



JACC: ADVANCES
© 2025 THE AUTHORS. PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN
COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER
THE CC BY LICENSE (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

VOL. 4, NO. 1, 2025

STATE-OF-THE-ART REVIEW

Mixed Cardiogenic-Vasodilatory Shock

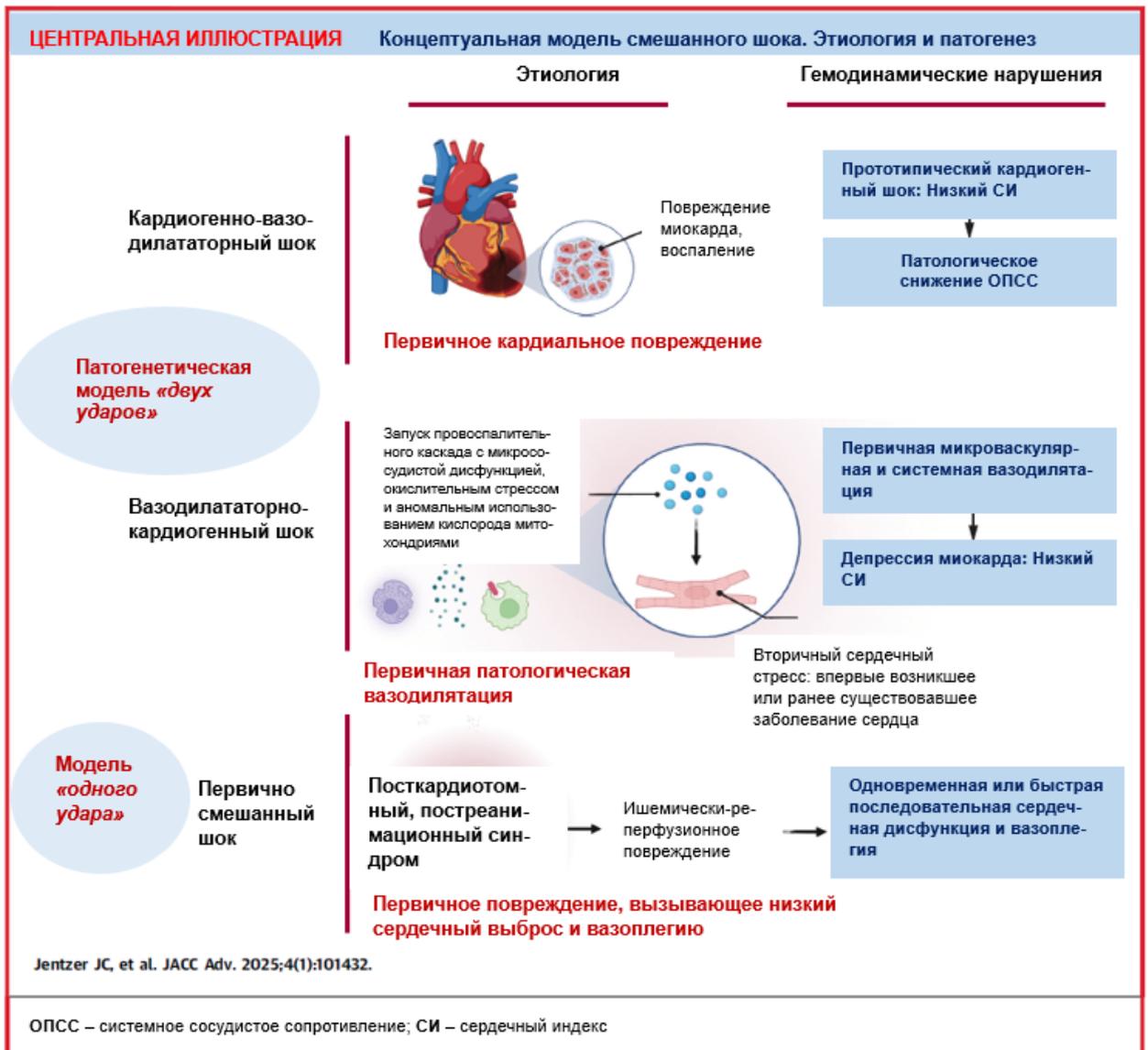
Current Insights and Future Directions



Jacob C. Jentzer, MD,^a David D. Berg, MD, MPH,^b Meshe D. Chonde, MD,^c Garima Dahiya, MD,^d Andrea Elliott, MD,^e
Penelope Rampersad, MD,^f Shashank S. Sinha, MD, MSc,^g Alexander G. Truesdell, MD,^g Seife Yohannes, MD,^h
Saraschandra Vallabhajosyula, MD, MScⁱ

Смешанный кардиогенно- вазодилаторный шок: текущие идеи и будущие направления

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2025 год*



КРАТКАЯ АННОТАЦИЯ

В этом обзоре описываются потенциальная этиология, патофизиология и лечение смешанного шока в контексте предлагаемой новой системы классификации. Кардиогенно-вазодилататорный шок возникает, когда кардиогенный шок осложняется неадекватной вазодилатацией, нарушающей компенсаторные механизмы и способствующей прогрессированию шока. С другой стороны, вазодилататорно-кардиогенный шок возникает, когда дистрибутивный шок осложняется дисфункцией миокарда, что приводит к низкому сердечному выбросу. Первичный смешанный шок возникает, когда системное повреждение вызывает как дисфункцию миокарда, так и вазоплегию. Независимо от этиологии смешанного шока, гемодинамический профиль может быть схожим, а исходы, как правило, неблагоприятными. Выявление и лечение как начальных, так и осложняющих процессов заболевания имеет важное значение наряду с инвазивным гемодинамическим мониторингом, учитывая развивающийся характер смешанных шоковых состояний. Гемодинамическая поддержка обычно



включает комбинацию инотропов и вазопрессоров, при этом имеется мало данных по использованию механической поддержки кровообращения. Необходимы согласованные определения и новые стратегии лечения этого опасного состояния.

(JACC Adv. 2025; 4: 101432) © 2025 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ

- Смешанный кардиогенно-вазодилататорный шок является распространенным явлением в современном кардиологическом отделении интенсивной терапии.
- У пациентов может развиваться смешанный шок вследствие первичного сердечного, сосудистого или смешанного сердечно-сосудистого повреждения.
- Для лечения смешанного шока необходима поддержка сердечного выброса и системного сосудистого сопротивления.
- Необходимы дальнейшие исследования для определения модифицирующих болезнь методов лечения смешанного шока для улучшения исходов.

Пациенты с циркуляторным шоком делятся на три первичных гемодинамических фенотипа, а именно: гиповолемический, вазодилататорный/дистрибутивный и кардиогенный (в том числе обструктивный). [1] Кардиогенный шок (КШ) является сложным клиническим синдромом, характеризующимся гипоперфузией конечных органов из-за первичного сердечного повреждения, приводящего к нарушению сердечного выброса. [1-3] Традиционные патофизиологические модели КШ предсказывают, что резкое снижение сердечного выброса должно приводить к нейрогормональной активации и компенсаторной системной вазоконстрикции для поддержания среднего артериального давления, что приводит к классическому гемодинамическому профилю КШ с повышенным системным сосудистым сопротивлением (ОПСС). [1-3] Тем не менее, КШ является гемодинамически разнообразным синдромом с широкой вариацией ОПСС. [4-8] Соответственно, давно признано, что подгруппа пациентов с КШ демонстрирует неадекватно низкий уровень ОПСС. [2-4,9] Гемодинамический профиль сниженного сердечного выброса и неадекватной системной вазодилатации был назван смешанным шоком, чтобы указать на комбинированные признаки как кардиогенного, так и вазодилататорного шока. [2,3] Смешанный шок является гетерогенным синдромом с многочисленными этиологическими факторами и переменными клиническими траекториями, объединенными общим



клиническим и гемодинамическим профилем. Консорциум академических исследований шока описывает смешанный шок как «*малоизученную субпопуляцию пациентов с КШ высокого риска*», функционирующую в качестве модификатора для четырех основных категорий КШ. [3] В этом обзоре мы обсудим современные определения, эпидемиологию, патофизиологию, классификацию, оценку и лечение смешанного кардиогенно-вазодилаторного шока в контексте новой предлагаемой системы классификации.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА СМЕШАННОГО ШОКА

На сегодняшний день не существует единого, основанного на доказательствах определения смешанного шока. Концептуально смешанный кардиогенно-вазодилаторный шок можно прагматично определить, как гипотензию с гипоперфузией конечных органов (т. е. явный шок), возникающую в контексте как острой сердечной недостаточности, так и системной вазодилатации. Типичная гемодинамическая картина смешанного шока включает триаду низкого сердечного выброса, низкого ОПСС и нормального или повышенного давления наполнения желудочков (**Таблица 1**); однако клинически значимые пороговые значения для этих трех диагностических критериев остаются плохо определенными. [2,3] При первичном КШ гипоперфузия обычно коррелирует с низким сердечным индексом $<2,2$ л/мин/м², что является широко используемым диагностическим порогом при отсутствии вазопрессоров, инотропов или временной механической поддержки кровообращения. [2-4] Катетер легочной артерии является золотым стандартом для диагностики смешанного шока, позволяя напрямую измерять и рассчитывать все соответствующие гемодинамические параметры, поскольку определение смешанного шока затруднено без инвазивного гемодинамического мониторинга. После измерения или оценки сердечного выброса можно рассчитать ОПСС на основе среднего АД. Низкое ОПСС определяется как <700 дин/см/с⁻⁵ (норма 800-1200), но должно интерпретироваться в контексте вазоактивной лекарственной поддержки (т. е. нормальное ОПСС во время вазопрессорной терапии может отражать неадекватную вазодилатацию). [2-5,8] Поскольку высокий уровень ОПСС типичен для КШ, можно утверждать, что смешанный шок присутствует у любого пациента с КШ, которому требуются высокие дозы вазопрессоров для поддержания нормального среднего артериального давления и ОПСС после восстановления нормального сердечного выброса с помощью инотропов и/или временной механической поддержки кровообращения. [8]



ТАБЛИЦА 1. Возможные диагностические критерии смешанного шока

Диагностический метод	Низкий сердечный выброс	Системная вазодилатация	Адекватная преднагрузка/застой
Катетер легочной артерии	<ul style="list-style-type: none">Низкий сердечный выбросНизкая сатурация смешанной венозной крови	<ul style="list-style-type: none">Низкое ОПСС	<ul style="list-style-type: none">Нормальное/повышенное давление в правом предсердии/ДЗЛК
Центральный венозный катетер	<ul style="list-style-type: none">Низкая сатурация центральной венозной крови	<ul style="list-style-type: none">Низкое ОПСС	<ul style="list-style-type: none">Нормальное/повышенное центральное венозное давление
Эхокардиография	<ul style="list-style-type: none">Низкий сердечный выброс на основе интеграла скорости-время в выходном тракте левого желудочка	<ul style="list-style-type: none">Низкое ОПСС	<ul style="list-style-type: none">Расширенная нижняя полая венаПовышенное митральное отношение E/e'
Клинический осмотр ¹	<ul style="list-style-type: none">Холодные конечностиУзкое пульсовое давлениеСлабый дистальный пульс	<ul style="list-style-type: none">Теплые конечностиШирокое пульсовое давление/низкое диастолическое АДСохраненный дистальный пульс	<ul style="list-style-type: none">Застой в легких/отекПовышенное давление в яремных венах/расширение яремных вен
Поддержка	<ul style="list-style-type: none">ИнотропыМПК	<ul style="list-style-type: none">Высокие дозы вазопрессоров	<ul style="list-style-type: none">Диуретики

ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; МПК – механическая поддержка кровообращения; ОПСС – системное периферическое сосудистое сопротивление.

Три клинических признака, определяющих фенотип смешанного шока, — это низкий сердечный выброс, вазодилатация и адекватная преднагрузка/застой. Каждый из них может быть выявлен с использованием различных методов оценки.

¹ Результаты физикального обследования при смешанном шоке могут быть противоречивыми и должны интерпретироваться в контексте первичного фенотипа шока.

ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ПОДГРУППЫ И ОБЩИЕ ФЕНОТИПЫ СМЕШАННОГО ШОКА

Пациенты могут прийти к состоянию смешанного шока несколькими путями, часто начиная с первичного повреждения, вызывающего шок, за которым следует активация вторичных патофизиологических механизмов или развитие интеркуррентного патологического процесса. По аналогии с таксономией кардиоренальных синдромов, мы здесь описываем концептуальную модель, которая классифицирует смешанный шок в три основные группы, каждая из которых определяется последовательностью и характером повреждения (т. е. первичный гемодинамический процесс против вторичного): (1) кардиогенно-вазодилататорный, (2) вазодилататорно-кардиогенный и (3) первичный смешанный шок (**Рисунок 1**).

В группу кардиогенно-вазодилататорного шока входят пациенты, у которых изначально имеется КШ (первичная патология) и впоследствии развивается патологическая вазодилатация (вторичное поражение), классически это пациенты с КШ вследствие острого инфаркта миокарда (ОИМ), у которых развивается воспалительная вазодилатация. В группу вазодилататорно-кардиогенного шока входят пациенты,



у которых первоначально наблюдается вазодилататорный шок (первичная патология) и впоследствии развивается сердечная недостаточность с низким выбросом (вторичное поражение), например, пациенты с септическим шоком, у которых развивается тяжелая сепсис-индуцированная кардиомиопатия. В группу первичного смешанного шока входят пациенты с одним первичным поражением, нарушающим как сердечную (низкий сердечный выброс), так и сосудистую (вазоплегия) функцию, например, пациенты с постреанимационным синдромом, вызывающим дисфункцию миокарда и вазодилатацию. Пациенты с кардиогенно-вазодилататорным и вазодилататорно-кардиогенным шоком имеют два различных патофизиологических механизма или патологических процесса (модель «двух ударов»), в то время как пациенты с первичным смешанным шоком имеют одно поражение, которое вызывает как дисфункцию миокарда, так и вазодилатацию, одновременно или последовательно (**Центральная иллюстрация**). Несмотря на то, что в целях иллюстрации мы описываем различия между этими предложенными подгруппами как конкретные, они могут существенно пересекаться, и их трудно четко различить в клинической практике и исследованиях.

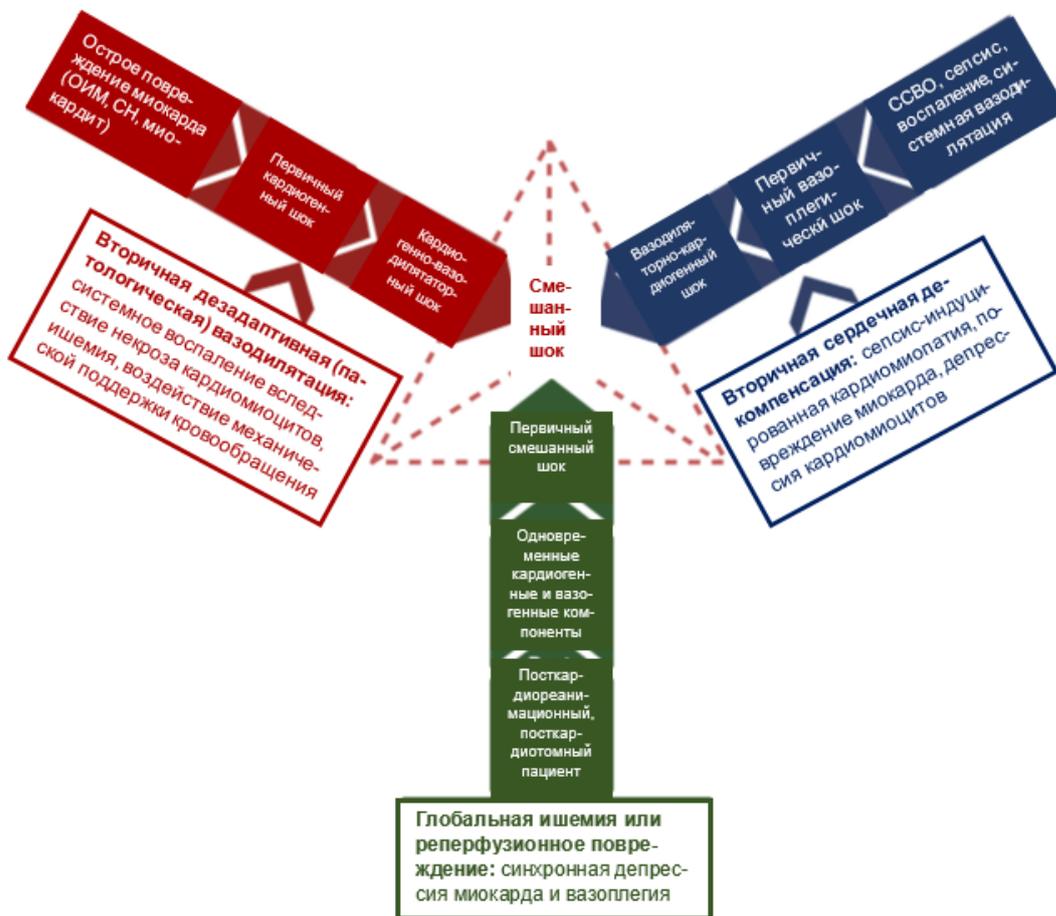


РИСУНОК 1. Предлагаемая классификация смешанного шока

Пациенты классифицируются на основе первичного (вызывающего) фенотипа шока и вторичного (осложняющего) процесса в модели «двух ударов». Эта модель является концептуальной, признающей, что между группами может быть совпадение, и может быть невозможно клинически классифицировать пациентов, которые поступают поздно во время смешанного шока.

СН - сердечная недостаточность; ССВО - синдром системного воспалительного ответа



КАРДИОГЕННО-ВАЗОДИЛАТАТОРНЫЙ ШОК

Определение

У пациентов с кардиогенно-вазодилаторным шоком первичное сердечное поражение приводит к низкому сердечному выбросу и типичному КШ, а затем развивается неадекватно низкий сосудистый тонус, приводящий к смешанному шоку. Определяющим критерием этой группы является первоначальное развитие чистого КШ с последующим развитием вазодилатации и смешанного шока, с учетом того, что пациенты могут поздно обратиться за медицинской помощью с установленным смешанным шоком. Неадекватная вазодилатация, вызывающая кардиогенно-вазодилаторный шок, противодействует компенсаторному нейрогормональному и терапевтическому ответу на вазопрессоры, что приводит к патологическому снижению ОПСС и прогрессирующей гипотензии при КШ. [2,4,10] Развитие неадекватной вазодилатации часто представляет собой переломный момент в клиническом течении КШ с отсроченным клиническим ухудшением и началом нисходящей спирали, которая будет прогрессировать до рефрактерного шока с плохим исходом, если ее своевременно не устранить. [2,4] Чем тяжелее КШ, тем больше вероятность наличия смешанного шока (особенно при рефрактерном КШ стадии E по классификации SCAI). [11-15]

Возможные этиологии.

Любое состояние, вызывающее КШ, может перейти в смешанный кардиогенно-вазодилаторный шок из-за сопутствующей инфекции или неинфекционных воспалительных механизмов, потенциально усугубляемых вазодилатирующим действием лекарственных препаратов. [3] ОИМ служит классическим примером, при котором острое повреждение миокарда приводит к насосной недостаточности и запускает системный воспалительный ответ, провоцируя вазоплегию. [4,16] Как и в общей эпидемиологии КШ, ОИМ и декомпенсированная сердечная недостаточность являются наиболее частыми причинами смешанного кардиогенно-вазодилаторного шока. [17,18] Острый миокардит может первоначально проявляться состоянием низкого сердечного выброса, но при чрезмерном системном воспалении может развиваться кардиогенно-вазодилаторный шок, что демонстрирует четкую связь между воспалением и одновременной дисфункцией сердца и сосудов, которая может пересекаться с первичным смешанным шоком.

Эпидемиология смешанного кардиогенно-вазодилаторного шока.

Основополагающий отчет исследования *SHOCK* продемонстрировал, что примерно у 1 из 6 пациентов с КШ при ОИМ выявлено низкое ОПСС (<700 дин/см/с⁻⁵), что отражает смешанный шок с системной вазодилатацией, несмотря на использование вазопрессоров. [5] *Baldetti et al* обнаружили, что у 1 из 4 пациентов, у которых изначально был «чистый» КШ, впоследствии развился смешанный шок (вазодилатация



и системное воспаление) в среднем через 5 дней, и эти пациенты были более тяжелыми и имели более высокую смертность; предикторы развития смешанного шока включали более низкое систолическое давление, повреждение печени и инфекцию. [19] В анализе, проведенном в регистре Critical Care Cardiology Trials Network, смешанный шок составил 20% всех случаев шока, лечившихся в кардиологических ОИТ. [17] По сравнению с пациентами с чистым КШ, пациенты со смешанным шоком имели худшие показатели тяжести острого заболевания, включая более выраженную системную гипоперфузию и дисфункцию конечных органов, что приводило к большему использованию ресурсов, более длительному пребыванию в ОИТ и более высокой внутрибольничной смертности. [17] В отдельном анализе Critical Care Cardiology Trials Network, оценивающем прогностическое значение гемодинамических параметров при КШ, низкие среднее АД и ОПСС были тесно связаны с худшей внутрибольничной смертностью (тогда как сам сердечный индекс не показал такой взаимосвязи), что подчеркивает неблагоприятные прогностические последствия смешанного фенотипа КШ. [7] В большой одноцентровой когорте пациентов с КШ [8] низкое ОПСС (<800 дин/см/с⁻⁵) присутствовало у 19% и ассоциировалось с более высокой смертностью. Эти авторы определили «притупленный прессорный ответ» как низкое ОПСС (<800 дин/см/с⁻⁵) при вазопрессорной поддержке (17%) или нормальное ОПСС (800-1200 дин/см/с⁻⁵) при высоких дозах вазопрессоров ($>0,2$ мг/кг/мин норадреналина; 9%); пациенты с КШ и притупленным прессорным ответом имели более высокую смертность. [8]

Инфекция у пациентов с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — это неспецифическая физиологическая реакция на любой тяжелый системный инфекционный или неинфекционный стрессор, который ассоциируется с более высокой тяжестью заболевания и худшей выживаемостью при остром сердечно-сосудистом заболевании. [9,11,16] Критерии ССВО выявляются у одной трети всех пациентов кардиологического ОИТ при поступлении, особенно у пациентов с КШ или остановкой сердца. [9,11,16,20] Несмотря на то, что ССВО часто протекает без документально подтвержденной инфекции, пациенты с критическими кардиологическими заболеваниями подвергаются повышенному риску инфицирования. [21] Нейтрофильный лейкоцитоз типичен для пациентов с КШ, а пациенты с КШ часто имеют повышенные маркеры системного воспаления, что затрудняет разделение инфицированных и неинфицированных пациентов. [11,15,18,22-24] Среди пациентов кардиологического ОИТ все чаще диагностируется сепсис, предрасполагающий к развитию смешанного шока. [25,26] Сепсис является распространенным осложнением или коморбидным состоянием у пациентов с КШ, о котором сообщалось в клинических и обсервационных исследованиях на уровне от 15% до 20% и более, что связано с более высокой смертностью.



[9,17,18,27,28] Анализ, проведенный в клинике Майо, показал, что при КШ сопутствующий диагноз сепсиса был выявлен у 15% пациентов, и у этих пациентов была более высокая тяжесть заболевания, более тяжелый шок и худшая выживаемость. [18]

Воспаление и вазодилатация при кардиогенном шоке.

КШ возникает, когда сократительная недостаточность сердца приводит к снижению сердечного выброса с последующей системной гипоперфузией и гипотензией (**Рисунок 2**). [2,4] Это запускает симпатическую и нейрогормональную активацию с результирующей компенсаторной тахикардией и периферической вазоконстрикцией для восстановления сердечного выброса и среднего АД, изначально сохраняя перфузию органов за счет увеличения постнагрузки миокарда и потребности в кислороде. Застой усугубляет дисфункцию миокарда (увеличивая напряжение стенки и провоцируя клапанную регургитацию) и гипоперфузию органов (уменьшая градиент перфузионного давления внутри органов). [2,4,29] Неадаптивная вазодилатация приводит к переходу от чистого к смешанному кардиогенно-вазодилаторному шоку, мешая компенсаторной вазоконстрикции, необходимой для поддержания адекватной перфузии органов. [2,4-7]



РИСУНОК 2. Патофизиологические пути при смешанном кардиогенно-вазодилаторном шоке, включая классические механизмы типичного кардиогенного шока и установленные механизмы смешанного шока

DAMP - паттерны, ассоциированные с повреждением; PAMP – паттерны, ассоциированные с патогенами; TLR - Толл-подобные рецепторы; iNOS - индуцибельная синтаза оксида азота; ROS - реактивные формы кислорода; КДДЛЖ – конечно-диастолическое давление левого желудочка; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; СВ – сердечный выброс.



Системное воспаление является ключевым патофизиологическим механизмом, который управляет патогенной вазоплегией, рефрактерным шоком и неблагоприятными исходами при КШ (**Рисунок 2**). [2,4] Действительно, *Baldetti et al* определили развитие смешанного шока у пациентов, у которых изначально был «чистый» КШ, как развитие вазодилатации («распределительная гемодинамика») в сочетании с признаками системного воспаления. [19] Воспалительный ответ инициируется посредством активации лейкоцитарных Толл-подобных рецепторов путем связывания молекулярных паттернов, связанных с повреждением, которые происходят из поврежденных клеток хозяина, и молекулярных паттернов, связанных с патогеном, которые происходят из микробных клеток (например, эндотоксинов). [10] Потенциальные триггеры включают инфекцию, некроз кардиомиоцитов из-за острого инфаркта миокарда, синдрома посттравматического стресса, ишемию тканей, переливание аллогенных продуктов крови и транслокацию бактериальных эндотоксинов в кишечнике из-за потери целостности слизистой оболочки или мезентериальной ишемии; Еще одним важным триггером является воздействие на кровь протезных материалов при проведении механической поддержки кровообращения, особенно ВА-ЭКМО. [2,10,30-33] Воспалительные цитокины и нижестоящие провоспалительные мишени, такие как различные интерлейкины, фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок, прокальцитонин, тромбомодулин, молекулы сосудистой адгезии, циркулирующие нейтрофилы и комплемент, повышаются при КШ (особенно при остром инфаркте миокарда) и обуславливают повышенный риск смертности. [10,11,15,18,22-24,34-37]

Независимо от триггера, системная воспалительная реакция может вызывать неконтролируемую вазодилатацию вследствие чрезмерной активации, индуцируемой синтазы оксида азота (NOS), вызванной цитокинами, что приводит к токсическим уровням оксида азота (NO), что вызывает вазоплегию, микрососудистую дисфункцию, окислительный стресс и аномальное использование кислорода митохондриями. [2,4,10,32,38-40] Эндотелиальная и микрососудистая дисфункция могут усугубить гипоперфузию тканей и привести к капиллярной утечке и нарушенной перфузии тканей, несмотря на восстановление приемлемых макрогемодинамических параметров. [10,39] Нарушения микроциркуляции все чаще признаются важными факторами патогенеза как кардиогенного, так и септического шока и, таким образом, предположительно, вносят значительный вклад в вазоплегию и повреждение органов при смешанном шоке. [41] Неадекватная сосудистая реакция на катехоламины (эндогенные или экзогенные) является центральным механизмом, способствующим вазоплегии через ацидемию, снижение внутриклеточного кальция, повышенные внутриклеточные уровни циклического гуанозинмонофосфата/циклического аденозинмонофосфата и активацию аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых каналов. [40] Как и у тяжелобольных пациентов с сепсисом, почти у трети



пациентов с КШ может развиваться недостаточность кортикостероидов, связанная с критическим заболеванием; относительный дефицит вазопрессина и ангиотензина-II был предположен при септическом шоке и может потенциально способствовать рефрактерной вазоплегии при смешанном кардиогенно-вазодилаторном шоке. [40,42,43] Седативные и анальгетические препараты, обычно используемые для пациентов, находящихся на ИВЛ, обладают вазодилаторными и кардио-ингибиторными свойствами, которые могут вызывать или усугублять состояние смешанного шока, как и предписанные рекомендации по лечению сердечной недостаточности. [3] Наконец, метаболические нарушения из-за устойчивой гипоперфузии органов могут поставить под угрозу функцию миокарда и сосудов, ухудшая реакцию на вазоактивные препараты; это было названо гемометаболическим шоком. [12,14,44,45]

ВАЗОДИЛАТОРНО-КАРДИОГЕННЫЙ ШОК

Определение.

Смешанный вазодилаторно-кардиогенный шок развивается, когда у пациента с первичным вазодилаторным/дистрибутивным фенотипом шока развивается сердечный дефицит. Сепсис является квинтэссенцией причины вазодилаторного шока и может иметь инфекционное происхождение или неинфекционные имитации. [46] Существует множество других менее распространенных причин вазодилаторного/распределительного шока, которые могут прогрессировать до смешанного вазодилаторно-кардиогенного шока, включая анафилаксию и побочные реакции на лекарства. У пациентов с сепсисом в качестве первичной патологии может быть низкий сердечный выброс в качестве вторичного повреждения через множество путей, что приводит к вазодилаторно-кардиогенному шоку. [47,48] Первоначально у пациентов наблюдается системная вазодилатация, а затем развиваются признаки сердечной дисфункции с низким сердечным выбросом из-за неспособности сердечно-сосудистой системы компенсировать повышенную потребность, связанную с септическим состоянием или развитием острого кардиомиопатического процесса.

Возможные этиологии.

Пациенты с предшествующими заболеваниями сердца, такими как кардиомиопатия или тяжелые пороки клапанов, могут находиться в состоянии относительной компенсации в покое, но декомпенсироваться после инфузионной терапии и системного стресса, теряя способность поддерживать нормальный сердечный выброс при сепсисе. Новая сердечная дисфункция может развиваться вследствие: сепсис-индуцированной кардиомиопатии, несоответствия доставки и потребления кислорода миокардом (ОИМ 2 типа), стресс-кардиомиопатии (апикальный баллонинг/синдром Такоцубо), формирования новых клапанных поражений (например, инфекционного эндо-



кардита). [47,49] У пациентов с гипердинамическим сепсисом или стресс-индуцированной кардиомиопатией может развиваться динамическая обструкция выносящего тракта левого желудочка или средней части полости ЛЖ, что приводит к снижению сердечного выброса, несмотря на сохранную фракцию выброса ЛЖ. [47,49] У большинства пациентов сепсис-индуцированная кардиомиопатия не переходит в смешанный вазодилаторно-кардиогенный шок, и для определения синдрома смешанного шока необходимо наличие объективных признаков неадекватно низкого сердечного выброса. Инфекционный эндокардит – особая причина смешанного вазодилаторно-кардиогенного шока, при котором исходный септический шок осложняется кардиогенным шоком из-за деструкции клапанов. Смешанный вазодилаторно-кардиогенный шок может возникать при тяжелых системных инфекциях, когда сочетаются: прямое вирусное повреждение миокарда, гипоксия-индуцированная дисфункция сердца, системное воспаление, микроциркуляторный тромбоз, эндотелиальная дисфункция. Это приводит к одновременному развитию компонентов кардиогенного и вазодилаторного шока.

Эпидемиология сепсис-индуцированной кардиомиопатии

Сепсис-индуцированная кардиомиопатия характеризуется обратимой дисфункцией миокарда, развивающейся у пациентов с сепсисом, с вариабельной распространенностью до 60% [47,50]. Существует несколько возможных проявлений (фенотипов) сепсис-индуцированной кардиомиопатии, каждый из которых имеет различную эпидемиологию и прогноз. Однако распространенность истинного смешанного кардиогенно-вазодилаторного шока у пациентов с сепсисом остается недостаточно изученной, и у большинства больных с сепсис-индуцированной кардиомиопатией сердечный выброс сохранен [47]. Согласно одному из недавних исследований, 10% пациентов с септическим шоком имели низкий сердечный индекс ($<1,85$ л/мин/м²), при этом наблюдалась U-образная зависимость между сердечным индексом и краткосрочной смертностью [51]. Классическая сепсис-индуцированная кардиомиопатия включает: преходящую дилатацию ЛЖ и/или систолическую дисфункцию, что встречается часто (до 60%) и, возможно, является адаптивным механизмом для поддержания сердечного выброса в условиях стресса [47]. Развитие гипердинамической систолической функции с обструкцией выносящего тракта ЛЖ или средней части полости ЛЖ возникает редко, но потенциально может снижать сердечный выброс [47]. Нарушения структуры и функции правого желудочка (ПЖ) наблюдаются у 30–60% пациентов с сепсисом, обычно в рамках легочного сердца вследствие тяжелой дыхательной недостаточности, что в некоторых случаях может ухудшать сердечный выброс [47].



Сердечная дисфункция при вазодилататорном шоке

Несколько провоспалительных цитокинов наряду с оксидом азота и активными формами кислорода оказывают прямое кардиодепрессивное действие за счет снижения внутриклеточного кальция, а также вызывают прямое повреждение миоцитов воспалительными медиаторами и иммунными клетками; эти механизмы являются ключевыми в развитии дисфункции миокарда при сепсис-индуцированной кардиомиопатии (**Рисунок 2**) [10,47]. Повышенные уровни дипептидилпептидазы-3 и адренomedулина ассоциированы с нарушением сократительной способности сердца и худшими исходами у пациентов с КШ и сепсисом; эти биомаркеры могут способствовать развитию смешанного шока и рассматриваются как потенциальные мишени для терапии [52-55]. Стресс-индуцированная кардиомиопатия (например, апикальный баллонинг или синдром Такоцубо) может развиваться на фоне любого острого заболевания, приводя к систолической дисфункции желудочков и риску обструкции выносящего тракта левого желудочка [49]. Симпатическая "буря", вызывающая чрезмерную активацию бета-адренорецепторов сердца с прямым токсическим действием на миокард и подавлением сократительной функции, является общепринятой теорией развития классической стресс-индуцированной кардиомиопатии; дополнительные механизмы включают воспаление и микроциркуляторную дисфункцию/спазм [49]. Хотя у большинства пациентов со стресс-индуцированной кардиомиопатией сердечный выброс сохранен, при сепсисе может возникнуть синдром низкого выброса, приводящий к смешанному шоку. Наконец, вазодилататорный шок может спровоцировать ишемию миокарда или инфаркт, которые при тяжелом течении усугубляют сердечную дисфункцию, вызывая смешанный шок.

ПЕРВИЧНЫЙ СМЕШАННЫЙ ШОК

Определение

Первичный смешанный шок характеризуется развитием как кардиогенных, так и вазодилататорных компонентов шока, вызванных одним патологическим процессом. Несколько первичных системных процессов могут привести к одновременному или последовательному развитию как низкого сердечного выброса, так и вазоплегии, что приводит к первичному смешанному шоку. Для некоторых из этих состояний гемодинамический фенотип шока развивается от чисто кардиогенного до чисто вазоплегического, при этом смешанный шок является временным промежуточным состоянием.

Возможные этиологии

Постреанимационный и посткардиотомный синдром, на сегодняшний день являются наиболее распространенными причинами первичного смешанного шока. [56-58] Оба



эти состояния характеризуются систолической дисфункцией миокарда, которая возникает на ранних стадиях клинического течения и сопровождается вазоплегией, часто с компонентом диастолической дисфункции миокарда и относительной гиповолемией из-за капиллярной утечки. Обычно они изначально проявляются в виде состояния низкого сердечного выброса, которое может временно реагировать на инфузионную нагрузку, но затем требует инотропной поддержки и прогрессирует до вазоплегии, которая может сохраняться даже после нормализации функции миокарда. Передозировка препаратов (например, недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, вазодилатирующих бета-блокаторов, агонистов альфа-2 рецепторов и трициклических антидепрессантов) или комбинации различных препаратов может вызвать одновременный КШ и вазоплегию. [59] Молниеносный острый миокардит, инфекционный эндокардит или тяжелые системные инфекции могут вызывать одновременные кардиогенные и вазодилатирующие эффекты, проявляющиеся как первичный смешанный шок.

Постреанимационный синдром

Остановка сердца часто встречается у пациентов с КШ, либо как причина, следствие или осложняющий неблагоприятный модификатор эффекта, приводящий к более тяжелому шоку, более тяжелой органной недостаточности, более высокой распространенности ССВО и худшим исходам. [18,20,58] Остановка сердца является важным триггером первичного смешанного шока со своими собственными уникальными механизмами. Стереотипный постреанимационный синдром, возникающий после реанимации при остановке сердца, включает как сердечную, так и сосудистую дисфункцию, которая может вызвать *de novo* смешанный шок или вызвать состояние смешанного шока у пациентов, у которых изначально был кардиогенный или вазодилататорный шок. [30,56] Постреанимационный синдром включает дисфункцию миокарда после остановки сердца у большинства пациентов, а сочетание дисфункции миокарда и ССВО может привести к развитию фенотипа шока, включая смешанный шок. [30,56] Дисфункция миокарда после остановки сердца характеризуется острым обратимым оглушением миокарда как с систолической, так и с диастолической дисфункцией, наложенной на любую ранее существовавшую сердечную патологию. [56] Глобальное системное ишемически-реперфузионное повреждение является основным патофизиологическим механизмом, который запускает постреанимационный синдром, поражая сердце, мозг и другие органы. [58] Во время состояния низкого потока при остановке сердца системная гипоксия вызывает накопление внутриклеточного натрия и кальция, а после реперфузии это может усугубляться избыточной продукцией активных форм кислорода; в совокупности это запускает вредные внутриклеточные механизмы, включая пути запрограммированной гибели кле-



ток. [30] Дополнительные факторы, способствующие обратимой дисфункции миокарда, включают разряды дефибриллятора, токсические эффекты высоких доз адреналина на миокард, отрицательные инотропные эффекты антиаритмических препаратов, ишемию миокарда и неблагоприятные эффекты терапевтической гипотермии на миокард. [56] Замедленная реакция ССВО типична для постреанимационного синдрома и вызывается ишемически-реперфузионным повреждением и другими факторами (часто включая инфекцию), что еще больше ухудшает дисфункцию миокарда и вызывает вазоплегию. [30] Повышенные маркеры воспаления часто встречаются у пациентов с постреанимационным синдромом и, как правило, коррелируют с тяжестью шока и потребностью в вазопрессорах, предсказывая худшие результаты. [33,60-63] Дисфункция миокарда после остановки сердца, как правило, является ранним явлением (в течение первых 6-24 часов), в то время как вазодилатация вследствие ССВО, как правило, происходит позже (через 12-24 часа), по мере того как пациенты переходят от чистого КШ к смешанному шоку и чистому вазодилаторному шоку. [56]

Посткардиотомический шок

Посткардиотомический шок, возникающий у 5–20% пациентов после операции на сердце (в зависимости от определения) и вызванный кардиopleгией и длительным сердечно-легочным шунтированием, имеет существенные клинические и патофизиологические сходства с постреанимационным синдромом. [3,57] В обоих случаях происходит миокардиальное и системное ишемически-реперфузионное повреждение, которое часто вызывает ССВО с сопутствующей сердечной дисфункцией и вазоплегией. [56] Посткардиотомический шок может включать уникальные особенности, отличные от дисфункции миокарда после остановки сердца, такие как преобладающая дисфункция правого желудочка (например, из-за коронарной воздушной эмболии) и влияние вскрытия перикарда на сердечную функцию. [57]

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СМЕШАННОГО ШОКА

Клинические признаки смешанного шока

Пациенты со смешанным шоком обычно имеют тяжелый или прогрессирующий шок, включая вазопрессор-зависимую гипотензию и клинические и лабораторные признаки гипоперфузии и дисфункции органов-мишеней. Обычно у пациента сначала наблюдаются типичные признаки кардиогенного или вазодилаторного шока, а затем появляются признаки плохой или прогрессирующей гипоперфузии и растущей потребности в гемодинамической поддержке. Ключевым показателем эволюции к смешанному шоку является изменение ожидаемых клинических и гемодинамических данных по сравнению с первоначальным диагнозом кардиогенного или вазоди-



лататорного шока, или наличие противоречивых данных относительно оценки сердечного выброса и ОПСС. Насыщение кислородом центральной или смешанной венозной крови может быть полезным биомаркером, указывающим на развитие смешанного шока, но его следует интерпретировать в контексте артериальной оксигенации, гемоглобина и метаболических потребностей. Для пациентов с исходным кардиогенным фенотипом смешанный шок может быть предвестником развития неожиданно высокого или растущего насыщения кислородом смешанной венозной крови (SVO_2), или результатов физикального обследования, предполагающих вазодилатацию (например, теплые конечности, сильный дистальный пульс и широкое пульсовое при низком диастолическом давлении). Наоборот, для пациентов с исходным вазодилататорным фенотипом смешанный шок может быть предвестником развития неожиданно низкого или падающего SVO_2 , или результатов физикального обследования, предполагающих вазоконстрикцию (например, холодные конечности, слабый дистальный пульс и узкое пульсовое при низком систолическом давлении). Первичный смешанный шок часто развивается от одного фенотипа к другому, с изменением клинических данных с течением времени.

У большинства пациентов со смешанным шоком имеются признаки системного воспаления с нейтрофильным лейкоцитозом, высоким соотношением нейтрофилов к лимфоцитам и повышенными уровнями воспалительных маркеров (например, СРБ и цитокинов); может наблюдаться лихорадка, но ни один из этих признаков не является специфичным для инфекции. [9,11,15,17-19,34] Пациентов со смешанным шоком следует тщательно обследовать на предмет инфекции с использованием посевов крови и (при наличии показаний) мочи или мокроты, соответствующей визуализации и незамедлительного начала эмпирической антимикробной терапии широкого спектра действия до тех пор, пока не будет исключена инфекция; потенциальные источники катетерной и линейной инфекции следует удалить, если это возможно. [21,46]

Значение гемодинамического мониторинга при смешанном шоке

Диагностика смешанного шока может быть затруднена без инвазивного гемодинамического мониторинга для непосредственного измерения сердечного выброса и ОПСС. Катетер легочной артерии незаменим для обеспечения поминутного инвазивного гемодинамического мониторинга в реальном времени, включая бивентрикулярное давление наполнения, сердечный выброс и ОПСС для оценки ответа на лечение и корректировки терапии для достижения терапевтических целей. Как и у всех пациентов с тяжелым или прогрессирующим КШ, рекомендуется установка катетера легочной артерии и представляет собой золотой стандарт для диагностики при смешанном шоке. [2] Использование катетера легочной артерии, особенно при получении



полных гемодинамических данных, было связано с лучшими результатами у пациентов с КШ в наблюдательных исследованиях. [6,64] Когда катетер легочной артерии недоступен, сердечный выброс можно оценить с помощью минимально инвазивного (мониторинг контура артериального пульса) или неинвазивного (эхокардиография) тестирования, а ОПСС можно экстраполировать на основе этих оценочных значений сердечного выброса.

Оценка функции сердца при смешанном шоке

Для пациентов с признаками смешанного шока (особенно вазодилататорно-кардиогенного шока) показана оценка вновь возникшей или прогрессирующей сердечной дисфункции. Следует провести оценку ишемии миокарда с использованием сердечных биомаркеров и электрокардиографии. Прикроватная эхокардиография является важнейшим диагностическим тестом для выявления аномалий движения стенки, которые могут указывать на ишемию, в дополнение к предоставлению бесценной информации о структуре и функции сердца для выявления потенциальных факторов, способствующих нарушению работы сердца. Аномальная систолическая функция желудочков не является ни необходимой, ни достаточной для подтверждения сниженного сердечного выброса, и для диагностики необходима целенаправленная гемодинамическая оценка. [47,50] Когда острая ишемия миокарда связана с вновь возникшей или прогрессирующей сердечной дисфункцией, следует рассмотреть возможность коронарной ангиографии. [2]

ЛЕЧЕНИЕ СМЕШАННОГО ШОКА

Инфузионная терапия

Для пациентов со смешанным шоком оценка реакции на преднагрузку может сопровождаться осторожным введением инфузионного болюса (например, 3-4 мл/кг кристаллоидов) при отсутствии явного застоя, признавая, что статическое давление наполнения само по себе является плохим маркером реакции на объем. [2,65] Многие пациенты с вазодилататорно-кардиогенным шоком уже получили объемную реанимацию при сепсисе (например, 30 мл/кг в соответствии с рекомендациями), и в некоторых случаях для лечения застоя может потребоваться форсированный диурез. [46] После первоначальной реанимации консервативное или ограничительное управление инфузией полезно для большинства пациентов в критическом состоянии и, вероятно, будет целесообразным для пациентов со смешанным шоком. [66]

Вазоактивные препараты.

Рандомизированных исследований, изучающих пациент-ориентированные исходы при смешанном шоке, не проводилось, что вынуждает нас экстраполировать данные,



полученные у пациентов с кардиогенным или септическим шоком, у которых вазоактивные препараты повсеместно используются для восстановления адекватной системной гемодинамики и перфузии. [1,2,67] Титрование вазоактивных препаратов для восстановления гемодинамики облегчается благодаря использованию инвазивного гемодинамического мониторинга для контроля терапии у пациентов со смешанным шоком. Рекомендуется раздельное титрование инотропов (препаратов, повышающих сократимость миокарда) до адекватного уровня сердечного выброса и вазопрессоров (препаратов, увеличивающих ОПСС посредством вазоконстрикции) до адекватного среднего артериального давления (**Рисунок 3**). [67]



РИСУНОК 3. Обзор гемодинамической поддержки при смешанном шоке

Вазопрессоры (препараты, вызывающие сужение сосудов и повышающие системное сосудистое сопротивление) и вспомогательные препараты, ингибирующие вазодилатацию, титруются для восстановления среднего артериального давления, в то время как инотропы (препараты, стимулирующие сократимость миокарда) и механическая поддержка кровообращения титруются для восстановления сердечного выброса.

Важно прекратить или снизить дозу препаратов, которые могут усугубить состояние смешанного шока, включая инодилататоры или седативные препараты. [67]

Сосудистые свойства (например, вазоконстрикторные или вазодилаторные) необходимо учитывать при выборе инотропных препаратов у пациентов со смешанным шоком, у которых сниженный сосудистый тонус повышает чувствительность к



вазодилатирующим эффектам (**Рисунок 4**) [67]. Инодилаторы, применяемые для увеличения сердечного выброса (СВ), включают добутамин, милринон, левосимендан [2,67,68]. Все эти препараты могут спровоцировать или усугубить вазодилаторную гипотензию у пациентов со смешанным шоком, и ни один из них не показал четкого преимущества в отношении клинически значимых исходов [68]. Низкие дозы вазопрессоров (например, адреналин в дозе до 0,1 мкг/кг/мин) могут быть добавлены или использованы вместо инотропной поддержки, если инодилатор усугубляет вазодилаторную гипотензию, а также при наличии у пациента вазодилаторного кардиогенного шока на фоне сепсиса [46,67]. В идеале, маркеры тканевой перфузии (например, время капиллярного наполнения) должны нормализоваться параллельно с восстановлением СВ [39,41,69].

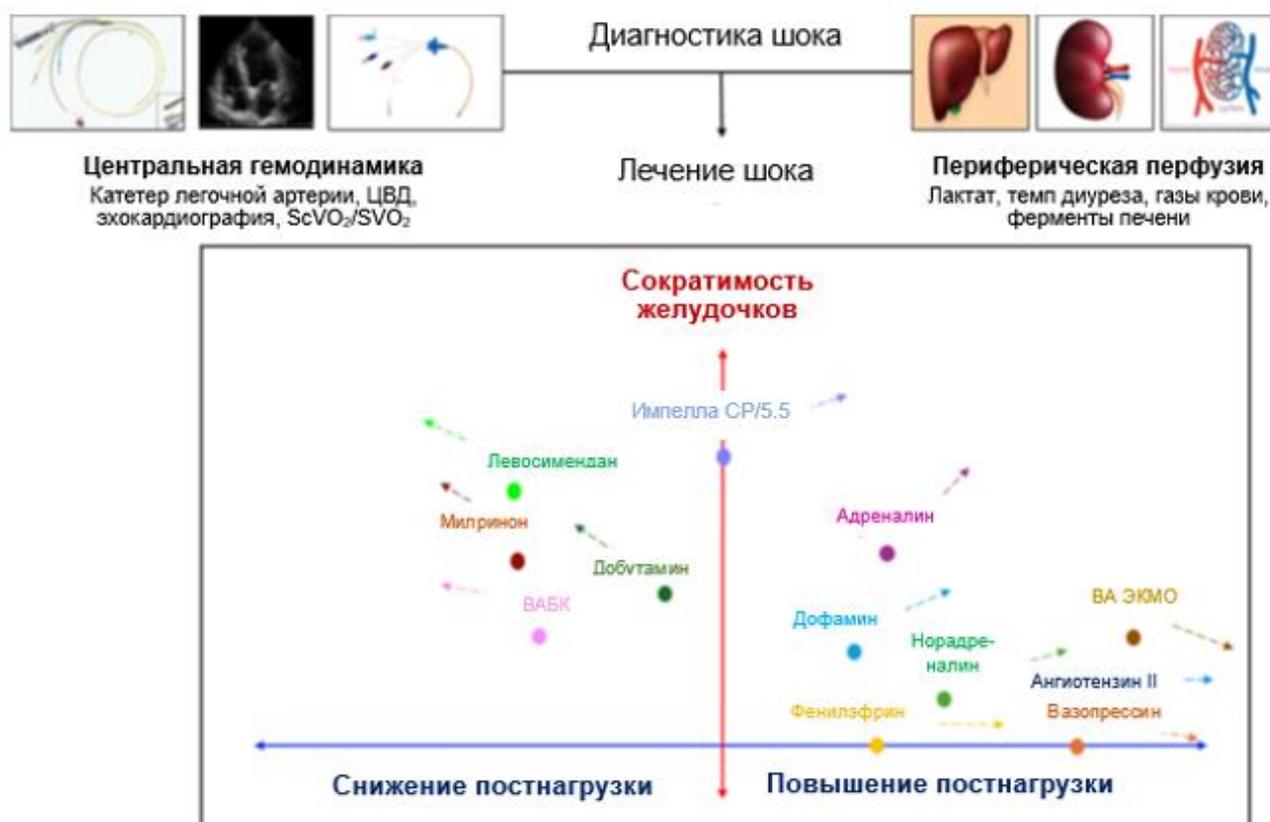


РИСУНОК 4. Интеграция центральной гемодинамики и перфузии в выборе поддерживающей терапии при смешанном шоке

При выборе инотропов и вазопрессоров у пациентов со смешанным шоком необходимо учитывать сосудистые эффекты вазоактивных препаратов, поскольку эти препараты могут потенциально усиливать или усугублять вазодилатацию или низкий сердечный выброс.

ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; **SVO₂** — насыщение кислородом смешанной венозной крови; **ScVO₂** - насыщение кислородом центральной венозной крови.



Руководства рекомендуют норадреналин в качестве вазопрессора первой линии выбора как при кардиогенном, так и при септическом шоке, что делает норадреналин подходящим вазопрессором первой линии для большинства пациентов со смешанным шоком. [2,46,67] Норадреналин в основном действует как периферический вазоконстриктор с умеренными инотропными свойствами. [67] Рандомизированные исследования у пациентов с кардиогенным и септическим шоком показали, что норадреналин связан с более низким риском побочных эффектов (например, аритмии) при использовании в качестве вазопрессора первой линии по сравнению с высокими дозами адреналина или дофамина. [2,46,67,68,70] Потенциальные преимущества норадреналина становятся более выраженными, когда требуются более высокие дозы вазопрессоров, как это часто бывает при смешанном шоке. [71,72]

Чистые вазоконстрикторы могут использоваться в качестве дополнительных катехоламин-сберегающих вазопрессоров для пациентов со значительной вазоплегией, включая вазопрессин, ангиотензин II и мезатон. [40,46,67] Основным ограничением этих препаратов является снижение сердечного выброса, которое может происходить за счет увеличения постнагрузки и симпатической абстиненции, и их следует использовать только после нормализации сердечного выброса. [67] Мезатон и вазопрессин особенно полезны у пациентов с вазодилатацией, гипердинамической функцией ЛЖ и обструкцией выходного тракта ЛЖ. [73] У других пациентов со смешанным шоком и тяжелой вазоплегией добавление чистого вазоконстриктора может быть рассмотрено, когда высокие дозы норадреналина (например, $>0,2$ мг/кг/мин) неэффективны или связаны с аритмиями. [40] В целом, вазопрессин является предпочтительным вазопрессором второй линии для большинства вазоплегических состояний, включая сепсис и посткардиотомический синдром. [40,46,57,67,74] Ограниченные исследования показывают, что вазопрессин способен улучшать среднее артериальное давление (САД) у пациентов с тяжелым кардиогенным шоком, что подразумевает его роль при смешанном кардиогенно-вазодилататорном шоке. [75,76] Мы редко используем мезатон, который, как правило, вызывает чрезмерную вазоконстрикцию и ишемию тканей и имеет меньшую гемодинамическую эффективность. [67] Ангиотензин II может повышать САД при вазодилататорном шоке с высокой потребностью в норадреналине, но противопоказан пациентам с синдромом низкого сердечного выброса. [40,67,77] Добавление ангиотензина II к норадреналину и вазопрессину может оказывать благоприятное воздействие на почки у пациентов с тяжелой вазоплегией, но может увеличить постнагрузку правого желудочка в отличие от вазопрессина. [40,77]

Если комбинированная вазопрессорная терапия неэффективна для восстановления сосудистого тонуса и среднего артериального давления (САД), рассматривается применение дополнительных препаратов. Хотя было показано, что некоторые



из этих методов лечения улучшают САД у пациентов с кардиогенным или септическим шоком, ни один из них не улучшает выживаемость, и их применение при смешанном шоке изучено недостаточно, что не позволяет определить, когда их следует применять. Наиболее часто описываемым дополнительным средством при вазоплегии является гидрокортизон в стрессовой дозе (например, 200 мг/сутки), который может повысить САД и снизить потребность в вазопрессорах у пациентов с тяжёлым септическим шоком; однако улучшение результатов, ориентированных на пациента, остается неопределенным. [43,46] Учитывая потенциальную возможность относительной недостаточности надпочечников у пациентов с кардиогенным шоком, возможно, что стрессовые дозы кортикостероидов могут корригировать вазоплегию при смешанном кардиогенно-вазодилататорном шоке. [42] Существует неопределенность относительно того, как выявить пациентов, которые, скорее всего, отреагируют на кортикостероиды, что делает эмпирическую терапию целесообразной для пациентов со смешанным шоком, которым требуются высокие дозы вазопрессоров или их комбинация. [40,43,46]

Из-за того, что избыточное высвобождение оксида азота (NO) является основным фактором вазоплегии, было изучено применение ингибиторов синтазы оксида азота (NOS) как при септическом, так и при кардиогенном шоке. [38,78,79] Хотя эти препараты были эффективны в повышении среднего артериального давления и снижении потребности в вазопрессорах, они не улучшили выживаемость, и был выдвинут сигнал о потенциальном вреде. [38,78,79] Неселективное ингибирование NOS снижает вредное воздействие чрезмерной системной продукции NO на макроциркуляцию за счет блокирования потенциально полезного воздействия локальной продукции NO на микроциркуляцию и иммунную функцию. [40] Соответственно, системное ингибирование NO не является приемлемой стратегией для пациентов с септическим или кардиогенным шоком. [2,46] Тем не менее, применение современных ингибиторов NO, таких как метиленовый синий и гидроксикобаламин, хорошо описано у пациентов с вазоплегией, особенно после операции на сердце. [57,80] Как и их предшественники, изученные при септическом и кардиогенном шоке, эти препараты могут повышать среднее артериальное давление и устойчивый сосудистый ответ; однако данные об улучшении результатов выживания отсутствуют. [38,78-80] Таким образом, ингибиторы NO являются стратегией третьей линии, когда адекватный сосудистый тонус не может быть восстановлен с помощью нескольких вазопрессоров в дозах, которые не вызывают токсичности, и необходимы дополнительные данные для определения их безопасности. [40] Коррекция тяжелого метаболического алкалоза (например, с помощью щелочной терапии) или тяжелой гипокальциемии (например, с помощью хлорида кальция) может временно улучшить среднее артериальное давление при шоке без явного влияния на выживаемость. [40]



МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ.

Обоснование использования устройств механической поддержки кровообращения (МПК) при КШ основано на их способности улучшать системную и коронарную перфузию, снижать давление наполнения сердца, облегчать реваскуляризацию, уменьшать дозы вазоактивных препаратов – всё это для того, чтобы прервать нисходящую спираль шока, приводящую к гипоперфузии тканей, недостаточности органов-мишеней и смерти. [2,81] У пациентов с КШ МПК повышает сердечный выброс, что приводит к повышению среднего артериального давления (САД), хотя эффект на САД может быть ограничен вазоплегией при смешанном шоке. Внутриаортальный баллонный насос, в частности, функционирует за счёт снижения эффективной постнагрузки на ЛЖ и, как правило, неэффективен у пациентов с вазоплегией, низким ОПСС и/или требующих высоких доз вазопрессоров (например, при смешанном шоке). [82] Устройства МПК, такие как поддержка левого желудочка или ВА ЭКМО, создают фиксированный объём кровотока, которого может быть недостаточно для восстановления САД у пациентов с вазоплегией.

Немногочисленные РКИ, изучающие применение временной МПК в широких когортах пациентов с КШ, не продемонстрировали улучшения клинических результатов, что может быть связано либо с недостаточной эффективностью устройства, либо с ограничениями в дизайне или реализации исследования. [83,84] Тем не менее, применение временной МПК у отдельных пациентов с КШ может привести к улучшению выживаемости. [85] В целом, МПК более подходит пациентам с первичным КШ, приводящим к смешанному кардиогенно-вазодилаторному шоку, учитывая, что смешанный шок может развиться или быть демаскированным после установки устройства МПК. Выбор устройства лучше всего подбирается с учетом конкретной этиологии и гемодинамического фенотипа (в идеале под контролем катетера легочной артерии) и, как правило, должен сочетаться с вазоактивной терапией для поддержания ОПСС при смешанном шоке. [81] Многопрофильная «Команда шока» была связана с лучшими результатами у пациентов с кардиогенным шоком и может быть особенно полезна для пациентов со смешанным шоком всех подтипов (включая пациентов без первичного КШ), учитывая их сложную гемодинамику. [28]

Благодаря большей способности обеспечивать поток и поддержку обоих желудочков, ВА ЭКМО обычно используется при рефрактерном смешанном шоке. [48] Исследования у пациентов с КШ (в первую очередь на фоне острого инфаркта миокарда) не продемонстрировали улучшения выживаемости при ранней ВА ЭКМО; пациенты, включенные в эти исследования, получали высокие дозы вазопрессоров, и у некоторых, вероятно, был смешанный кардиогенно-вазодилаторный шок. [83,84] Конкретные данные относительно использования ВА ЭКМО при смешанном шоке исходят в первую очередь из наблюдательных исследований пациентов с вазодилаторным кардиогенным шоком с тяжелой сепсис-индуцированной кардиомиопатией.



[48] В этих исследованиях подчеркивается, что пациенты с более низкой фракцией выброса левого желудочка, по-видимому, с большей вероятностью получают пользу от ВА ЭКМО, предположительно из-за более выраженного вклада кардиогенного компонента в шоковый синдром. [48] Обеспечение адекватных потоков ЭКМО для пациентов с тяжелой вазоплегией может быть сложной задачей и может потребовать добавления второй венозной дренажной канюли. Использование ВА ЭКМО связано со значительным риском осложнений и должно применяться только у пациентов с рефрактерным шоком, у которых менее инвазивные методы лечения неэффективны. [48,84]

ПРИОРИТЕТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ СМЕШАННОМ ШОКЕ

Пациенты со смешанным шоком по-прежнему характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью, и, учитывая неудовлетворенные клинические потребности пациентов, необходимо решить множество важных научных вопросов (**Таблица 2**).

ТАБЛИЦА 2. Приоритеты исследований в области смешанного шока

Область исследования	Потенциальные исследовательские вопросы, представляющие интерес
Классификация и эпидемиология	<ul style="list-style-type: none">• Стандартизация определений смешанного кардиогенного и дистрибутивного шока;• Определение исходов смешанного шока в ОИТ и других отделениях;• Разработка и валидация моделей прогнозирования риска краткосрочной и долгосрочной выживаемости.
Фундаментальная и трансляционная наука	<ul style="list-style-type: none">• Разработать воспроизводимую модель смешанного шока для выявления новых путей развития повреждений и заболеваний при смешанном шоке;• Изучить роль и вклад нарушения микроциркуляции и неадекватной вазодилатации.
Рандомизированные клинические исследования	<ul style="list-style-type: none">• Провести РКИ для изучения первого или второго вазопрессорного препарата при смешанном шоке (например, норадреналина или адреналина);• Спроектировать РКИ для изучения роли и сроков гемодинамики для определения первоначального выбора лечения.
Клинические исследования	<ul style="list-style-type: none">• Определение оптимальных физиологических и гемодинамических целей;• Оценка стратегий инвазивной искусственной вентиляции легких;• Определение сроков и роли инотропной и вазоактивной, а также временной поддержки механической поддержки кровообращения;• Определение сроков и роли заместительной почечной терапии.
Безопасность пациентов и повышение качества	<ul style="list-style-type: none">• Определить показатели качества и безопасности ОИТ с учетом заболевания;• Профилактика и лечение осложнений в условиях интенсивной терапии;• Определить потенциальную роль клиник, помогающих пережить шок, и лечение отдаленных последствий.



Исследования медицинских услуг и результатов	<ul style="list-style-type: none">• Изучить модели оказания медицинской помощи и кадрового обеспечения;• Оценить сравнительную эффективность терапевтических стратегий.
Машинное обучение и новые научные подходы	<ul style="list-style-type: none">• Разрабатывать и проверять клинически значимые кластеры, используя подходы машинного обучения/искусственного интеллекта;• Применять методы причинно-следственной связи к данным регистров наблюдений.

Новые научные подходы и появление новых методов лечения представляют собой важные стратегии для снижения летальности при смешанном шоке. «Реакция организма» на повреждение миокарда и недостаточность органов-мишеней при кардиогенном и смешанном шоке может быть дезадаптивной и пагубной, поэтому необходимо определить потенциальные терапевтические цели для ограничения этих вредоносных механизмов. [86,87]

Необходимы четкие диагностические критерии для получения более точных эпидемиологических данных, позволяющих оценить истинное бремя заболевания, например, для синдрома внезапной сердечной смерти или смешанного кардиогенно-вазодилататорного шока. Приоритеты исследований должны включать стандартизированное определение смешанного шока как для клинических исследований, так и для современной практики. Консенсусные определения кардиогенного и септического шока не дают точного определения смешанного шока, что ограничивает как исследования на основе регистров, так и проведение, и отчетность по результатам клинических исследований. [3,46] Возможно, подход экспертной группы, предусматривающий сотрудничество многих заинтересованных сторон, включая врачей, исследователей, представителей отрасли, регулирующих органов и плательщиков, может помочь в выработке консенсусных определений безопасности и исходов при смешанном шоке для обеспечения ясности и последовательности в будущих исследованиях, аналогично заявлению Академического исследовательского консорциума по шоку. [3]

Механистические исследования должны дополнительно прояснить сложную патофизиологию смешанного шока, выявив, какие специфические цитокины и вторичные сигнальные пути наиболее важны для развития гемодинамических нарушений и неблагоприятного прогноза. Крайне важно определить, имеют ли различные этиологии смешанного шока (например, кардиогенно-вазодилататорный или вазодилататорно-кардиогенный) различные паттерны биомаркеров и/или какие общие пути в конечном итоге участвуют в прогрессировании заболевания. Различные механизмы, лежащие в основе синдрома повышенной чувствительности к миокардиту и миокардиальной дисфункции, связанной с воспалением, до конца не изучены, и необходимо определить потенциальные мишени для терапии. [47] Методы машинного обучения применялись при чистом шоке и могут быть полезны для выявления



клинически значимых кластеров при смешанном шоке; выявленные с помощью машинного обучения паттерны базовых биомаркеров могут пролить свет на механистические различия между кардиогенно-вазодилататорным и вазодилататорно-кардиогенным шоком. [44,45]

Важнейшим требованием является переход от синдромной классификации смешанного шока к определению субфенотипов и поддающихся лечению признаков, которые могут быть использованы для определения терапии. [44,45] Субфенотипы объединяют подгруппы пациентов на основе клинических и биохимических маркеров, а также патофизиологии заболевания и могут позволить идентифицировать и характеризовать этих пациентов, в то время как поддающийся лечению признак является компонентом субфенотипа, который может выявить человека с лучшим ответом на определённое лечение. Предположительно, различные субфенотипы потребуют различных диагностических и терапевтических подходов, которые могут включать различные молекулярные мишени. Выявление отдельных субфенотипов и поддающихся лечению признаков при смешанном шоке может быть потенциально использовано для обогащения прогностической информации в будущих клинических исследованиях.

На практическом уровне необходим оптимальный подход к диагностике, мониторингу и прогнозированию смешанного шока (например, интеграция неинвазивных методов, таких как эхокардиография, с инвазивным гемодинамическим мониторингом) у постели больного, который может служить ориентиром для выбора терапевтических целей для гемодинамической поддержки. Определение оптимальных целевых значений среднего артериального давления (САД) при различных фенотипах смешанного шока имеет первостепенное значение (особенно учитывая, что низкий уровень ОПСС непропорционально снижает диастолическое артериальное давление и САД), равно как и оптимальный подход к выбору и титрованию вазоактивных препаратов и методов механической поддержки кровообращения. Несколько дополнительных методов лечения были изучены в ограниченной степени при септическом или кардиогенном шоке, но не при смешанном шоке; большинство из этих методов лечения оказывают некоторое влияние на САД, но это не всегда приводит к улучшению результатов, ориентированных на пациента, включая смертность, что требует проведения РКИ. [38,46,48,62,66,74,75,78-80,88] Микроциркуляция имеет центральное значение как при кардиогенном, так и при септическом шоке как фактор, определяющий перфузию тканей и исходы, что поднимает вопросы о том, как лучше контролировать и восстанавливать микроциркуляцию при смешанном шоке. [10,39]



ВЫВОДЫ

Смешанный шок — это гемодинамически сложный, многофакторный, гетерогенный синдром, включающий разнообразную группу этиологий, в конечном итоге приводящий к комбинированному гемодинамическому поражению, связанному с большей потребностью в вазопрессорах, более высокой тяжестью заболевания и худшими исходами, чем типичные фенотипы шока. Неблагоприятные эффекты системного воспаления на сердечную и сосудистую функцию обычно приводят к смешанному шоку независимо от причины, которая может быть изначально кардиогенной или вазодилататорной, прежде чем перейти в смешанное состояние. Из-за отсутствия консенсусного определения пациенты со смешанным шоком не были широко изучены, что исключает надежные анализы или основанные на доказательствах рекомендации от профессиональных обществ. Инвазивный гемодинамический мониторинг важен для выявления и лечения пациентов со смешанным шоком, которые обычно проявляются поздней декомпенсацией у пациента с кардиогенным или вазодилататорным шоком. Рациональная комбинированная терапия вазопрессорами и инотропами должна титроваться разумно на основе гемодинамического мониторинга, а механическая поддержка кровообращения может быть менее эффективной для повышения среднего АД у пациентов с тяжелой вазоплегией. Учитывая, что среди пациентов со смешанным шоком часто встречаются наиболее тяжелобольные пациенты с рефрактерным шоком, необходимы более масштабные исследования для понимания роли дополнительных методов лечения в этой группе высокого риска.

БИБЛИОГРАФИЯ ДОСТУПНА В ОРИГИНАЛЬНОЙ АНГЛОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ДАННОЙ СТАТЬИ ПО АДРЕСУ:

JACC: vol. 4, no. 1, 2025

<https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101432>