



Twenty-five years of septic shock hemodynamic resuscitation trials: a conceptual perspective

Glenn Hernandez^{1*}, Oliver Hunsicker², Daniel de Backer³, Derek C. Angus^{4,5}, Jan Bakker^{1,6}, John Basmaji⁷, Ricardo Castro¹, Michelle Chew⁸, Olfa Hamzaoui^{9,10}, Manu L. N. G. Malbrain^{11,12}, Paulo Melo^{1,13}, Antonio Messina^{14,15}, Xavier Monnet¹⁶, Sebastian Morales¹, Gustavo A. Ospina-Tascón^{1,17,18}, Marlies Ostermann¹⁹, Michael R. Pinsky²⁰, Zbigniew Putowski²¹, Filippo Sanfilippo²², Jean-Louis Teboul²³, Pedro Wendel-García^{24,25} and Eduardo Kattan^{1,26}

Двадцать пять лет исследований гемодинамической реанимации при септическом шоке: концептуальная перспектива

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2026 год*



АННОТАЦИЯ

Введение. Двадцать пять лет исследований по реанимации при септическом шоке постепенно трансформировали физиологическое понимание шока и подходы к проведению вмешательств у постели больного. Ранние стратегии были направлены на коррекцию изолированных глобальных гемодинамических или метаболических показателей с помощью протоколизованных вмешательств, тогда как более поздние подходы всё чаще рассматривают септический шок как гетерогенное, динамическое и контекстно-зависимое состояние, требующее индивидуализированной физиологической оценки.

Основной текст. В данной статье обсуждается, как исследования по гемодинамической реанимации, проведённые за эти двадцать пять лет, изменили как физиологические представления, так и методологические основы раннего ведения шока. Начальные стратегии, примером которых является ранняя целенаправленная терапия, были направлены на коррекцию глобальных кислородзависимых показателей с помощью протоколизованных вмешательств, предназначенных для оптимизации доставки кислорода. Однако отсутствие воспроизводимости этого подхода в последующих многоцентровых исследованиях, а также признание ограничений ряда других переменных в качестве потенциальных целей реанимации, показали, что септический шок нельзя адекватно корректировать с помощью жёстких алгоритмов, основанных на изолированных конечных точках. Последующий прогресс включил оценку периферической перфузии, систематическую оценку ответа на инфузионную нагрузку, эхокардиографию при критических состояниях и гемодинамическое фенотипирование. В рамках этой траектории исследование ANDROMEDA-SHOCK сместило внимание на время капиллярного наполнения как быстро реагирующий клинический сигнал перфузии, что способствовало улучшению некоторых исходов и потенциально ограничивало избыточную реанимацию. Исследование ANDROMEDA-SHOCK-2 дополнительно реализовало персонализированную стратегию, основанную на времени капиллярного наполнения, последовательном фенотипировании, обратимых гемодинамических тестах и серийной переоценке.

Выводы. Четверть века исследований по реанимации при септическом шоке выявляет последовательную закономерность: стратегии, ориентированные на фиксированные и изолированные физиологические цели, неоднократно не давали воспроизводимых улучшений исходов, ориентированных на пациента. Последние данные подтверждают переход от изолированных гемодинамических или метаболических показателей к стратегии реанимации, управляемой физиологией и фенотипом, при которой вмешательства применяются как обратимые тесты в рамках коротких циклов принятия решений и направляются быстро реагирующими перфузионными сигналами. Такие исследования, как ANDROMEDA-SHOCK-2,



являются важными шагами в этом продолжающемся переходе, однако дальнейшая доработка, валидация и внедрение в различных условиях остаются необходимыми.

ВВЕДЕНИЕ

Двадцать пять лет исследований по реанимации при септическом шоке постепенно уточнили физиологические обоснования, лежащие в основе гемодинамической реанимации, и подходы к проведению вмешательств у постели больного. Ранние стратегии были направлены на коррекцию изолированных глобальных гемодинамических или метаболических показателей с помощью протоколизованных вмешательств, тогда как более поздние подходы всё чаще рассматривают септический шок как гетерогенное, динамическое и контекстно-зависимое состояние, требующее индивидуализированной физиологической оценки. За этот период ключевые РКИ оценивали различные подходы к реанимации [1–9]. Вместо того чтобы представлять собой отдельные успехи или неудачи, эти исследования в совокупности способствовали постепенному совершенствованию концепций реанимации, инструментов прикроватного мониторинга и систем принятия клинических решений.

В данном обзоре мы предлагаем концептуальный взгляд на эволюцию гемодинамической реанимации при септическом шоке за последние 25 лет, уделяя особое внимание 6 ключевым исследованиям, которые представляют собой важные вехи в развитии современного понимания реанимации при септическом шоке (**Рисунки 1, 2** и **Таблица 1**) [1–6].



Эволюция концепций реанимации при септическом шоке:

от единых целей к персонализированной, физиологически обоснованной терапии

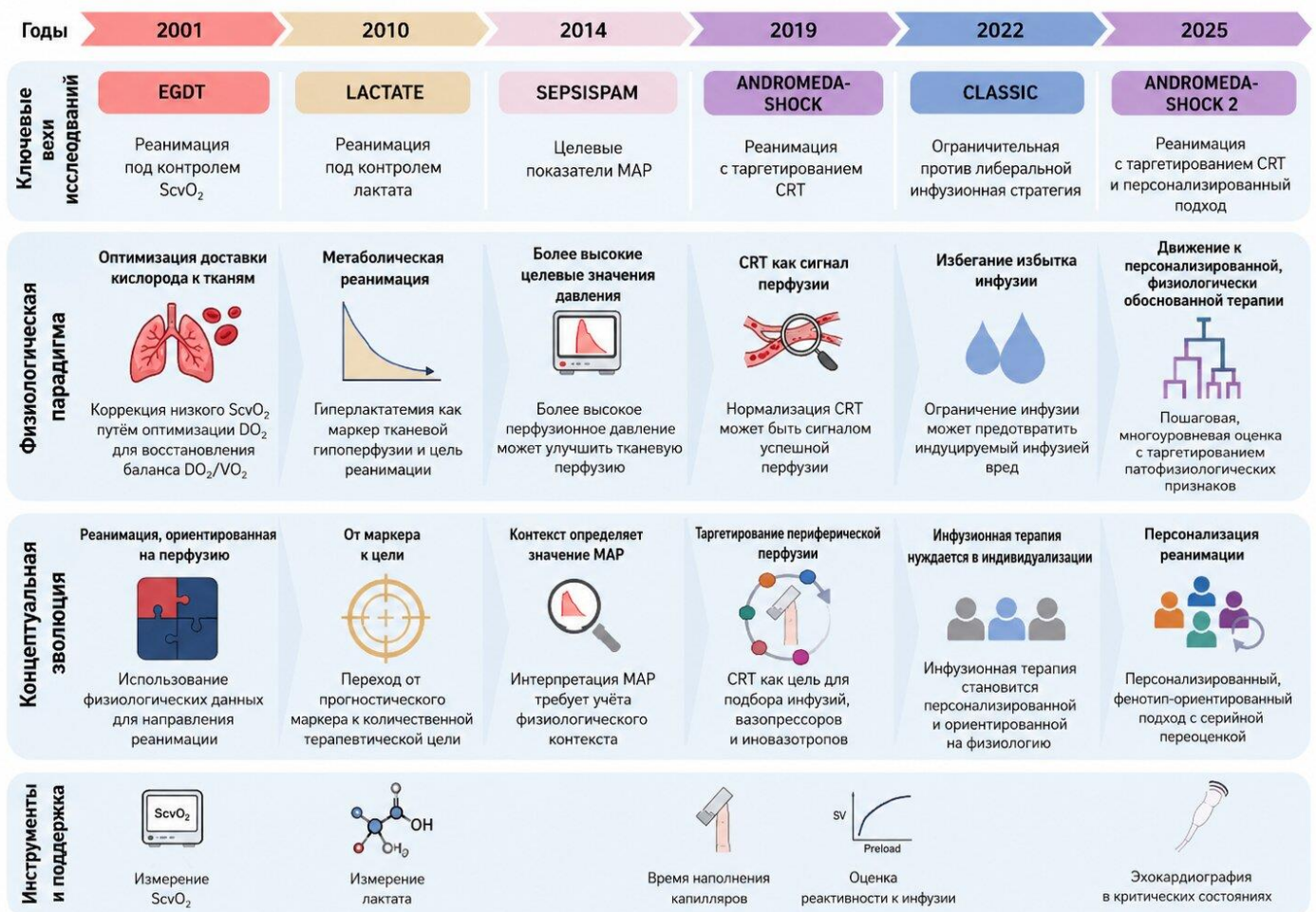


Рисунок 1. Эволюция концепций реанимации при септическом шоке: от единичных показателей к персонализированной терапии, управляемой физиологией

На рисунке представлены ключевые исследования за последние 25 лет, выделяющие их основные вехи в реанимации при септическом шоке, а также связанную с ними эволюцию физиологических парадигм и концептуальных подходов. Исследование EGDT делало акцент на оптимизации глобальной доставки кислорода с использованием целевых значений ScvO₂. Исследование LACTATE включило лактат в качестве маркера и терапевтической цели при тканевой гипоперфузии. Исследование SEPSISPAM, оценивавшее целевые значения СрАД, подчеркнуло важность клинического контекста при интерпретации целей перфузионного давления. Исследование ANDROMEDA-SHOCK было сосредоточено на периферической перфузии, в частности на времени капиллярного наполнения, для выбора тактики инфузионной терапии, вазопрессоров и инотропов, в то время как исследование CLASSIC акцентировало внимание на избегании избыточной инфузионной нагрузки и необходимости индивидуализации инфузионной терапии. Исследование ANDROMEDA-SHOCK-2 представляет собой следующий шаг к персонализированной помощи, управляемой физиологией, интегрируя терапию, ориентированную на периферическую перфузию, с последовательной многоуровневой оценкой и серийной переоценкой индивидуальной патофизиологии.

CRT — время капиллярного наполнения; **DO₂** — доставка кислорода; **EGDT** — ранняя целенаправленная терапия; **MAP** — среднее артериальное давление; **ScvO₂** — сатурация кислорода в центральной венозной крови; **VO₂** — потребление кислорода.



Рисунок 2. Концептуальная эволюция целей гемодинамической реанимации при септическом шоке за последние 25 лет

На рисунке показана эволюция целей реанимации, основанных на оценке перфузии и оксигенации, в четырёх ключевых исследованиях. По своей сути, ранняя целенаправленная терапия (EGDT) предстаёт не как стратегия с единственным критерием, а как уже мультипараметрический, физиологически ориентированный подход: она включала оптимизацию доставки кислорода и потребления кислорода, наряду с традиционными макрогемодинамическими ориентирами (ЦВД, СрАД, диурез), при этом все они были направлены на $ScvO_2$ как целевую переменную. Исследование LACTATE затем приняло лактат в качестве сигнала купируемой гипоперфузии (цель: лактат), исследование ANDROMEDA-SHOCK ввело время капиллярного наполнения как быстро реагирующую цель периферической перфузии с одновременным включением систематической оценки ответа на инфузионную нагрузку. Исследование ANDROMEDA-SHOCK-2 расширило эту структуру, комбинируя реанимацию, ориентированную на время наполнения капилляров, с гемодинамическим фенотипированием, эхокардиографией и индивидуализированными тестами, что представляет собой ранний шаг к персонализированной реанимации. Окружающие элементы отражают дополнительные концепции, которые созрели за тот же период, такие как переоценка ЦВД — от цели к пределу безопасности, выявление сердечной дисфункции с помощью УЗИ и проведение острых гемодинамических тестов. Поскольку на рисунке специально прослеживается выбор целей, основанных на перфузии и оксигенации, на нём изображены четыре исследования, которые определили эту траекторию. SEPSISPAM и CLASSIC, которые были посвящены целевым значениям СрАД и стратегиям объёма жидкости, а не выбору перфузионных целей, выходят за рамки этого более узкого фокуса и не показаны на рисунке; тем не менее, оба являются частью шести ключевых исследований, рассматриваемых в основном тексте и обобщённых на [Рисунке 1](#) и в [Таблице 1](#).

CB — сердечный выброс; **CRT** — время наполнения капилляров; **DO₂** — доставка кислорода; **EGDT** — ранняя целенаправленная терапия; **ScvO₂** — сатурация кислорода в центральной венозной крови; **VO₂** — потребление кислорода.



Таблица 1. Физиологическое обоснование, потенциальные недостатки и методологические преимущества ключевых стратегий гемодинамической реанимации при септическом шоке

Стратегия (Исследование)	Физиологическое обоснование	Потенциальные недостатки	Методологический вклад
ScvO ₂ - ориентированная реанимация (EGDT, 2001)	• ScvO₂ отражает баланс между DO₂ и VO₂ • Низкая ScvO₂ сигнализирует о неадекватной DO₂ → корректируется инфузионными растворами, переливанием крови или инотропами • Структурированный ранний протоколизованный подход к восстановлению перфузии у пациентов в отделении неотложной помощи • Заложило основу для использования перфузионных показателей в качестве целей в РКИ по септическому шоку	• ScvO₂ недихотомична: супранормальные значения также ассоциируются с повышенной смертностью • Обсервационные исследования не подтвердили крайне низкие значения ScvO₂ у пациентов в ОИТ • Алгоритм способствовал вредным вмешательствам: завышенные целевые значения ЦВД, либеральное переливание крови, агрессивная инфузионная нагрузка • Три многоцентровых РКИ (ProCESS, ARISE, ProMISe) не воспроизвели преимущества в выживаемости • Подход «один размер для всех» игнорирует гетерогенность гемодинамического фенотипа	• Первое исследование с целевой переменной • Интегрировало рекомендации Surviving Sepsis Campaign по реанимации • Подчеркнуло важность воспроизводимости в крупных многоцентровых исследованиях
Лактат- ориентированная реанимация (LACTATE, 2010)	• Гиперлактатемия интерпретируется как суррогатный маркер тканевой гипоксии • Сильный прогностический сигнал: лактат >2 ммоль/л ассоциируется с более высокой смертностью при септическом шоке • Достижение снижения лактата ≥20% каждые 2 часа обеспечивало измеримую, динамическую цель реанимации	• Детерминанты лактата многообразны и выходят за рамки ранней реанимации: адренергический аэробный гликолиз, нарушение клиренса, стрессовый метаболизм • Кинетика лактата медленная и механистически гетерогенна → плохая обратная связь в реальном времени для гемодинамических вмешательств • Заранее определённое целевое снижение было достигнуто в равной степени в обеих группах • Интервенционная группа получила больше инфузионных растворов и вазодилаторов без значимого улучшения лактата → риск избыточной реанимации	• Подчеркнуло ограничения лактата как цели реанимации • Стимулировало проведение РКИ с другими конечными точками
СрАД- ориентированная	• СрАД является основным детерминантом перфузионного давления органов; более высокий целевой уровень может лучше	• СрАД является макрогемодинамическим суррогатом: одинаковые значения могут отражать совершенно разные состояния микроциркуляции и кровотока	• Нейтральный первичный исход (отсутствие различий в 28- или 90-дневной смертности)



Стратегия (Исследование)	Физиологическое обоснование	Потенциальные недостатки	Методологический вклад
реанимация (SEPSISPAM, 2014)	поддерживать кровоток в жизненно важных органах • Хроническая гипертензия сдвигает кривую ауторегуляции вправо, поэтому более высокие целевые значения (80–85 мм рт. ст.) могут защищать перфузию органов у этих пациентов • Проверялось, является ли универсальный целевой уровень СрАД 65–70 мм рт. ст. адекватным или должен быть индивидуализирован с учётом физиологии	• Достижение более высокого СрАД требует более высокой дозы вазопрессоров с сопутствующими рисками (более высокая частота фибрилляции предсердий в группе высокого целевого уровня) • Фиксированное числовое значение игнорирует индивидуальные ауторегуляторные пороги и гемодинамический фенотип	• Продемонстрировало необходимость учёта предшествующей патологии у пациентов, требующих терапии • Количественно оценило сигнал о риске вазопрессоров (давление) • Сместило фокус со СрАД на фенотип давления
CRT-ориентированная реанимация (ANDROMEDA-SHOCK, 2019)	• CRT отражает перфузию кожи в микроциркуляции, адренергический тонус и микрососудистую реактивность • Быстрая кинетика ответа CRT на гемодинамические вмешательства обеспечивает обратную связь в реальном времени • Стандартизированная техника снижает вариабельность • Нормализация CRT как сигнал остановки может предотвратить избыточную инфузионную нагрузку	• Физиология CRT сложна и до конца не изучена • Отсутствие ответа CRT может отражать эндотелиальную дисфункцию, нарушение микрососудистой реактивности или венозный застой • Используемый алгоритм ограничивает индивидуализированное гемодинамическое фенотипирование и интеграцию эхокардиографии • Разница в 28-дневной смертности была незначимой ($p=0,06$); преимущество в основном определялось исходами органной дисфункции	• Ввело понятие периферической перфузии как цели • Продемонстрировало безопасность • Стало пионером в гемодинамическом принятии решений • Байесовское превосходство, запланировано, недостаточно мощное
Рестриктивная инфузионная стратегия (CLASSIC, 2022)	• Положительный водный баланс и накопление жидкости ассоциируются с венозным застоем, отёком тканей и органной дисфункцией • Ограничение дальнейшего внутривенного введения жидкости после начальной реанимации может ограничить повреждение, индуцированное жидкостью • Проверялось, улучшает ли рестриктивная	• Рандомизация проводилась после того, как значительный объём жидкости уже был введён, поэтому исследование проверяло ограничение на этапе оптимизации/де-эскалации, а не ранней реанимации • Достигнутое различие в объёме жидкости между группами было скромным, что ограничивает фактический контраст • Дихотомия рестриктивный vs либеральный на популяционном уровне игнорирует индивидуальный	• Нейтральный первичный исход (отсутствие различий в 90-дневной смертности) • Подтвердило, что либеральный подход не должен быть стандартным • Подчеркнуло необходимость персонализированных решений по инфузионной терапии • Крупное исследование с явными



Стратегия (Исследование)	Физиологическое обоснование	Потенциальные недостатки	Методологический вклад
Персонализированная гемодинамическая реанимация, ориентированная на CRT (CRT-PHR) (ANDROMEDA-SHOCK-2, 2025)	объёмная стратегия исходы по сравнению со стандартным/либеральным введением жидкости	ответ на инфузионную нагрузку, переносимость жидкости и фенотип (FR не оценивалась перед решениями о введении жидкости)	критериями включения - Подчеркнуло ограничения рестриктивного подхода на поздних фазах (отсутствие подтверждения его ожидаемой валидности) - Предоставило доказательства вреда избыточной жидкости (но не подтвердило пользу её ограничения)
	- Последовательная фенотип-ориентированная оценка (АД диастолическое + ответ на инфузионную нагрузку + эхокардиография), направленная на CRT, обеспечивает индивидуализированную реанимацию - Нормализация CRT как динамическое правило остановки предотвращает неоправданную эскалацию инфузионной терапии - Тесты с вазопрессорами и добутамином как обратимые, фенотип-ориентированные вмешательства	- Сложность CRT-PHR требует обученных команд и устойчивой приверженности внедрению - Интеграция эхокардиографии требует квалификации оператора, доступной не повсеместно - В исследовании CRT-PHR наблюдалась более низкая, чем ожидалось, смертность в обеих группах; преимущество в основном определялось продолжительностью органной поддержки; долгосрочные последствия требуют оценки	- Обеспечило обоснованную, иерархическую оценку (органная дисфункция как чувствительная сложная конечная точка) - Демонстрирует выполнимость персонализированного подхода в условиях реальной клинической практики - Представляет собой ранний шаг к персонализированной реанимации с последовательной многоуровневой оценкой и серийной переоценкой индивидуальной патофизиологии

CRT — время наполнения капилляров; **DO₂** — доставка кислорода; **EGDT** — ранняя целенаправленная терапия; **PHR** — персонализированная гемодинамическая реанимация; **ScvO₂** — сатурация кислорода в центральной венозной крови; **VO₂** — потребление кислорода.



ИСТОРИЧЕСКАЯ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ РЕАНИМАЦИИ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Взлёт и падение ScvO₂ как цели реанимации

Двадцать пять лет назад Rivers et al. опубликовали исследование ранней целенаправленной терапии (EGDT), в котором в протоколизированной группе вмешательства использовалась ScvO₂ в качестве цели путём манипуляции доставкой кислорода (DO₂) [1]. Исследование было проведено в одном отделении неотложной помощи и включало септических пациентов с затяжным септическим шоком и/или выраженной гиповолемией. EGDT ассоциировалась со значительным преимуществом в выживаемости по сравнению со стандартной терапией, став первым успешным исследованием, специально нацеленным на перфузионную переменную. Эти результаты привели к включению некоторых аспектов алгоритма EGDT в разрабатываемые рекомендации Surviving Sepsis Campaign (SSC) [10].

Однако после первоначального энтузиазма признание EGDT снизилось в течение следующего десятилетия из-за нескольких одновременных факторов. Во-первых, последующие исследования, проведённые как в отделении неотложной помощи, так и в ОИТ, не смогли воспроизвести очень низкие значения ScvO₂, о которых сообщалось в исследовании EGDT [11]. Во-вторых, было осознано, что ScvO₂ является недыхотомической переменной, поскольку как низкие, так и супранормальные значения могут указывать на различные патофизиологические состояния, но оба ассоциированы с повышенной смертностью [12]. В-третьих, алгоритм EGDT опирался на сомнительные физиологические принципы, такие как стремление к аномально высокому ЦВД, чрезмерно либеральные пороги для переливания крови и темпы введения жидкости [1]. Кроме того, растущее количество литературы о риске накопления жидкости подчеркнуло необходимость более сбалансированных стратегий инфузионной реанимации [13]. Кроме того, три более поздних многоцентровых РКИ, проверявших EGDT, хотя и в заметно отличающихся условиях, дали нейтральные результаты, что поставило под сомнение их внешнюю валидность [7–9]. Это привело к отказу от ScvO₂ как цели реанимации в недавних рекомендациях SSC [14], однако мониторинг ScvO₂ всё ещё рекомендуется как часть мультимодального перфузионного мониторинга в зависимости от контекста реанимации [15]. Действительно, роль ScvO₂ как ценного физиологического сигнала при интерпретации отношений DO₂/VO₂ у пациентов в шоке и, в конечном счёте, при принятии терапевтических решений не должна игнорироваться.

Парадокс лактата: маркер гипоксии, но неадекватная цель реанимации

Лактат является фундаментальным физиологическим сигналом, который традиционно рассматривается как маркер тканевой гипоксии. Поэтому он считался центральным элементом в диагностике септического шока и стратификации риска,



однако, парадоксально, лактат оказывается ненадёжной самостоятельной терапевтической целью, главным образом потому, что его ошибочно интерпретировали как прямой показатель «кислородного долга» [16–20]. Более точную интерпретацию даёт концепция двухфазной кинетики лактата при септическом шоке [21]. В ранней фазе, обычно в течение первых 6–12 часов, лактат может оставаться преимущественно зависимым от кровотока и поэтому реагировать на вмешательства, восстанавливающие DO_2 , перфузионное давление и микроциркуляторный кровоток. В этом окне кинетика лактата может дать полезную информацию об адекватности начальной реанимации. Впоследствии его детерминанты становятся всё более разнородными, включая персистирующую продукцию, нарушение клиренса, адренергический аэробный гликолиз, воспалительное метаболическое перепрограммирование и митохондриальную дисфункцию [17–20]. Таким образом, за пределами ранней фазы реанимации персистирующую гиперлактатемию не следует рассматривать как признак продолжающейся глобальной дизоксии, особенно когда периферическая перфузия и другие маркеры гипоперфузии нормализовались [16,22,23].

Тем не менее, клиническая потребность в измеримой конечной точке ранней реанимации стимулировала попытки превратить кинетику лактата в явную терапевтическую цель. Наиболее разработанным выражением этого подхода было исследование LACTATE [2], в котором ставилась цель достижения снижения лактата $\geq 20\%$ каждые 2 часа в течение 8-часового периода вмешательства. Исследование показало положительный эффект на некоторые вторичные исходы, включая более низкую внутрибольничную смертность и раннее улучшение по шкале SOFA. Однако интервенционная группа получила больше инфузионных растворов и вазодилататоров, но при этом, кинетика лактата практически не изменилась, а заранее определённая цель снижения лактата была достигнута в равной степени в обеих группах, что подрывает предпосылку о том, что протокол значимо «лечил» лактат [2].

Ограниченное внедрение исследования LACTATE, таким образом, отражает более фундаментальное физиологическое ограничение: за пределами раннего реанимационного окна лактат является зависимым от времени и механистически гетерогенным сигналом, который не может быть надёжно изменён путём дальнейшей гемодинамической эскалации. Дополнительными недостатками являются сложность интерпретации персистирующей гиперлактатемии [16,22,23], а также её неадекватная кинетика ответа на острые гемодинамические вмешательства, что в конечном счёте увеличивает вероятность избыточной реанимации.

Несмотря на эти оговорки, лактат остаётся полезным инструментом мониторинга для оценки общего ответа пациентов с септическим шоком на раннюю гемодинамическую реанимацию или контроль источника инфекции. Быстрое снижение лактата указывает на благоприятный ответ, и, наоборот, персистирующая



гиперлактатемия, независимо от преобладающего источника, ассоциируется с худшим прогнозом и недавно была предложена в качестве критерия для определения рефрактерного септического шока [24].

Время наполнения капилляров (CRT): не просто «возврат к основам»

Внутренние ограничения ScvO₂ и лактата как целей реанимации направили внимание на более динамичные цели перфузии, такие как время наполнения капилляров (CRT). Ранние наблюдательные исследования показали лучший прогноз, связанный с быстрой нормализацией CRT [25], и его благоприятную кинетику ответа на гемодинамическую реанимацию [26].

Кожная перфузия при шоковых состояниях представляет собой релевантную и легко оцениваемую микроциркуляторную область, где прямое клиническое наблюдение может дать приблизительную оценку процесса ишемии/реперфузии, что проявляется переходом от холодной, липкой кожи к тёплому, вазодилатированному состоянию с нормализацией CRT. Физиология CRT сложна и не до конца изучена, но она отражает кожный кровоток, адренергически индуцированную локальную вазоконстрикцию и микрососудистую реактивность [27].

Возобновление интереса к оценке периферической перфузии, включая CRT, в начале 2010-х годов было основано на двух столпах. Во-первых, релевантные эпидемиологические и физиологические наблюдения, а также поисковое пилотное исследование Bakker et al. предположили возможную роль быстрой нормализации периферической перфузии как сигнала для безопасного прекращения инфузионной реанимации [28–30]. Во-вторых, наблюдательные исследования Hernandez et al. продемонстрировали быструю кинетику ответа CRT на ранние реанимационные вмешательства у выживших при септическом шоке [26]. Эти данные имели решающее значение для пересмотра традиционного взгляда на периферическую перфузию как на простой маркер тяжести шока к потенциальной цели реанимации, особенно в контексте описанных выше ограничений лактата, что подготовило почву для последующего исследования ANDROMEDA-SHOCK [5].

В исследовании ANDROMEDA-SHOCK сравнивалась стратегия реанимации, ориентированная на CRT, и стратегия, ориентированная на лактат, в течение 8-часового периода вмешательства у пациентов с ранним септическим шоком, проверяя гипотезу о том, что более быстрое клиническое восстановление перфузии, сигнализируемое нормализацией CRT, снизит риск избыточной реанимации, органной дисфункции и смертности [5]. Исследование продемонстрировало сильную тенденцию к снижению 28-дневной смертности в группе CRT, а также значимое влияние на органную дисфункцию. Последующий байесовский анализ подтвердил превосходство стратегии, ориентированной на CRT [31].



Следует выделить несколько аспектов исследования. Во-первых, CRT оценивался с помощью новой стандартизированной техники для снижения межнаблюдательной вариабельности. Во-вторых, введение систематической оценки ответа на инфузионную нагрузку (FR) перед каждым болюсом жидкости предотвратило избыточное введение потенциально вредной жидкости у 25% пациентов. В-третьих, вазопрессорные и инодилаторные тесты применялись как обратимые вмешательства, направленные на нормализацию CRT, и продолжались только у тех, кто достигал целевого уровня перфузии, как прагматический способ адаптации гемодинамического ведения.

Несмотря на достоинства исследования ANDROMEDA-SHOCK, пошаговый, но в некоторой степени «универсальный» общий алгоритм ограничивал возможность внедрения новых концепций, таких как раннее гемодинамическое фенотипирование, или поиска рационального места для базовой эхокардиографической оценки, что препятствовало прогрессу в разработке более персонализированных стратегий реанимации. Однако исследование запустило интенсивную исследовательскую программу, посвящённую CRT. Современные клиничко-физиологические исследования показывают, что CRT может быть ключевой переменной для оценки состояния макро-микроциркуляторного сопряжения — состояния, при котором улучшение системного кровотока или СрАД трансформируется в улучшение микроциркуляторного кровотока [32]. Напротив, отсутствие ответа CRT, по-видимому, может быть связано с несколькими потенциальными патогенными факторами, такими как эндотелиальная дисфункция и нарушение микрососудистой реактивности, микроциркуляторная дисфункция и, в конечном счёте, венозный застой [27,32].

Кроме того, существует по крайней мере два сценария, в которых CRT-ориентированная реанимация остаётся недоказанной. Во-первых, пациенты с персистирующими нарушениями CRT после структурированной реанимации. Интересно, что этот критерий был предложен как один из столпов определения рефрактерного шока SCCM/ESICM [24]. Таким образом, понимание того, как лучше лечить этих пациентов, требует более сложных и нюансированных подходов к перфузионному и гемодинамическому мониторингу. Во-вторых, дополнительной областью интереса является вопрос, почему пациенты с нормальным CRT всё ещё могут быть уязвимы для длительной органной дисфункции и иметь значительный риск смерти, несмотря на раннюю реперфузию. Решение этих вопросов может способствовать лучшему пониманию физиологии этого сложного, но простого, недорогого и повсеместно доступного перфузионного показателя.

Дилемма оптимального целевого значения среднего АД

Классические физиологические принципы определяют СрАД как наилучшую оценку глобального перфузионного давления и идентифицируют 60 мм рт. ст. как



нижний порог ауторегуляции, ниже которого перфузия органов может быть нарушена. Поэтому в исследовании EGDТ был включён целевой уровень СрАД ≥ 65 мм рт. ст., хотя и с ограниченными доказательствами [1]. Исторически этот целевой уровень стал фактическим стандартом как для исследований, так и для клинической практики. Однако 25 лет спустя определение наиболее подходящего целевого уровня СрАД для отдельных пациентов остаётся открытым вопросом.

В нормальных условиях органный кровоток в основном определяется местными метаболическими потребностями [33]. Ауторегуляция кровотока, присущая большинству сосудистых бассейнов, отражает работу множества механизмов, направленных на поддержание постоянного потока в широком диапазоне артериального перфузионного давления. Однако при шоковых состояниях ауторегуляция может нарушаться, поскольку эффективное входное давление в микрососудистое русло становится недостаточным, а не просто из-за преобладания системной вазоконстрикции [34]. Таким образом, сама гипотензия является центральным механизмом нарушения ауторегуляции. Системная избыточная адренергическая вазоконстрикция может дополнительно перераспределять кровоток, но её эффект зависит от того, увеличивает ли повышенный тонус артериол местное сопротивление в достаточной степени, чтобы снизить эффективное давление, передаваемое на микроциркуляцию [34].

Различные дополнительные патогенные механизмы при септическом шоке, такие как вазоплегия, эндотелиальная дисфункция, депрессия миокарда и нарушение микрососудистой реактивности, ещё больше подрывают способность поддерживать адекватный органный кровоток [33]. В результате перфузия может снижаться линейно при прогрессирующей гипотензии, но со значительной вариабельностью между сосудистыми территориями, органами, пациентами и в зависимости от временной динамики реанимации при септическом шоке. Таким образом, модель единого порога ауторегуляции, определяющего оптимальное СрАД для всех органов или пациентов, представляет собой редукционистский и чрезмерно упрощённый взгляд [35].

Кроме того, СрАД является составной переменной, определяемой сердечным выбросом и многочисленными сосудистыми свойствами. Повышение СрАД за счёт вазоконстрикции может парадоксально ухудшать микроциркуляторный кровоток, поскольку эффективная тканевая перфузия зависит не только от самого СрАД, но и от его взаимодействия с местными микроциркуляторными детерминантами. Ключевым детерминантом этих градиентов является критическое давление закрытия (P_{crit}) — давление в артериях, ниже которого мелкие сосуды спадаются и кровоток прекращается [37]. Функционально P_{crit} — это не фиксированное анатомическое давление, а функциональный, вазомоторно-зависимый градиент давления, определяющий эффективный перфузионный градиент. Таким образом, тканевая перфузия более точно описывается как тканевое перфузионное давление



(СрАД – Pcrit), а не традиционное СрАД – ЦВД [38]. Эта концепция помогает объяснить, почему одинаковые значения СрАД могут ассоциироваться с различными состояниями перфузии органов у разных пациентов, органов и фаз реанимации при септическом шоке. Вариабельные и часто непредсказуемые эффекты вазопрессоров на эти детерминанты могут объяснять, почему повышение СрАД иногда улучшает, а иногда ухудшает микроциркуляторный кровоток и перфузию органов, но всегда с учётом потенциального влияния гиповолемии на эти эффекты.

Однако традиционный целевой уровень 65 мм рт. ст. неоднократно подвергался пересмотру. Исследование SEPSISPAM было предназначено для сравнения более высокого (80–85 мм рт. ст.) и стандартного (65–70 мм рт. ст.) целевых уровней СрАД с гипотезой о том, что более высокое перфузионное давление может улучшить исходы [3]. Важно отметить, что СрАД в стандартной группе поддерживалось на уровне 75 мм рт. ст., что значительно выше предполагаемого целевого уровня 65 мм рт. ст. Исследование не выявило различий в смертности и функции почек, но показало значительное увеличение числа эпизодов впервые возникшей фибрилляции предсердий во всей популяции. Однако у пациентов с хронической гипертензией, отнесённых к более высокому целевому уровню СрАД, потребовалось меньше заместительной почечной терапии без этого неблагоприятного эффекта.

По мере развития дискуссии становится ясно, что интерпретация СрАД требует физиологического подхода. Одинаковые показатели СрАД могут отражать совершенно разные гемодинамические состояния в зависимости от лежащей в основе физиологии. Поскольку тканевое перфузионное давление не может быть эффективно измерено, индивидуализированные «вазопрессорные тесты» — кратковременные контролируемые повышения СрАД — могут помочь выявить пациентов, которые действительно получают пользу от более высоких целевых уровней СрАД [6, 39]. И наоборот, у пациентов с нормальной перфузией, вероятно, безопасно поддерживать более низкий целевой уровень СрАД, как показано в недавнем исследовании [40]. В более широком смысле, будущее, вероятно, лежит в персонализированной, контекстно-зависимой и физиологически ориентированной титрации, где изменения СрАД используются как инструмент для оценки ответа на перфузионную терапию, а не как самоцель. Однако влияние обратных давлений (ЦВД, внутрибрюшное и внутричерепное давление и т. д.) как определяющих реальное перфузионное давление всегда должно учитываться.

Насколько рестриктивной может быть инфузионная реанимация?

Немногие аспекты гемодинамической реанимации при септическом шоке претерпели такие же драматические изменения, как инфузионная терапия за последние 25 лет. Действительно, до начала 2000 года предшествовали десятилетия



практики массивной инфузионной реанимации с целью оптимизации сердечного выброса. EGDТ следовала той же тенденции и завершилась введением почти 5 литров инфузионных растворов и достижением ЦВД 13 мм рт. ст. к концу 6-часового периода вмешательства [1]. Однако в этот период практика постепенно сместилась в сторону более рестриктивной модели инфузионной реанимации, что было обусловлено новыми научными данными и результатами исследований.

Во-первых, Malbrain at al. описали патофизиологию вторичного абдоминального компартмент-синдрома в 2000-х годах [13], а также концепцию перегрузки/накопления жидкости в 2010-х [41], подчеркнув, что массивное или несбалансированное введение жидкости может быть связано с органной дисфункцией и повышенным риском смертности. Во-вторых, описание четырёх фаз введения жидкости (концепция ROSE: реанимация, оптимизация, стабилизация, эвакуация) обеспечило физиологическую основу для более рациональных инфузионных вмешательств у постели больного, а также позволило влиять на решения о применении вазоактивных препаратов и других вмешательств в зависимости от конкретной фазы [41–43]. В последнее время была предложена стратегия ответственного использования жидкости (fluid stewardship) для содействия рациональному применению инфузионных растворов и вазопрессоров и предотвращения ятрогенного вреда путём тщательной титрации и своевременной де-эскалации [44]. В-третьих, постепенное внедрение оценки ответа на инфузионную нагрузку (FR) в алгоритмы реанимации позволило сосредоточить введение жидкости на пациентах, действительно реагирующих на неё. Однако исследование FENICE привлекло внимание к пробелам в практике инфузионной реанимации в различных условиях интенсивной терапии. Фактически, это глобальное когортное исследование показало, что оценка FR не проводилась рутинно, динамические индексы FR использовались редко (22%), пределы безопасности редко учитывались, а информация о ранее неудачных болюсах жидкости не всегда учитывалась при принятии дальнейших решений [45]. Исследование ANDROMEDA-SHOCK впоследствии показало, что выбор правильного триггера при систематическом использовании оценки FR позволял избежать неадекватной инфузионной реанимации [46]. В этом контексте исследование CLASSIC было направлено на то, чтобы определить, может ли ещё более рестриктивное введение жидкости у пациентов с септическим шоком повлиять на основные исходы [4]. Дизайн исследования столкнулся с несколькими существенными препятствиями, но, что наиболее важно, уже современный сдвиг в сторону более рестриктивной практики сделал сравнение со стандартной помощью чрезвычайно сложным. Поэтому, чтобы максимизировать шансы найти градиент вмешательств между группами, CLASSIC применял экстремальные критерии для разрешения введения жидкости в рестриктивной группе (например, СрАД <50 мм рт. ст., лактат ≥ 4 ммоль/л, балл по шкале мраморности >2). Кроме того, FR не



оценивалась систематически в ходе исследования, а маркеры переносимости жидкости или венозного застоя не включались в решения о лечении. Таким образом, CLASSIC лучше всего интерпретировать как проверку безопасности и клинического воздействия дополнительной рестриктивной политики в отношении жидкости в контексте, где стандартная помощь уже стала относительно рестриктивной, а не как определение оптимального управления жидкостью в различных физиологических контекстах. Наконец, несколько современных обзоров подчеркнули, что риск повреждения, вызванного жидкостью, должен оцениваться до введения жидкости, независимо от статуса FR во время реанимации при септическом шоке. Действительно, сосуществующие явные или скрытые признаки венозного застоя, повышенная сосудистая проницаемость или гипоальбуминемия, наряду с другими факторами, могут нарушать переносимость жидкости [47–50]. Важно отметить, что нарушение переносимости жидкости и венозный застой не следует приравнивать только к кумулятивному водному балансу, поскольку застой может присутствовать на ранних стадиях, несмотря на ограниченное введение жидкости, в то время как некоторые пациенты могут переносить большие объёмы без признаков застоя. Проводимые исследования всё чаще проверяют, может ли интеграция оценки переносимости жидкости и венозного застоя лучше определить, когда следует вводить жидкость, прекращать или заменять её альтернативными гемодинамическими вмешательствами, и их влияние на физиологические и ориентированные на пациента исходы [51].

Физиологически обоснованный итеративный алгоритм реанимации: исследование ANDROMEDA-SHOCK-2

За эти 25 лет можно выделить множество движущих сил прогресса (**Таблица 2 и Рисунок 3**).

Этот период характеризовался, среди прочего, широким внедрением прикроватного ультразвукового исследования (POCUS), гемодинамической оценкой с помощью эхокардиографии при критических состояниях, внедрением динамических индексов тканевой перфузии, систематической оценкой ответа на инфузионную нагрузку перед введением жидкости, а также оценкой венозного застоя и переносимости жидкости различными методами. Всё это способствовало разработке более физиологически ориентированных алгоритмов реанимации и привело к экспертным рекомендациям по изучению персонализированных реанимационных вмешательств в последующих исследованиях септического шока [52]. Соответственно, стратегия персонализированной гемодинамической реанимации, ориентированная на время наполнения капилляров (CRT) - (CRT-PHR), была разработана и протестирована у пациентов с ранним септическим шоком в крупном исследовании ANDROMEDA-SHOCK-2 [6].



Таблица 2. Области концептуального прогресса в гемодинамической реанимации при септическом шоке за последние 25 лет.

Область	Ключевые достижения за последние 25 лет
Тканевая перфузия и микроциркуляция как ядро реанимации	• Валидация перфузионно-ориентированных стратегий реанимации • Фундаментальные и трансляционные исследования микроциркуляторной дисфункции и макро-микроциркуляторного разобщения (гемодинамической некогерентности) как детерминант неуспешной гемодинамической реанимации • Исследования физиологии, детерминант и ограничений отдельных перфузионных показателей • Переход периферической перфузии от прогностического маркера к цели реанимации
Переоценка классических гемодинамических показателей	• ЦВД: от цели реанимации к пределу безопасности • СрАД: от фиксированного универсального целевого уровня к индивидуализированному подходу • Олигурия: от исключительного маркера гипоперфузии к потенциальной роли венозного застоя
Управление инфузионной терапией и рациональное использование жидкости	• Прогрессивное внедрение оценки ответа на инфузионную нагрузку • Концепция ROSE для адаптации терапевтических вмешательств к физиологическому контексту • Накопление жидкости, непереносимость жидкости и венозный застой как ключевые патогенетические факторы постреанимационной органной дисфункции • Переосмысление инфузионной реанимации не как обязательного ограничения, а как более точного подбора введения жидкости
Вазопрессорная и инотропная терапия	• Более глубокое понимание системных эффектов норадrenalина, обоснование его более раннего применения и появление альтернативных вазопрессоров • Более рациональное и адаптированное использование добутамина на основе эхокардиографических паттернов
От фиксированных протоколов к персонализированной, физиологически обоснованной реанимации	• Прогрессивное и широкое использование мультимодального прикроватного УЗИ (сердце, венозный застой, органная кровотока) для выбора физиологически обоснованных гемодинамических вмешательств • Переход от фиксированных к адаптивным протоколам реанимации • Распознавание основных гемодинамических фенотипов (преобладающая гиповолемия, вазоплегия и сердечная дисфункция) с помощью простых прикроватных инструментов для учёта физиологической гетерогенности и достижения персонализированной реанимации



Рисунок 3. Ключевые движущие силы прогресса в гемодинамической реанимации при септическом шоке за последние 25 лет

На рисунке обобщены четыре взаимосвязанные области, которые определили концептуальный прогресс в реанимации при септическом шоке.

Во-первых, протоколы реанимации эволюционировали от обязательного инвазивного мониторинга к ультразвуковой гемодинамической оценке и от фиксированных к адаптивным, фенотип-ориентированным протоколам, учитывающим физиологическую гетерогенность.

Во-вторых, тканевая перфузия стала центральной целью реанимации с переходом от макро- к микроциркуляторным целям, переоценкой ScvO₂ и внедрением мультимодального перфузионного мониторинга.

В-третьих, классические гемодинамические сигналы были пересмотрены: ЦВД перешло из цели реанимации в предел безопасности, СрАД — из фиксированной цели в индивидуализированный параметр, а диурез теперь интерпретируется через его многофакторные детерминанты, а не как простой суррогат перфузии.

В-четвёртых, управление инфузией было переосмыслено вокруг оценки ответа на инфузионную нагрузку, осознания венозного застоя, накопления и переносимости жидкости, а также поэтапной логики структуры ROSE. В совокупности эти движущие силы объединяет общая тема: прогресс был обусловлен не столько новыми лекарственными препаратами или устройствами, сколько более глубоким физиологическим пониманием того, как применять уже имеющиеся инструменты.

CRT-PHR применяла последовательную, многоуровневую оценку у постели больного, интегрирующую CRT, пульсовое давление, диастолическое артериальное давление, тесты на ответ на инфузионную нагрузку и раннюю базовую эхокардиографию для выявления различных гемодинамических фенотипов, таких как преимущественно гиповолемический, вазоплегический или с сердечной дисфункцией [53].

Исследование предлагало вмешательства в соответствии с изменяющейся патофизиологией пациента и прекращало протоколизированное вмешательство после нормализации CRT [6]. В этом смысле оно представляет собой одну из наиболее комплексных попыток на сегодняшний день реализовать реанимацию при



септическом шоке как динамическую последовательность решений, определяемых фенотипом.

Механистически исследование является очень информативным. К концу периода исследования в группе вмешательства большая доля пациентов достигла нормализации CRT по сравнению со стандартной помощью (86% против 62%). Траектории пациентов показывают, что инфузионная терапия оставалась основным вмешательством, но больше не использовалась как неразборчивый стандартный подход. Последовательная оценка ответа на инфузию с последующими болюсами жидкости при необходимости приводила к нормализации CRT примерно у половины пациентов, поступивших в группу вмешательства с удлинённым CRT. Ранняя эхокардиография при критических состояниях, выполненная после неудачи вмешательств первого уровня, выявила сердечную дисфункцию у значительной доли пациентов, в то время как у одной трети пациентов нормализация CRT была достигнута после специфического лечения [6].

Ещё одним инновационным аспектом CRT-PHR является введение физиологически обоснованных острых гемодинамических тестов. Низкое диастолическое АД служило триггером для титрации норадреналина, направленной на вазоплегический фенотип. У пациентов с персистирующим аномальным CRT после предыдущих шагов применялся тест с повышением СрАД и/или тест с добутамином, которые оказались эффективными у значительной части пациентов.

Исследование ANDROMEDA-SHOCK-2 продемонстрировало статистически значимую пользу для своего иерархического составного первичного исхода, представленного как стратифицированное отношение пользы 1,16 (95% ДИ 1,02–1,33; $p=0,04$). Отношение пользы сравнивает пациентов между группами в соответствии с заранее определённой иерархией исходов, отдавая приоритет более важным клиническим событиям (т.е. смертности) перед менее важными исходами (т.е. продолжительностью госпитализации). В этом исследовании наблюдаемое преимущество в основном определялось меньшей продолжительностью жизнеобеспечения, в то время как 28-дневная смертность была сходной между группами и ниже ожидаемой (примерно 26,6%). Хотя польза чаще встречалась в группе вмешательства среди пациентов с высоким баллом по шкале APACHE II, заранее определённые подгрупповые анализы не продемонстрировали формальных доказательств модификации эффекта [6].

Важно подчеркнуть, что индивидуальный вклад каждого компонента алгоритма вмешательства остаётся неопределённым. Действительно, поскольку вмешательство представляло собой последовательный многокомпонентный комплекс, исследование не может выделить, какой элемент (например, ориентация на CRT, оценка ответа на инфузию, коррекция норадреналина по диастолическому АД, тесты со СрАД и добутамином или правило остановки) обеспечил эффект. Поэтому исследование лучше всего понимать, как начало этого процесса, а не как



его конечную точку, и ключевые результаты должны стимулировать дальнейшие исследования, направленные на уточнение, валидацию и расширение аналогичных физиологически обоснованных персонализированных стратегий реанимации.

РАЗМЫШЛЕНИЯ О 25 ГОДАХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО РЕАНИМАЦИИ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Четверть века исследований, от EGDT до недавнего исследования CRT-PHR, сформировали концепции и ускорили прогресс в современной реанимации при септическом шоке. Этот период характеризовался смещением фокуса реанимации с макрогемодинамических целей на цели тканевой перфузии — тенденция, которая укрепилась после ключевых исследований и, наконец, была интегрирована в современные рекомендации.

Параллельно изучались физиологические детерминанты нескольких перфузионных переменных, а также их сильные стороны и недостатки, что привело к созданию концепции мультимодального перфузионного мониторинга. В последнее время больше внимания уделяется периферической перфузии, включая CRT, как потенциальным триггерам и/или целям в реанимации при септическом шоке. Этот переход был поддержан последовательными эпидемиологическими данными о его сильной прогностической ценности, его повсеместной и недорогой доступности, его быстрой кинетике ответа на острые гемодинамические вмешательства и доказательствами, полученными в двух недавних исследованиях.

Этот период также характеризовался растущим пониманием токсичности избыточной реанимации, особенно повреждения, связанного с чрезмерной инфузией. Внедрение систематической оценки ответа на инфузионную нагрузку, развивающаяся концепция переносимости жидкости, использование прикроватного УЗИ для оценки венозного застоя привели к более рациональным и физиологически обоснованным методам введения жидкости.

Одной из нерешённых проблем является глубокий разрыв между лучшим пониманием патофизиологических основ процесса реанимации и переводом этих знаний в современный дизайн исследований и клиническую практику. Некоторые современные исследования отражают это трение и противоречие попыток решать сложные дилеммы с помощью подхода *«один размер подходит всем»*. Недавние данные предлагают альтернативные способы решения этой проблемы, в первую очередь способствуя улучшению взаимосвязи между глубокой физиологией и прикроватным мониторингом и ведением. Примером может служить использование вазопрессорного теста — прагматичного подхода для определения того, приводит ли транзиторное и обратимое повышение СрАД к благоприятному эффекту на тканевую перфузию.

Персонализация гемодинамической реанимации с учётом крайней гетерогенности пациентов с септическим шоком всё ещё остаётся невыполненной



целью. Однако предположение о том, что короткие итеративные циклы «наблюдения, тестирования, вмешательства и переоценки» в соответствии с простыми гемодинамическими фенотипами могут быть первым шагом к этой цели, с дополнительным преимуществом приближения врача к постели больного.

Наконец, прогресс в реанимации при септическом шоке за эти 25 лет был в основном обусловлен переводом физиологических принципов в прикроватную помощь с использованием простых и легко доступных клинических инструментов, а не новых технологических или фармакологических разработок. Спустя четверть века, благодаря различным реанимационным стратегиям, основные столпы остаются теми же: вазопрессоры, жидкости и инотропы, однако понимание их ограничений и эффективности резко углубилось.

ВЫВОДЫ

Двадцать пять лет исследований по реанимации при септическом шоке выявляют последовательную закономерность: стратегии, ориентированные на фиксированные и изолированные физиологические цели, неоднократно не давали воспроизводимых улучшений исходов, ориентированных на пациента. Эта неудача не обязательно отражает неэффективность самих вмешательств, а скорее ограничения редукционистских моделей, применяемых к глубоко гетерогенному и динамическому состоянию. Появляющиеся данные подтверждают переход от стандартизированной и протоколизированной реанимации к физиологически обоснованной, фенотип-ориентированной форме помощи, при которой вмешательства применяются как обратимые тесты в рамках коротких циклов принятия решений и направляются быстро реагирующими перфузионными сигналами. Такие исследования, как ANDROMEDA-SHOCK-2, являются важными шагами в этом продолжающемся переходе, однако дальнейшая доработка, валидация и внедрение в различных условиях остаются необходимыми.

Библиография доступна в оригинальной версии данной статьи по адресу:
Crit Care (2026). <https://doi.org/10.1186/s13054-026-06201-8>