

Melo *et al. Critical Care* (2026) 30:378
https://doi.org/10.1186/s13054-026-06197-1

Critical Care

PERSPECTIVE Open Access

The usual suspects: a pragmatic framework to identify and address reversible contributors in apparent refractory septic shock

Paulo Melo[1,2], Pedro D. Wendel-Garcia[3,4], Marc Leone[5], Ashish K. Khanna[6,7], Sebastian Morales[2], Gustavo A. Ospina-Tascón[2,8,9,10], Ricardo Castro[2,10], Glenn Hernández[2,10] and Eduardo Kattan[2,10,11*]

Обычные подозреваемые: прагматическая основа для выявления и устранения обратимых факторов, способствующих очевидному рефрактерному септическому шоку

Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2026 год

АННОТАЦИЯ

Введение. У части пациентов с септическим шоком, несмотря на начальную реанимацию, сохраняется гипоперфузия или требуется эскалация вазопрессорной поддержки. Хотя такая картина может указывать на прогрессирование к рефрактерному септическому шоку, ранняя высокая потребность в вазопрессорах или сохраняющаяся гипоперфузия всё ещё могут отражать потенциально корригируемые факторы, включая некупированную инфекцию, неадекватную инфузию, метаболические нарушения, ятрогенные факторы или сердечную дисфункцию. Недавний консенсус SCCM/ESICM предлагает экспертные критерии рефрактерного септического шока, однако предшествующий ему процесс прикроватной переоценки потенциально обратимых факторов остаётся недостаточно четко определенным.

Основной текст. В данной статье предлагается прагматическая основа для структурированной переоценки при кажущемся рефрактерном септическом шоке. Рефрактерность рассматривается как многомерная концепция, определяемая тяжестью состояния, временем нахождения в шоке и предшествующей оптимизацией, в соответствии с современными консенсусными критериями. Для определения аспекта оптимизации мы предлагаем понятие *«обычные подозреваемые»:* параллельную, гипотез-ориентированную прикроватную переоценку потенциально обратимых факторов на траектории кажущейся рефрактерности. Адекватность антимикробной терапии и контроль источника инфекции являются основополагающими. Параллельно клиницисты могут переоценивать ответ на инфузионную нагрузку, переносимость и эффективность инфузионной терапии; эндокринные, метаболические и ятрогенные факторы, способствующие вазоплегии, такие как ацидемия и седация; а также сердечные механизмы, включая функцию желудочков, вентрикуло-артериальное сопряжение и динамическую обструкцию выводного тракта левого желудочка. Относительный вклад каждого домена, как ожидается, будет варьировать у разных пациентов с течением времени, что требует переоценки, основанной на доминирующей физиологии, а не на фиксированной последовательности.

Выводы. Данная структура предназначена для использования в качестве дополнения к современным консенсусным определениям рефрактерного септического шока. Организуя прикроватную оценку потенциально обратимых факторов, она может помочь клиницистам интерпретировать сохраняющуюся гипоперфузию и эскалацию вазопрессоров в процессе перехода от кажущейся к установленной рефрактерности.

ВВЕДЕНИЕ

У части пациентов с септическим шоком, несмотря на начальную реанимацию, наблюдается ухудшение состояния, проявляющееся сохраняющейся тканевой гипоперфузией, прогрессирующей органной дисфункцией или эскалацией потребности в вазопрессорах [1]. Однако терминология остаётся неоднородной (рефрактерный сеп-

тический шок, катехоламинорезистентность, шок, требующий высоких доз вазопрессоров), а отсутствие широко принятой структуры ограничивает принятие решений у постели больного, дизайн исследований и сопоставимость результатов между исследованиями [2]. Систематический обзор выявил по крайней мере 10 различных определений рефрактерного септического шока, при этом смертность колебалась от 40 до 80% [2]. Эти определения значительно различались по использованию временных критериев, перфузии, органной дисфункции и пороговых значений норадреналина [2]; особенно важно, что доза норадреналина была наиболее часто упоминаемым компонентом, хотя ранняя высокая потребность в вазопрессорах может быть транзиторной и обусловлена обратимыми факторами, такими как волемический статус или метаболические нарушения, что создаёт риск ошибочной классификации кажущейся рефрактерности вместо идентификации установленной рефрактерной траектории.

Таким образом, рефрактерный септический шок можно определить, как многомерную конструкцию, интегрирующую время, тяжесть и предшествующие попытки оптимизации (**Рисунок 1**). Эта перспектива клинически важна, поскольку гипоперфузия после первоначальной волемической реанимации не обязательно указывает на необратимую рефрактерную траекторию. Неконтролируемая инфекция, метаболические нарушения, избыточная седация, несоответствие постнагрузки или другие потенциально модифицируемые факторы могут поддерживать гипоперфузию и усиливать потребность в вазопрессорах, создавая кажущуюся, а не установленную рефрактерность.

Недавний Дельфийский консенсус SCCM/ESICM установил первые структурированные, разработанные экспертами критерии рефрактерного септического шока, интегрирующие сохраняющуюся тканевую гипоперфузию и пороговый эквивалент дозы норадреналина [3]. Эти критерии определяют клинический синдром и требуют предварительной оптимизации волемического статуса, исключения других причин шока и учёта продолжительности шокового состояния. Однако ключевой вопрос остаётся открытым: как клиницисты должны систематически переоценивать потенциально обратимые факторы в течение периода оптимизации?

Соответственно, в данной статье предлагается структурированная, параллельная переоценка потенциально обратимых факторов, которые могут поддерживать тканевую гипоперфузию и/или усиливать потребность в вазопрессорах на ранних этапах реанимации при септическом шоке (**Рисунок 2**). Разработанная на основе нарративного синтеза, физиологических рассуждений и клинического опыта, эта структура предлагается в качестве прагматического подхода у постели больного, гипотез-генерирующую основу и дополнения к совместному консенсусу SCCM/ESICM [3].



Рисунок 1. Многомерная конструкция рефрактерной траектории

Рефрактерность определяется как конвергенция трех измерений: время (продолжительность шока, которая модулирует обратимость его факторов), тяжесть (бремя расстройства, например, стойкая тканевая гипоперфузия с прогрессирующей дисфункцией органов и высокими дозами вазопрессоров) и оптимизация (была ли предпринята структурированная попытка идентифицировать и оптимизировать потенциально обратимые факторы, вносящие свой вклад, шаг оптимизации, а не обязательное условие, которое необходимо устранить, прежде чем можно будет устранить рефрактерную траекторию). На их пересечении возникает рефрактерная траектория: тяжелый шок, который сохраняется с течением времени, несмотря на попытку структурированной оптимизации, что отличает его от явно рефрактерных пациентов, у которых стойкая гипоперфузия все еще может отражать потенциально обратимые факторы. *Создано с помощью BioRender.com*

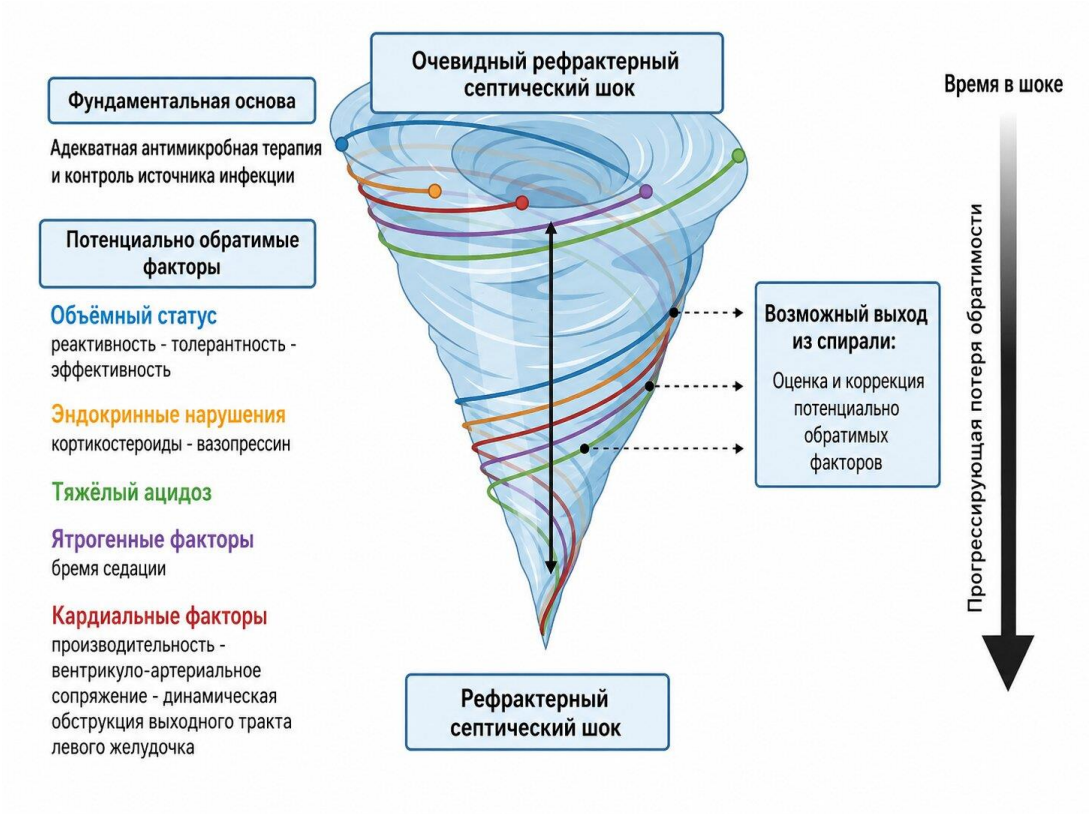


Рисунок 2. Явный рефрактерный септический шок как водоворот потенциально обратимых факторов

После первоначальной, хорошо проведенной реанимации пациенты, у которых остается гипоперфузия с возрастающей потребностью в вазопрессорах, вступают в кажущуюся рефрактерную траекторию, изображаемую в виде нисходящего водоворота: устье воронки представляет собой предполагаемый рефрактерный септический шок, а ее узкая вершина - рефрактерный септический шок. Потенциально обратимые факторы показаны как параллельные потоки, которые могут углублять спираль, если их не заметить, и оцениваются одновременно, а не в фиксированной последовательности: волемический статус (реактивность, толерантность, эффективность), эндокринная система (кортикостероиды, вазопрессин), тяжелая ацидемия, ятрогенные причины (седативная нагрузка) и сердечная деятельность, включая вентрикуло-артериальное сопряжение и динамическую обструкцию выводного тракта левого желудочка. Адекватная противомикробная терапия и контроль источника являются не частью спирали, а ее фундаментальной основой, которая оценивается у каждого пациента как предварительное условие, на котором основывается оптимизация. На любой глубине этой нисходящей спирали систематическая оценка и оптимизация предлагает возможный путь выхода из спирали (стрелки). Вертикальная ось обозначает продолжительность шока, в течение которого все факторы демонстрируют прогрессирующую потерю обратимости. Достигнув пика, шок, который сохраняется, несмотря на эту структурированную переоценку, независимо от того, отсутствуют ли эти факторы, были ли они оптимизированы или не могут быть скорректированы, идентифицирует истинный рефрактерный септический шок как диагностическую веху. *Создано с помощью BioRender.com*

1. РАСПОЗНАВАНИЕ ТРАЕКТОРИИ, КАЖУЩЕЙСЯ РЕФРАКТЕРНОСТИ ПОСЛЕ ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ РЕАНИМАЦИИ

После начальных гемодинамических вмешательств сохраняющаяся тканевая гипоперфузия и/или эскалация потребности в вазопрессорах могут служить сигналами тревоги, требующими структурированной переоценки потенциально обратимых факторов, способствующих отсутствию ответа на терапию. Когда оба признака сосуществуют или прогрессируют, возрастает вероятность установленной рефрактерной траектории. Однако каждый из этих сигналов в отдельности может оправдывать повторное внимание к потенциально обратимым факторам, когда это клинически значимо и выполнимо.

Тканевая перфузия как сигнал неразрешённого шока

Септический шок характеризуется глубокой микроциркуляторной дисфункцией, обусловленной повреждением эндотелия, включая разрушение гликокаликса, взаимодействие лейкоцитов и эндотелия, микротромбоз и гетерогенную капиллярную перфузию с шунтированием и потерей функциональной плотности капилляров [4–6]. Помимо микрососудистой гетерогенности, современные концепции подчёркивают дополнительные ограничения тканевого кровотока, включая сосудистый водопад и венозный застой, которые могут ограничивать эффективный перфузионный градиент даже при кажущейся коррекции параметров макрогемодинамики [7,8].

Тканевая перфузия может быть оценена с использованием нескольких взаимодополняющих маркеров. Среди них периферическая перфузия, в частности время капиллярного наполнения и мраморность кожи, является немедленно доступной, недорогой и физиологически обоснованной, предоставляя быстрый, действенный сигнал о том, приводит ли реанимация к улучшению тканевой перфузии, с последовательной прогностической ценностью и установленным использованием в качестве цели реанимации [9–14]. Лактат, с более медленной кинетикой и подверженный влиянию механизмов, не связанных с гипоперфузией, ограничен в качестве цели реанимации в реальном времени, но остаётся надёжным прогностическим биомаркером; снижение лактата с течением времени последовательно ассоциируется с более низкой смертностью, тогда как отсутствие динамики выявляет подгруппу высокого риска [15]. Эта структура предназначена для ранней траектории, кажущейся рефрактерности после первоначальной волемической реанимации, фазы оптимизации, а не для позднего, затяжного шока, при котором установленное микроциркуляторное повреждение и потеря гемодинамической когерентности [16–18] делают любой отдельный маркер перфузии менее надёжным и поддерживают мультимодальный подход к оценке [19].

Интенсивность вазопрессорной поддержки как показатель тяжести циркуляторной недостаточности

Доза норадреналина является одним из наиболее воспроизводимых прикроватных маркеров тяжести сердечно-сосудистой недостаточности и последовательно ассоциируется с неблагоприятными исходами [2,20,21]. Хотя *«высокая доза»* не имеет единого определения, страты по шкале SOFA-2 демонстрируют крутую зависимость *«доза–смертность»,* что подтверждает клиническое представление о том, что эскалация потребности в норадреналине выявляет траекторию высокого риска и служит непрерывным маркером тяжести, с примерно 1,5-кратным повышением риска смерти на каждые 0,1 мкг/кг/мин увеличения пиковой дозы норадреналина [21]. Хотя единая точка перегиба не была выявлена, наиболее очевидный скачок происходит при переходе от ≤0,2 к >0,2–0,4 мкг/кг/мин, где внутрибольничная смертность возрастает с 16,5% до 31,9% [21]. Кроме того, Кампания по борьбе с сепсисом рекомендует добавлять вазопрессор второй линии, когда потребность в норадреналине превышает 0,2 мкг/кг/мин [1]. Основываясь на этих данных, эквивалент дозы норадреналина выше 0,2 мкг/кг/мин может служить прагматическим тревожным сигналом. Важно, что интенсивность вазопрессорной поддержки не должна интерпретироваться изолированно, что согласуется с консенсусом SCCM/ESICM, который связывает рефрактерность с сохраняющейся тканевой гипоперфузией при наличии вазопрессорного порога [3].

Почему следует указывать интенсивность вазопрессорной поддержки в эквивалентах дозы норадреналина?

Поскольку вазопрессорная терапия при септическом шоке часто является мультимодальной, представление комбинированной вазоактивной поддержки в виде эквивалентов норадреналина улучшает сопоставимость результатов между разными когортами пациентов [22,23]. Хотя коэффициенты пересчёта могут различаться, эти индексы, как правило, сохраняют порядок величины и коррелируют с клиническими исходами, что позволяет избежать занижения тяжести состояния у пациентов, получающих несколько вазопрессоров — стратегию, обычно применяемую при шоке, требующем высоких доз вазопрессоров [2,20,22].

В последнее время также было показано, что подходы к представлению доз норадреналина остаются неоднородными, в том числе ведутся дискуссии о том, следует ли использовать абсолютные значения или дозирование с учётом массы тела [24,25]. Интерпретация пороговых значений интенсивности вазопрессорной поддержки зависит от сопоставимого биологического воздействия. Однако норадреналин выпускается в виде различных солей или активных оснований, поэтому одинаковые числовые значения скорости инфузии могут соответствовать разной доставке активной молекулы, если конкретная формуляция не указана (1 мг/мл основания норадреналина соответствует примерно 2 мг/мл битартрата норадреналина), особенно

при использовании высоких доз [26]. Такая неоднородность может искажать прогнозирование смертности и приводить к ошибочной классификации рефрактерных состояний при применении дозовых порогов [27].

Таким образом, выражение интенсивности вазопрессорной поддержки в эквивалентах норадреналина повышает сопоставимость вазоактивной нагрузки, стандартизирует оценку тяжести состояния и облегчает использование пороговых значений интенсивности в различных клинических условиях [26,28]. Однако у постели больного практический подход проще: важно учитывать неоднородность формуляций и способов представления доз, а также отслеживать динамику потребности в вазопрессорах с течением времени, а не заниматься точным пересчётом единиц у конкретного пациента. Кроме того, общая доза не отражает эффекты, связанные с конкретными механизмами действия различных вазопрессоров в рамках мультимодальной стратегии.

Определение места переоценки в рамках фазы оптимизации

Клинически эта структурированная переоценка относится к фазе оптимизации структуры ROSE (реанимация, оптимизация, стабилизация и эвакуация), после первоначальной реанимации и до спасительных вмешательств [29] (**Рисунок 3**).

Контроль источника инфекции, адекватность антимикробной терапии, волемический статус и сердечная функция, как правило, являются частью текущей оценки при септическом шоке; данная структура делает эту переоценку более явной и систематической у пациентов с сохраняющейся гипоперфузией, несмотря на эскалацию потребности в вазопрессорах (**Риунок. 2**). В рамках этой траектории, кажущейся рефрактерности, установленный рефрактерный септический шок представляет собой подгруппу пациентов, а не всю популяцию. В современных реанимационных исследованиях гемодинамическая оптимизация обычно проводится с помощью серийной переоценки и протоколизированных вмешательств после первоначальной попытки реанимации [9,14]. Вместо того чтобы определяться фиксированным временным окном, фаза оптимизации должна направляться доминирующим фактором синдрома, выполнимостью и сроками контроля источника инфекции, а также продолжительностью шока до переоценки, что само по себе может влиять на обратимость каждого фактора. Поэтому она лучше характеризуется структурированной, повторной переоценкой, чем заранее определённым интервалом.



Рисунок 3. Вложенная траектория от септического шока до рефрактерного септического шока

После первоначальной попытки реанимации пациенты со стойкой тканевой гипоперфузией и растущей потребностью в вазопрессорах вступают в раннюю кажущуюся рефрактерную траекторию, представляющую собой вложенную подгруппу септического шока. Это соответствует фазе оптимизации системы ROSE (после фазы реанимации и перед спасательной терапией), во время которой потенциально обратимые факторы, которые могут поддерживать гипоперфузию и/или усиление вазопрессорной активности, систематически переоцениваются и оптимизируются, где это возможно. Рефрактерный септический шок представляет собой самую внутреннюю вложенную подгруппу: шок, который сохраняется, несмотря на эту структурированную переоценку, независимо от того, отсутствуют ли обратимые факторы, оптимизированы ли они, или не могут быть скорректированы у этого пациента.

Создано с помощью BioRender.com

II. СТРУКТУРИРОВАННАЯ ПЕРЕОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОБРАТИМЫХ ФАКТОРОВ

Структурированная переоценка обратимых факторов представляет собой прагматичную концептуальную основу для подгруппы, кажущейся рефрактерности, у которой сохраняется тканевая гипоперфузия и/или эскалация потребности в вазопрессорах после первоначальной реанимации. Вместо того чтобы маркировать рефрактерность в один момент времени или следовать фиксированной последовательности, она побуждает к гипотез-ориентированной, параллельной оценке областей, которые могут поддерживать кажущуюся рефрактерность: волемического статуса, эндокринных и метаболических факторов вазоплегии, седативной нагрузки и сердечных механизмов (сердечной функции, вентрикуло-артериального сопряжения и динамической обструкции выводного тракта левого желудочка), при этом антимикробная терапия и контроль источника инфекции оцениваются как основополагающая основа у каждого пациента (**Рисунок 2**). Когда переоценка выявляет потенциально значимый и модифицируемый фактор, последующие изменения перфузии и потребности в вазопрессорах могут помочь определить, поддерживал ли этот фактор траекторию кажущейся рефрактерности. Во всех этих областях неадекватное использование или взаимодействие терапевтических вмешательств (седация, вазопрессоры, инфузия и настройки вентиляции) могут усиливать гемодинамические нарушения. Таким образом, данная структура обеспечивает основу для интерпретации и оптимизации у постели больного, не подразумевая фиксированную последовательность лечения и не определяя рефрактерность методом исключения.

Фундаментальная основа: антимикробная терапия и контроль источника инфекции

Задержка с назначением адекватных антибиотиков и контролем источника инфекции последовательно ассоциируется с более высокой смертностью [30–33]; если источник инфекции остаётся неконтролируемым или антимикробная терапия неадекватна, воспалительно-вазоплегический драйв может сохраняться, несмотря на оптимизацию инфузионной и вазопрессорной терапии.

В когортах, требующих высоких доз вазопрессоров, ведущими источниками являются пневмония и внутрибрюшная инфекция, при этом примерно в четверти случаев источник не идентифицируется [34]; не идентифицированный источник сам по себе несёт более высокий риск смертности [35,36]. Респираторный и абдоминальный источники также ассоциируются с более высокой смертностью при высоких дозах норадреналина [37], что делает тяжёлую пневмонию и абдоминальный сепсис основными инфекционными путями в рефрактерные траектории. Поскольку окончательные микробиологические результаты часто недоступны на ранних стадиях, важным является наилучшая достижимая эмпирическая адекватность (соответствующий спектр, дозирование и достижение фармакокинетических/фармакодинамических целей для предполагаемого микроорганизма и локальных паттернов резистент-

ности) и статус контроля источника инфекции (достигнут, запланирован или невозможен). Они должны быть документированы у каждого пациента, не становясь жёстким условием, которое исключало бы пациентов, у которых контроль источника невозможен (**Рисунок 2**, основополагающий субстрат).

Волемический статус: ответ, переносимость и эффективность

Ответ

Неспособность выявить сохраняющуюся зависимость от преднагрузки может привести к преждевременной эскалации вазопрессоров и ошибочной классификации рефрактерности. По мере прогрессирования реанимации ответ на инфузионную нагрузку снижается, а потребность в вазопрессорах возрастает. При зависящем от преднагрузки септическом шоке эскалация норадреналина увеличивала показатели сердечной преднагрузки и одновременно снижала зависимость от преднагрузки, о чём свидетельствует менее выраженное повышение сердечного индекса во время второго пассивного подъёма ног, что позволяет предположить, что норадреналин мобилизовал некоторый резерв сердечной преднагрузки. Это снижение рекрутмента ударного объёма при пассивном подъёме ног также отражалось на последующем введении жидкости, при котором у нескольких пациентов не увеличивался сердечный выброс, несмотря на то, что они были зависимы от преднагрузки при более низких дозах вазопрессоров. Эти данные позволяют предположить, что только у меньшинства пациентов сохраняется значимый рекрутируемый резерв преднагрузки после увеличения потребности в вазопрессорах.

Переносимость

Инфузионная нагрузка должна также учитывать переносимость жидкости: после того как венозная ёмкость исчерпана, дальнейшее увеличение объёма повышает венозное давление, а не поток, снижая перфузионное давление органов и способствуя отёку тканей, увеличивая расстояние диффузии между капиллярами и клетками. Это согласуется с ассоциацией между положительным водным балансом и более высокой частотой органной недостаточности и смертности при сепсисе. Признаки застоя распространены и могут сосуществовать с ответом на нагрузку — это застойный, но отвечающий профиль у пациентов, которые, тем не менее, являются непереносимыми к жидкости; при стандартной нагрузке жидкостью застой прогрессирует в основном у не ответивших на инфузию, тогда как внесосудистая вода лёгких может увеличиваться даже у ответивших на инфузионную нагрузку при остром респираторном дистресс-синдроме. Таким образом, одного ответа на инфузионную нагрузку недостаточно для выбора тактики введения жидкости, и переносимость может выявить пациентов, которым дальнейшее введение жидкости принесёт скорее вред, чем пользу. Состав инфузионных растворов также имеет значение; растворы, богатые

хлоридами, могут поддерживать метаболический ацидоз и вазоплегию, что подтверждает предпочтение сбалансированных кристаллоидов при необходимости продолжения инфузионной терапии.

Эффективность

Эффективность отражает, приводит ли инфузионный болюс к клинически значимому, устойчивому увеличению потока, который улучшает тканевую перфузию. При позднем септическом шоке вазодилатация, капиллярная утечка и сниженный венозный тонус способствуют быстрому перераспределению кристаллоидов, что делает эффекты инфузии часто небольшими и кратковременными. Среди ответивших на инфузионную нагрузку устойчивое увеличение ударного объёма встречается нечасто, и большинство из них быстро исчезает, а после фиксированного болюса 4 мл/кг пик потока достигается ближе к концу инфузии и в значительной степени исчезает в течение примерно 5 минут. Даже при пассивном подъёме ног только у части пациентов сохраняется повышение сердечного индекса; изменения кожного кровотока, вызванные пассивным подъёмом ног, могут прогнозировать реакцию микрососудистой перфузии на введение жидкости, что подтверждает использование пассивного подъёма ног в сочетании с измерениями перфузии в качестве прагматического теста эффективности инфузионной терапии. Введение жидкости на поздней стадии септического шока лучше интерпретировать через комбинированную оценку ответа, переносимости и эффективности, что формирует обоснованный и более безопасный патофизиологический подход к реанимации.

Эндокринные, метаболические и ятрогенные факторы, способствующие вазоплегии

Эндокринные, метаболические и ятрогенные факторы могут поддерживать вазоплегию и кажущуюся резистентность к вазопрессорам. Они были отобраны как часто встречающиеся, механистически связанные с реактивностью на вазопрессоры и по крайней мере частично модифицируемые у постели больного; этот перечень является иллюстративным, а не исчерпывающим, и они представляют собой факторы, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике персистирующего шока, а не коррекции, необходимые до того, как рефрактерность может быть распознана (**Рисунок 2**).

Кортикостероиды

Недостаточность кортикостероидов, связанная с критическим состоянием, может способствовать септической вазоплегии за счёт снижения сосудистой реактивности на катехоламины и усиления опосредованной оксидом азота вазодилатации [55–58]; кортикостероиды улучшают сосудистую реактивность через сигнальные пути, опо-

средованные катехоламинами, подавление NF-κB, а также через геномные и негеномные механизмы [59–61]. Клинически это проявляется снижением потребности в вазопрессорах, при этом мета-анализ показывает более быстрое разрешение шока и небольшое преимущество в выживаемости при септическом шоке [62]. Эффект, по-видимому, зависит от тяжести и фенотипа: исследование ADRENAL показало сокращение продолжительности шока без преимущества в смертности [63], тогда как более нестабильная когорта APROCCHSS показала снижение 90-дневной смертности при применении гидрокортизона с флудрокортизоном [64] с подтверждающими сигналами при септическом шоке вследствие тяжелой пневмонии [65]. Пост-хок анализы исследования VASST предполагают потенциальное взаимодействие вазопрессина и кортикостероидов с более низкой смертностью [66]. Соответственно, стресс-дозы кортикостероидов являются разумными после того, как установлена потребность в вазопрессорах, практически при эквиваленте дозы норадреналина ≥0,25 мкг/кг/мин [67].

Вазопрессин

Эндогенный вазопрессин может падать до неадекватно низких уровней, несмотря на сохраняющуюся гипотензию, что соответствует относительному дефициту [68–71]. В рандомизированных исследованиях вазопрессин (добавленный к норадреналину или в качестве терапии первой линии ± гидрокортизон) не улучшал смертность или почечный исход, но последовательно снижал потребность в норадреналине, с исследовательскими сигналами пользы в подгруппах [72,73]; мета-анализ индивидуальных данных пациентов подтвердил отсутствие преимущества в смертности, при этом подтвердив катехоламин-сберегающий эффект [74]. Поэтому рекомендации предлагают добавлять вазопрессин, а не продолжать эскалацию норадреналина [67]. Наблюдательные сигналы о вреде при инициации вазопрессина на очень высоких дозах норадреналина, вероятно, отражают смешивающий эффект тяжести состояния и применение на поздних стадиях [75–77], тогда как более ранняя инициация при более низких дозах норадреналина ассоциировалась с более низкой внутрибольничной смертностью [78], что подтверждает более ранние мультимодальные вазопрессорные стратегии.

Тяжёлая ацидемия

Тяжёлая метаболическая ацидемия при распространённом септическом шоке ассоциируется с худшими исходами [79], и артериальный pH ≤7,20 встречается примерно у 5–7% пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, с высокой смертностью [80]. Ацидемия нарушает α-адренергическую вазоконстрикцию и β-адренергическую инотропию, способствуя резистентности к катехоламинам [81–83]; при септическом шоке более низкий артериальный pH на момент инициации

вазопрессина предсказывает более слабый гемодинамический ответ и более высокую последующую потребность в катехоламинах [84]. У критически больных пациентов с pH ≤7,20 бикарбонат не улучшал общие исходы, но в заранее определённой подгруппе с более тяжёлым острым почечным повреждением наблюдалось улучшение 28-дневной выживаемости [85], а исследование, ограниченное пациентами с pH ≤7,20 и ОПП по классификации KDIGO 2–3, не выявило преимущества в смертности, но показало меньшее применение заместительной почечной терапии [86]. Клинически значимая ацидемия, особенно в сочетании с умеренным или тяжёлым острым почечным повреждением, должна оцениваться и оптимизироваться как потенциально обратимый фактор.

Седация

Седация может ухудшать гемодинамику при шоке за счёт снижения венозного возврата, сократимости миокарда и сосудистого тонуса, увеличивая зависимость от преднагрузки и кажущуюся потребность в вазопрессорах. Экспериментальные модели сепсиса подтверждают прямое отрицательное инотропное действие распространённых седативных препаратов [87] и усиление зависимости от преднагрузки за счёт снижения венозного тонуса [88]. При септическом шоке пропофол увеличивает зависимость от преднагрузки, что согласуется с нарушением венозного тонуса и снижением эффективного циркулирующего объёма [89]. Ранняя глубокая седация последовательно ассоциируется с задержкой отлучения от ИВЛ и более высокой смертностью [90,91], тогда как более лёгкая седация ассоциируется с меньшей потребностью в вазопрессорах [92], при этом потребности различаются в зависимости от используемых препаратов даже при одинаковой глубине седации [93]. Обсервационные и пилотные рандомизированные данные показывают, что избегание длительной глубокой седации или выбор альтернативных анальгетических адъювантов могут снизить потребность в норадреналине [94,95], что подтверждает необходимость активной переоценки и минимизации седативной нагрузки для избегания необоснованной эскалации вазопрессоров.

Сердечная функция, вентрикуло-артериальное сопряжение и динамическая обструкция выводного тракта левого желудочка

Вышеупомянутые сигналы тревоги, особенно эскалация вазопрессоров, должны вызывать структурированную переоценку сердечной функции и соответствия постнагрузки и сократимости, поскольку развивающаяся миокардиальная дисфункция, несоответствие постнагрузки или динамическая обструкция выводного тракта могут поддерживать макрогемодинамические нарушения и нарушения тканевой перфузии (**Рисунок 2**).

Сердечная функция

Септический шок может вызывать потенциально обратимую депрессию миокарда, при этом сохранённый коронарный кровоток указывает на первичный миокардиальный процесс, а не на ишемию, обусловленную потребностью [96]; предполагаемые механизмы включают циркулирующие депрессорные факторы, нарушение бета-адренергической передачи и метаболизма кальция, митохондриальную дисфункцию и сигнальные пути врождённого иммунитета [97–101]. Сепсис-индуцированная миокардиальная дисфункция часто имеет временную зависимость: ранние исследования описывали восстановление сниженной систолической функции примерно в течение одной недели [96], а эхокардиографические серии показывают, что систолическое нарушение выявляется рано (в первые 24–72 часа) и может улучшаться в период выздоровления [102]. Сепсис-индуцированная миокардиальная дисфункция встречается часто и гетерогенно, охватывая систолическую/диастолическую дисфункцию левого желудочка, гипердинамические профили и изолированную дисфункцию правого желудочка: в проспективной когорте примерно у двух третей пациентов наблюдалась некоторая сердечная дисфункция с перекрывающимися фенотипами [103], а кластерный анализ связал систолическую дисфункцию левого желудочка и недостаточность правого желудочка с наиболее высокой смертностью [104]. Дисфункция правого желудочка становится всё более актуальной при высокой интенсивности вазопрессорной поддержки, при этом когортные исследования связывают недостаточность правого желудочка с большей потребностью в вазопрессорах, более тяжёлой органной недостаточностью и более высокой смертностью [105–109], что подтверждает необходимость систематической оценки функции правого желудочка даже при сохранённой функции левого желудочка.

Вентрикуло-артериальное сопряжение

Вентрикуло-артериальное сопряжение описывает, как сократительная способность желудочков соответствует артериальной постнагрузке, выражаясь как отношение эффективной артериальной эластичности к конечно-систолической эластичности левого желудочка [110]. Это отношение может быть оценено у постели больного и характеризует эффективность сопряжения, при этом значения, близкие к единице, отражают оптимальное сопряжение [110–113]. При септическом шоке разобщение встречается часто и помогает объяснить гетерогенные ответы на норадреналин, при этом ударный объём увеличивается только у части пациентов, что частично объясняется исходным вентрикуло-артериальным сопряжением, нагрузкой и сердечным резервом [40,114,115]. Исходное вентрикуло-артериальное сопряжение может предсказывать, увеличивает ли эскалация норадреналина ударный объём или в основном давление, поэтому эскалация вазопрессоров может быть эффективной с точки зрения сопряжения (давление и поток улучшаются) или отражать несоответствие постнагрузки (давление растёт, а ударный объём и перфузия ухудшаются) [116]. Это подтверждает динамическую вазопрессорную стратегию; хотя ранний септический шок

может требовать высоких доз, сохранение той же интенсивности вазоконстрикции по мере восстановления сосудистого тонуса и увеличения эффективной артериальной эластичности может непропорционально увеличивать постнагрузку и способствовать разобщению у пациентов с сепсис-индуцированной миокардиальной дисфункцией или нарушенным сердечным резервом [113,114].

Динамическая обструкция выводного тракта левого желудочка

Динамическая обструкция выводного тракта левого желудочка является недостаточно распознаваемым фактором нестабильности при септическом шоке, обусловленным низкой преднагрузкой, сниженной постнагрузкой и гиперконтрактильностью, что приводит к систолическому движению передней створки митрального клапана и внутрижелудочковому градиенту с парадоксальным снижением ударного объёма и сердечного выброса, несмотря на сохранённую фракцию выброса, что потенциально может поддерживать рефрактерность [117,118]. В проспективной когорте пациентов с септическим шоком, которым проводилась ранняя эхокардиография, динамическая обструкция выводного тракта левого желудочка встречалась у 22% и ассоциировалась с более высокой 28-дневной смертностью [119]. Высокий адренергический драйв с низкой преднагрузкой/постнагрузкой, вероятно, способствует динамической обструкции выводного тракта левого желудочка, а высокие дозы катехоламинов могут выявлять или усугублять обструкцию при предрасположенной геометрии желудочков [117,118]. Лечение должно быть физиологически и эхокардиографически-ориентированным: оптимизация преднагрузки часто улучшает ударный объём и уменьшает градиенты [119], тогда как бета-агонисты, такие как добутамин, могут ухудшать динамическую обструкцию выводного тракта левого желудочка и должны быть минимизированы. Патофизиологически обосновано использование короткодействующих бета-блокаторов, но это не было валидировано в сепсис-специфических исследованиях и поэтому должно применяться только у тщательно отобранных пациентов под тщательным наблюдением [120]. Увеличение системного сосудистого сопротивления также может уменьшать градиенты, и адъювантные вазопрессоры, снижающие общую бета-адренергическую стимуляцию (например, вазопрессин и фенилэфрин), могут быть клинически рациональны [117,118].

Сердечная дисфункция должна рассматриваться как дифференциальный диагноз, а не как единая сущность, с оценкой того, поддерживают ли сепсис-индуцированная миокардиальная дисфункция, разобщение вентрикуло-артериального сопряжения/несоответствие постнагрузки и/или динамическая обструкция выводного тракта левого желудочка гипоперфузию и способствуют ли рефрактерной траектории; также следует учитывать сопутствующую декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность или острое сердечное заболевание (например, острую

клапанную патологию, миокардит, стресс-кардиомиопатию) [121]. Поскольку септическая гемодинамика изменяется, терапия должна динамически переоцениваться, чтобы избежать ятрогенного избытка постнагрузки, сохранить сопряжение и поддержать перфузию.

III. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕСТА ДАННОЙ СТРУКТУРЫ В РАМКАХ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РЕФРАКТЕРНОМ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Недавно опубликованный Дельфийский консенсус SCCM/ESICM предоставляет первые структурированные, многонациональные, разработанные экспертами критерии рефрактерного септического шока [3]. Его цель — прежде всего дефинитивная: охарактеризовать клинический синдром, используя сохраняющуюся гипоперфузию, интенсивность вазопрессорной поддержки, отсутствие ответа на инфузионную нагрузку, исключение альтернативных причин шока и продолжительность шока. Данная структура не изменяет эти критерии. Вместо этого она обращается к предшествующему прикроватному процессу, делая явным, какие потенциально обратимые факторы могут быть переоценены у пациентов с траекторией, кажущейся рефрактерности, тем самым помогая клиницистам интерпретировать сохраняющееся клиническое ухудшение в его более широком физиологическом и терапевтическом контексте. В этом смысле она служит важным дополнением к консенсусу, стремясь констатировать сохраняющийся шок до того, как будет определена рефрактерность.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Данная структура имеет несколько ограничений. Во-первых, это предложение не прошло проспективной валидации. Во-вторых, некоторые области требуют лабораторного тестирования и прикроватного ультразвукового исследования, что может ограничивать внедрение в условиях ограниченных ресурсов; в таких условиях структура может потребовать опоры на более простые клинические и биохимические суррогатные маркеры, включая оценку периферической перфузии, базовую биохимию и целенаправленное ультразвуковое исследование, где оно доступно. В-третьих, структура предназначена для поддержки клинического суждения, а не для определения жёсткой диагностической последовательности. Сохраняющаяся гипоперфузия или эскалация потребности в вазопрессорах должны служить сигналом к структурированной переоценке, но интерпретация этих сигналов зависит от клинической траектории пациента, предшествующей продолжительности шока и ответа на оптимизацию. Цель заключается не в задержке распознавания рефрактерного септического шока, а в избегании преждевременного определения рефрактерности, когда потенциально обратимые факторы остаются нераспознанными или недостаточно скоррек-

тированными. Наконец, структура предназначена для ранней траектории, кажущейся рефрактерности после первоначальной реанимации, а не для позднего, затяжного шока.

ВЫВОДЫ

Структурированная структура оптимизации может помочь избежать преждевременной маркировки частично пролеченного септического шока как рефрактерного, сосредоточивая прикроватную переоценку на потенциально обратимых факторах, способствующих сохраняющейся гипоперфузии и эскалации потребности в вазопрессорах. На ранних траекториях кажущейся рефрактерности эта переоценка может включать адекватность антимикробной терапии и контроль источника инфекции как основополагающий субстрат, наряду с параллельной оценкой ответа на инфузионную нагрузку, переносимости и эффективности; эндокринных, метаболических и ятрогенных факторов, способствующих вазоплегии; а также сердечных механизмов, включая функцию желудочков, вентрикуло-артериальное сопряжение и динамическую обструкцию выводного тракта левого желудочка. Относительная значимость и обратимость этих факторов, вероятно, будут варьировать в зависимости от времени нахождения в шоке, что поддерживает динамический и индивидуализированный подход к оптимизации. Будущие исследования должны определить распространённость, обратимость и прогностическое влияние каждого компонента, а также оценить, изменяет ли их систематическая оптимизация траекторию в сторону установленного рефрактерного септического шока.

БИБЛИОГРАФИЯ ДОСТУПНА В ОРИГИНАЛЬНОЙ АНГЛОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ДАННОЙ СТАТЬИ ПО АДРЕСУ:

Melo et al. *Critical Care (2026)* 30:378
https://doi.org/10.1186/s13054-026-06197-1