правого желудочков. Эхокардиографию можно использовать для оценки объемного статуса [34].

При сепсисе различные фенотипы можно идентифицировать по комбинации эхокардиографических показателей [47]. Это позволяет точно настроить терапевтические вмешательства (рис. 2). Важно измерять ударный объем (УО), поскольку инотропные препараты показаны только в том случае, если нарушение сердечной функции связано с низким или неадекватным УО и нарушением тканевой перфузии. Кроме того, особое внимание должно быть сосредоточено на правом желудочке, так как дисфункция правого желудочка может потребовать специфического лечения.



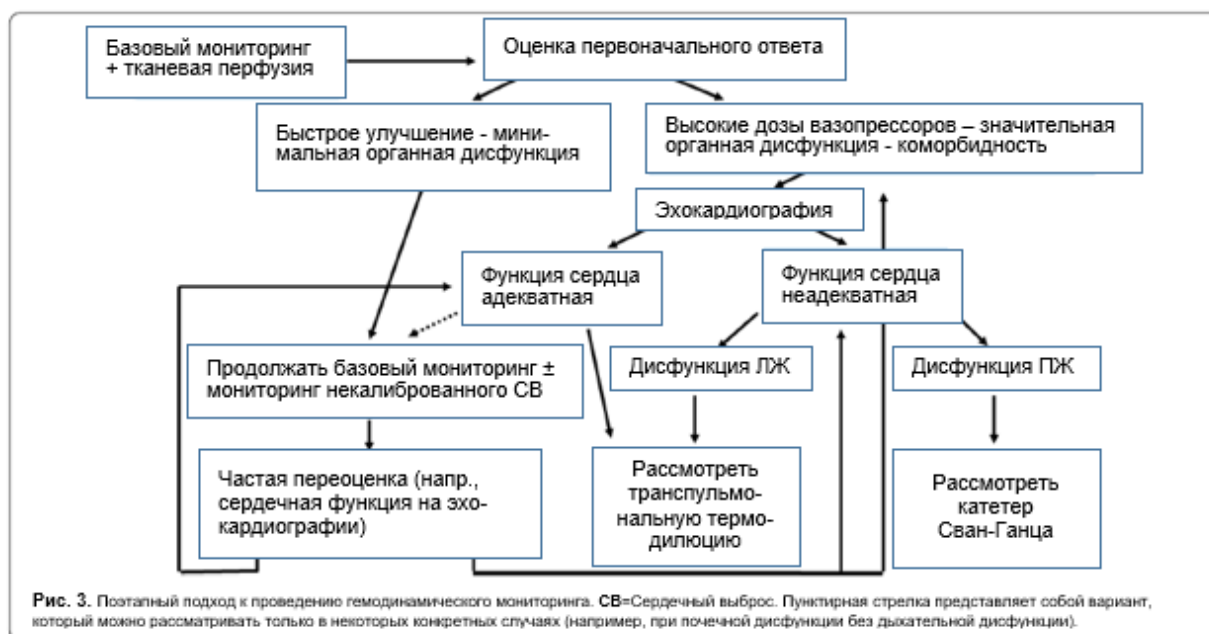
Расширенный мониторинг

Для надежного измерения сердечного выброса можно использовать различные инструменты, но выбор метода должен основываться на других представляющих интерес переменных, в зависимости от состояния пациента (рис. 3). У пациентов без сопутствующих заболеваний и с минимальной органной дисфункцией можно использовать некалиброванные или внутренние калиброванные устройства для мониторинга сердечного выброса [48], но более сложные пациенты (на основании сопутствующих заболеваний, сопутствующей органной дисфункции или плохой эволюции) выиграют от использования транспульмональной термодилуции [49] или катетера Сван-Ганца в сочетании с эхокардиографией при необходимости [50].

Транспульмональная термодилуция (ТПТД) сочетает в себе калиброванное измерение сердечного выброса, пошаговое и точное определение ударного объема, что полезно для прогнозирования реакции на инфузионную нагрузку, показателей статической объемной преднагрузки, индексов сердечной функции, внесосудистой воды в легких (EVLW) и сосудистой проницаемости. Эта всесторонняя гемодинамическая оценка особенно полезна при управлении инфузией, поскольку она обеспечивает динамическую оценку реакции на инфузионную терапию в сочетании с оценкой рисков, связанных с введением объема [34].

Благодаря комбинированным измерениям сердечного выброса, легочного давления и SvO_2 использование катетера Сван-Ганца обеспечивает оценку адекватности сердечного выброса и его детерминант. Несмотря на то, что катетер Сван-Ганца не позволяет предсказать реакцию на введение жидкости, он отлично подходит для оценки эффективности и переносимости инфузии во время введения жидкости. Одновременное измерение ЦВД и давления в легочной артерии делает катетер Сван-Ганца идеальным для мониторинга пациентов с дисфункцией правых отделов сердца.

В конце концов, выбор метода мониторинга должен основываться на состоянии пациента, местном опыте и доступности, а также ожидаемом ответе на терапию. Предлагается поэтапный подход к пациенту с септическим шоком (рис. 3).



Стабилизация и де-эскалация: инструменты и показатели толерантности

Во время стабилизации и де-эскалации инструменты и цели должны быть адаптированы. На этих этапах цель гемодинамической поддержки меняется с оптимизации перфузии тканей на предотвращение осложнений при обеспечении поддержки органов. Она включает эвакуацию скопившейся жидкости и отказ от вазоактивной поддержки при сохранении тканевой перфузии.

В фазе стабилизации распространены сердечная дисфункция и объемная перегрузка, вызванная реанимацией, и часто продолжают использовать уже внедренные гемодинамические инструменты. Ультразвуковое исследование легких и оценка печеночного, почечного и портального венозного кровотока с

помощью ультразвука могут выявить признаки венозного застоя, которые могут указывать на необходимость удаления объема и/или введения инотропов [34]. Комбинация визуализации легких/вен с эхокардиографией особенно полезна для дифференциальной диагностики между перегрузкой объемом и сердечной дисфункцией.

Частым осложнением является развитие дисфункции правого желудочка, которая может развиваться у 20% пациентов с ОРДС, подвергающихся легочно-защитным стратегиям вентиляции [51]. Соответственно, повторение эхокардиографии через регулярные промежутки времени может быть полезным, особенно при повышении ЦВД. Ведение таких пациентов является сложной задачей и может включать изменение параметров вентиляции и введение инотропных препаратов. Выбор терапии для данного пациента основан на комплексном анализе последствий дисфункции правого желудочка на тканевую перфузию, венозный застой и постоянную потребность в определенных параметрах вентиляции.

На этапе де-эскалации ситуация еще более сложная. Пациенты обычно находятся под минимальным наблюдением, а показатели толерантности четко не определены. Должны ли мы по-прежнему ориентироваться на те же значения, что и на этапе оптимизации? Вероятно, нет, но остается неизвестным, как определить допустимый уровень патологии. Логично не возвращаться к шоку (поэтому термин «де-реанимация» неуместен). Тем не менее, некоторая степень снижения артериального давления и кровотока может быть допустима при условии сохранения оксигенации тканей и их функции. Очевидно, что де-эскалация должна быть остановлена до возникновения гипоперфузии. Например, было показано, что чрезмерное удаление жидкости с помощью ультрафильтрации связано с повышенной смертностью [52]. Мониторинг может помочь ограничить или предотвратить неблагоприятные события во время де-эскалации. Тестирование реакции на преднагрузку перед удалением жидкости может выявить пациентов, для которых это будет вредно [53]. Кроме того, измерение кожной перфузии во время удаления жидкости может выявить пациентов, у которых она будет плохо переноситься, до появления гипоперфузии и новой гиперлактатемии [54]. Для де-эскалации вазопрессоров оценка динамической эластичности артерий, отношение вариаций пульсового давления к вариациям ударного объема может помочь в прогнозировании гипотензии и выявлении кандидатов на снижение дозы вазопрессоров [55].

Персонализация реанимационных мероприятий

Персонализация инфузионной терапии, вазопрессоров и инотропов должна быть адаптирована к показателям тканевой перфузии и состоянию сердечно-сосудистой системы с учетом ответа на терапию.

Персонализация инфузионной терапии

При септическом шоке крайне важно обеспечить инфузионную терапию. Во время фазы спасения жидкость можно вводить в больших количествах, так как польза в значительной степени перевешивает риски. При оптимизации ситуация сложнее. Доля пациентов, отвечающих на инфузию, прогрессивно снижается [13], а вероятность нежелательных явлений возрастает. Стратегии по формуле, будь то сухие или влажные, явно не подходят [56], и предпочтение отдается персонализированным стратегиям.

Персонализированный способ введения жидкости включает несколько этапов. **Во-первых**, должно быть четкое показание для проведения инфузии, т. е. нарушение перфузии, которое, как ожидается, будет реагировать на введение жидкости. **Во-вторых**, следует прогнозировать реакцию пациента на инфузию. Прогноз реакции на инфузию лучше достигается с помощью динамических тестов [57], а не статических измерений преднагрузки. **В-третьих**, следует тщательно оценить реакцию на инфузионную терапию с помощью болюса жидкости [34].

Во время фазы стабилизации следует свести к минимуму реанимационные, поддерживающие и разбавляющие растворы [58]. В фазе де-эскалации безопасное удаление жидкости с помощью диуретиков или ультрафильтрации должно быть достигнуто при минимальном наблюдении. **Во-первых**, идентификация пациента, потенциально получающего пользу от удаления жидкости, имеет решающее значение. Пациенты с признаками легочного или системного венозного застоя являются идеальными кандидатами [34]. Измерение EVLW (с помощью транспульмональной термодилуции или ультразвука) может использоваться для инициации удаления жидкости и оценки эффективности. Как и для многих других переменных, целевое значение EVLW должно быть индивидуальным. Как указывалось выше, кажется логичным не отменять инфузионную терапию у пациентов, реагирующих на инфузию, поскольку это может поставить под угрозу их гемодинамическое состояние [53]. **Во-вторых**, следует проверить признаки непереносимости удаления жидкости. Действительно, индивидуальную скорость наполнения капилляров трудно оценить в клинической практике, а высокая скорость удаления жидкости недопустима.

В то время как рекомендации предлагают сбалансированные кристаллоиды [3], при выборе между альбумином и кристаллоидами, а также между 0,9% физиологическим раствором и сбалансированными кристаллоидами (на основе уровней хлоридов) следует учитывать индивидуальные факторы, такие как уровни хлоридов и альбумина, а также наличие отека. Во время фазы стабилизации и де-эскалации следует также попытаться свести к минимуму не реанимационные растворы и натриевую нагрузку [58].

Персонализированное использование вазопрессоров

Вазопрессоры начинают, титруют и отменяют в соответствии с уровнем среднего АД, показателями перфузии и функции органов, как указано выше. Они различаются по своей фармакологии, влиянию на капиллярную перфузию, функции органов и профилям безопасности (таблица 3).

Норэпинефрин рекомендуется в качестве вазопрессора первой линии при септическом шоке на основании большого РКИ, сравнивающего норадреналин и дофамин, и нескольких мета-анализов [59,60]. Кроме того, дефицит норадреналина и его замена другими вазопрессорами были связаны с повышенной смертностью [61]. В целом эти данные подтверждают, что норадреналин является вазопрессором первой линии. Вазопрессин изучался в качестве основного препарата и в комбинации с норадреналином [62–64]. В то время как не было никакой разницы в смертности, вазопрессин был связан с меньшим количеством аритмий, меньшей потребностью в заместительной почечной терапии (ЗПТ), но более высокой частотой ишемии внутренних органов и пальцев [65]. Об аналогичном эффекте сообщалось при применении терлипрессина [66,67], но прямого сравнения с вазопрессином не проводилось. Применение селепрессина у пациентов с септическим шоком без оценки кровотока не продемонстрировало положительного влияния на исход [68], несмотря на благоприятный профиль в доклинических исследованиях [69].

Ангиотензин II появился как новый вазопрессор в лечении вазодилаторного шока. Он эффективен при повышении артериального давления и обладает катехоламин-сберегающим эффектом по сравнению с плацебо [70]. Апостериорный анализ пациентов, получавших ЗПТ, показал улучшение выживаемости и более раннее освобождение от ЗПТ у пациентов, которые были рандомизированы в группу ангиотензина II [71].

Таблица 3 Вазопрессоры при лечении септического шока

Препарат	Рецепторная активность	Потенциальные биомаркеры для руководства лечением	Гемодинамические и органоспецифические эффекты	Конкретные группы пациентов, которым может быть полезно
Норадреналин	Агонист рецепторов α_1 , α_2 , β_1 и β_3		<ul style="list-style-type: none"> * Заметное увеличение САД * Минимальное увеличение СВ и ЧСС 	* Вазопрессор первой линии для большинства пациентов
Дофамин	Агонист DA1 и DA2 рецепторов		<ul style="list-style-type: none"> * Умеренное увеличение САД и СВ * Тахикардия и аритмии * Нарушение функции гипоталамуса и гипофиза 	* Если норадреналин недоступен
Адреналин	Дозозависимый активатор рецепторов β -1, β -2 и α -1		<ul style="list-style-type: none"> * Отмечено увеличение САД и ЧСС * Умеренное увеличение СВ * Тахикардия и аритмии * Снижение перфузии внутренних органов при высоких дозах * Основные метаболические эффекты (ускорение гликолиза, термогенный эффект, гипокалиемия...) 	<ul style="list-style-type: none"> * При подозрении на анафилактический компонент * Брадикардия септический шок * Рефрактерный септический шок с дисфункцией миокарда, но комбинация норадреналин + добутамин может быть предпочтительнее (модулирующие дозы добутамина в зависимости от СВ)
Мезатон	Чистый α_1 -агонист		<ul style="list-style-type: none"> * Заметное увеличение САД * Снижение СВ * Снижение перфузии внутренних органов 	* Если норадреналин недоступен
Метараминол	α_1 -агонист		* Аналогично низким дозам норадреналина	* Краткосрочная стратегия при вазодилататорном шоке до появления более эффективных вазопрессоров
Вазопрессин	Агонист VPR1 и VPR2 рецепторов	LNPEP SNP ангиопоэтин вазопрессин/копептин	<ul style="list-style-type: none"> * Заметное увеличение САД * Минимальное увеличение ЧСС и более низкая частота аритмий * Минимальное увеличение или даже снижение СВ * Улучшение СКФ * Нарушение перфузии внутренних органов, особенно при высоких дозах. * Повышенный риск некроза пальцев 	<ul style="list-style-type: none"> * Пациенты с аритмиями * Пациенты со значительным ОПП * Избегать у пациентов с периферической ишемией * В будущем идентификация идеальных пациентов с использованием биомаркеров

De Backer et al. Critical Care (2022) 26:372

			<ul style="list-style-type: none"> * Потенциальный проагрегантный эффект * Может улучшить проницаемость эндотелия 	
Терлипессин	Агонист VPR1 >> VPR2	LNPEP SNP вазопрессин/ко-пептин	<ul style="list-style-type: none"> * Заметное увеличение САД * Минимальное увеличение ЧСС и более низкая частота аритмий * Минимальное увеличение или даже снижение СВ * Улучшение СКФ * Нарушение перфузии внутренних органов, особенно при высоких дозах. * Повышенный риск некроза пальцев * Потенциальный проагрегантный эффект * Может улучшить проницаемость эндотелия 	<ul style="list-style-type: none"> * Пациенты с аритмиями * Пациенты со значительным ОПП * Избегать у пациентов с периферической ишемией * В будущем идентификация идеальных пациентов с использованием биомаркеров
Селепрессин	Агонист VPR1 рецепторов	LNPEP SNP ангиопозитин вазопрессин/ко-пептин	<ul style="list-style-type: none"> * Отмечено увеличение САД * Минимальное влияние на ЧСС и СВ * Улучшение эндотелиальной проницаемости * Нарушение перфузии внутренних органов * Повышенный риск ишемии миокарда 	* Нет данных
Ангиотензин II	Рецептор ангиотензина I и ангиотензина II	Соотношение I/II ренин AGTRAP	<ul style="list-style-type: none"> * Заметное увеличение САД * Минимальное увеличение СВ * Тахикардия * Улучшение СКФ — более быстрое освобождение от ЗПТ * Повышенный риск легочной эмболии * Повышенный риск грибковых инфекций 	<ul style="list-style-type: none"> * Пациенты с рефрактерным септическим шоком * Пациенты, получающие ЗПТ * В будущем идентификация идеальных пациентов с использованием биомаркеров

AGTRAP = белок, ассоциированный с рецептором ангиотензина II; **ОПП** = острое повреждение почек; **VPR** = рецептор вазопрессина; **LNPEP** = лейцил- и цистиниламинопептидазы; **SNP** = однонуклеотидный полиморфизм; **СВ** = сердечный выброс; **САД** = среднее артериальное давление

Остаются важные вопросы, касающиеся оптимального выбора вазопрессоров, роли комбинированной терапии и наиболее эффективного и безопасного метода эскалации в различных когортах пациентов [72]. Необходимы дополнительные инструменты для информирования клиницистов о наиболее эффективных вазопрессорах в конкретных условиях и о том, как избежать вреда.

Несколько генетических полиморфизмов связаны с различными ответами на вазопрессоры [73,74], но эта таргетная стратегия еще не подходит для применения у постели больного. В качестве альтернативы можно использовать биомаркеры, чтобы указать, какая группа пациентов может получить больше пользы от конкретного препарата. Плазменный ангиопоэтин 1 (Ang1) и ангиопоэтин 2 (Ang2), медиаторы сосудистой проницаемости, стали потенциальными биомаркерами для определения терапии вазопрессином. Ренин сыворотки и соотношение ангиотензин I/II отражают активность ангиотензинпревращающих ферментов [75] и являются многообещающими биомаркерами для выявления пациентов с вазодилаторным шоком, для которых лечение ангиотензином II может быть полезным [76]. Необходимо подтверждение в проспективных исследованиях.

Наконец, недостаточно данных об оптимальной терапевтической стратегии при шоке, требующем высоких доз вазопрессоров. Рецепторы α_1 , как и любые другие вазопрессорные рецепторы, могут быть насыщенными и/или гипореактивными при рефрактерном шоке. Имеет смысл рассмотреть альтернативные вазопрессоры, действующие на разные рецепторы (производные вазопрессина или ангиотензин II), а не использовать препарат того же класса.

Точно так же показания к дополнительной терапии различаются, и необходимы прогностические инструменты. Выявить пациентов, отвечающих на кортикостероиды, может помочь анализ выбранных цитокинов [77] или идентификация специфических транскриптомных эндотипов [78]. В связи с отсутствием своевременного выполнения этих методик гидрокортизон в настоящее время рассматривается у больных, получающих высокие дозы вазопрессорных препаратов.

Персонализированное использование инотропных препаратов

Нет данных, подтверждающих систематическое использование инотропных препаратов. Неразборчивое применение левосимендана у таких больных оказалось безуспешным [79]. Даже попытка идентифицировать пациентов с повреждением миокарда на основе биомаркеров оказалась бесполезной [80].

Это неудивительно, поскольку последствия сепсис-ассоциированной депрессии миокарда весьма вариабельны. У некоторых пациентов наблюдается высокий сердечный выброс [47] или даже динамическая обструкция выходного тракта [81], несмотря на значительное нарушение сердечной функции или высокие уровни биомаркеров. Их не следует лечить инотропными средствами. С другой стороны, у некоторых пациентов низкий сердечный выброс связан с дисфункцией левого или правого желудочка [47], и им могут помочь инотропные препараты. Соответственно, как указано выше, инотропы могут быть показаны только пациентам с признаками тканевой гипоперфузии, связанной с низким сердечным выбросом, вызванным нарушением функции сердца. Побочные эффекты (тахикардия, аритмии) и специфические риски у некоторых категорий пациентов (гипертрофические кардиомиопатии, ишемия миокарда) должны быть тщательно изучены, а риск/польза вмешательства оценены.

Выбор препарата является более сложным. Доказано, что ни один из инотропов не превосходит другой у пациентов с шоком. Следует отметить, что большинство исследований, сравнивающих инотропные препараты, проводились у пациентов с сердечной недостаточностью и исключали пациентов с кардиогенным шоком. Соответственно, мета-анализы этих исследований следует рассматривать с осторожностью.

Основываясь на фармакологических свойствах, мы предлагаем следующий поэтапный подход: **во-первых**, сначала протестируйте ограниченную дозу добутамина (от 2,5 до 5 мкг/кг/мин) и оцените эффективность и переносимость. В случаях тяжелого нарушения сократимости миокарда можно рассмотреть более высокие дозы (до 20 мкг/кг/мин). **Во-вторых**, замените или добавьте эноксимон или милринон и оцените эффективность и переносимость (остерегайтесь риска гипотензии). **В-третьих**, замените или добавьте левосимендан в случаях тяжелых нарушений. На каждом этапе следует оценивать эффективность (улучшение сердечной функции и сердечного выброса, устранение тканевой гипоперфузии) и переносимость (например, отсутствие тахикардии, аритмии и т. д.). Для каждого из препаратов следует вводить наименьшую дозу, связанную с желаемым эффектом. Как только ситуация улучшится, следует попытаться отменить инотропы.

Выводы

Несмотря на то, что для ведения септического шока применяются некоторые общие правила, следует учитывать индивидуальный подход для гемодинамического мониторинга и поддержки. Важно отметить, что мониторинг и поддержка должны быть адаптированы к четырем стадиям шока, а воздействие вмешательств должно постоянно оцениваться.

Литературные источники доступны в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

De Backer et al. *Critical Care* (2022) 26:372

<https://doi.org/10.1186/s13054-022-04255-y>