



Рефрактерный септический шок (часть 1)

Л. Л. ПЛОТКИН

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, РФ

Челябинская областная клиническая больница г. Челябинск, РФ

РЕЗЮМЕ

Рефрактерный септический шок развивается у 6–7% пациентов с сепсисом с краткосрочным показателем летальности более 50%. Существует объективная потребность в оценке эффективности применяемых в этом случае методов интенсивной терапии.

Цель обзора: анализ данных литературы, посвященных интенсивной терапии рефрактерного септического шока.

Результаты. Проведен анализ 56 исследований, опубликованных в период с 1 января 1990 г. по 1 сентября 2020 г., в которых отражена эффективность некоторых методов, применяемых при рефрактерном септическом шоке (лечение основного заболевания, жидкостный болюс, применение норадреналина, адьювантной терапии, коррекции метаболического ацидоза). Оценка эффективности других подходов, также имеющих место при лечении этого осложнения, будет отражена во второй части этой статьи.

Ключевые слова: рефрактерный шок, интенсивная терапия

Для цитирования: Плоткин Л. Л. Рефрактерный септический шок (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 77-83. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-77-83

Refractory septic shock (Part 1)

L. L. PLOTKIN

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

Refractory septic shock develops in 6–7% of sepsis patients with short-term lethality rate of more than 50%. It is necessary to assess the effectiveness of intensive therapy methods used in this case.

The objective of the review: to analyze publications on the intensive care of refractory septic shock.

Results. 56 studies published in the period from January 1, 1990 to September 1, 2020 were analysed, they reflect the effectiveness of some methods used for management of refractory septic shock (treatment of the underlying disease, liquid bolus, the use of norepinephrine, adjuvant therapy, management of metabolic acidosis). The second part of this article will reflect the evaluation of the effectiveness of other approaches to the treatment of this complication.

Key words: refractory shock, intensive therapy

For citations: Plotkin L.L. Refractory septic shock (part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 2, P. 77-83. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-77-83

Для корреспонденции:
Плоткин Леонард Львович
E-mail: plotcin@yandex.ru

Correspondence:
Leonard L. Plotkin
Email: plotcin@yandex.ru

Согласно мнению М. Сесconi et al. (2014), шок – это в первую очередь нарушение утилизации кислорода и лишь в некоторых случаях нарушение его доставки [6]. Однако интенсивная терапия шока все же складывается из стремления улучшить как потребление кислорода, так и доставку. Оптимизация потребления кислорода включает терапию нарушений микроциркуляции: нормализацию микрососудистого давления (нагрузка жидкостью), микроциркуляторного рекрутмента (применение вазодилаторов и ингибиторов вазоконстрикции), улучшение реологии крови (антикоагулянтов). С целью нормализации митохондриальной функции проводят терапию, направленную на уменьшение тканевого отека (диуретики), детоксикацию (гемодиализация), защиту гликокаликса от повреждения (антитромбин III, гидрокортизон).

Оптимизация доставки кислорода включает тактику улучшения оксигенации (респираторная поддержка), увеличение уровня гемоглобина (трансфузия эритроцитарной массы), а также коррекцию показателей гемодинамики: улучшение

сократительной функции миокарда (инотропы), преднагрузки (инфузионная нагрузка или удаление избытка жидкости) и, наконец, постнагрузки (вазопрессоры, баллонная контрпульсация). Однако у 6–7% пациентов, находящихся в критическом состоянии, диагностируется рефрактерный шок с показателем краткосрочной летальности более 50% [9].

Рефрактерный шок – шок, не отвечающий на терапию вазопрессорами (потребность в норадреналине более $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$). Указанная доза не является универсальной и взята как доза «тревоги» (в случае эскалации доз норадреналина следует применять более агрессивную тактику), требующая применения других вазопрессоров (адреналин, вазопрессин) и методов адьювантной терапии. Отсутствии согласительного консенсуса по определению и интенсивной терапии рефрактерного шока привело большинство исследователей к использованию норадреналина в дозе $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ как «точки отсечения». Видимо, это связано с тем, что в этой дозе начинают доминировать побочные эф-

фекты норадреналина. Более того, высокие дозы вазопрессоров являются независимым фактором летального исхода. Как показали в своем исследовании S. M. Brown et al. (2013), возрастание дозы норадреналина до $1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ приводит к увеличению показателя летальности до 90% [5].

Частота септического шока, по данным, опубликованным Jean-Louis Vincent et al. (2019), составила 10,4% (95%-ный ДИ 5,9–16,1%). Летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) достигала 37,3% (95%-ный ДИ 31,5–43,5%), госпитальная летальность – 39,0% (95%-ный ДИ 34,4–43,9%) и 28–30-дневная смертность – 36,7% (95%-ный ДИ 32,8–40,8%). Однако авторы отметили значительную неоднородность между данными различных исследований [24].

Цель исследования: анализ данных литературы, посвященных интенсивной терапии рефрактерного септического шока.

Материалы и методы

Поиск литературы проведен в базе данных систем MEDLINE, Embase, Кокрановской библиотеки и ограничен опубликованными статьями с 1 января 1990 г. по 1 сентября 2020 г. Критериями выбора были наблюдательные исследования у пациентов старше 18 лет с сепсисом, если в них представлены данные о частоте или смертности от рефрактерного септического шока, а также объеме и эффективности интенсивной терапии. Для оценки частоты указанных событий исследования должны были быть с числом пациентов более 100, а для оценки смертности – с числом пациентов более 15. Тезисы докладов, обзоры, систематические обзоры и исследования, индексируемые в виде тематических отчетов, редакционных статей и писем, исключены.

За диагностические критерии септического шока (SEPSIS 3) приняты: артериальная гипотензия, потребность в применении вазопрессоров, увеличение уровня лактата артериальной крови более 2 ммоль/л [20].

Результаты и обсуждение

Интенсивная терапия рефрактерного шока начинается задолго до его проявлений, другими словами, в идеале она должна носить профилактический характер (рис.) [9]. Клинические конечные точки для гемодинамической поддержки включают поддержание среднего артериального давления ($\text{АД}_{\text{ср}}$) более 65 мм рт. ст. у молодых больных и до $80\text{--}90 \text{ мм рт. ст.}$ у пациентов с гипертонической болезнью. Кроме того, надо стремиться к субнормальному уровню сердечного выброса, необходимы адекватный диурез, положительный клиренс лактата, насыщение кислородом центральной/смешанной венозной крови не менее 70% [2].

Определение и лечение основной причины. Важнейшей задачей интенсивной терапии рефрак-

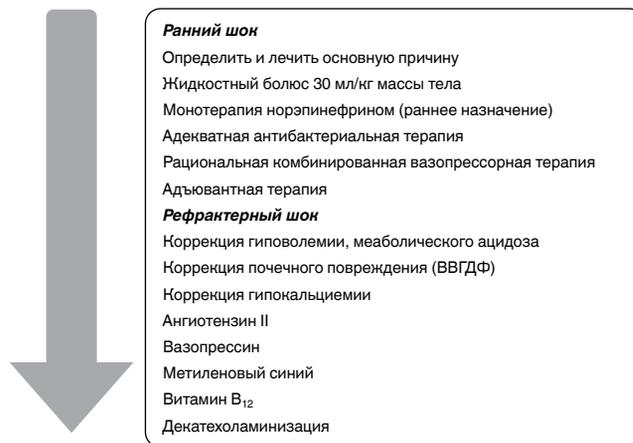


Рис. Интенсивная терапия рефрактерного септического шока. Адаптировано по T. G. Shin, Y.-J. Kim, S. M. Ryoo et al. (2019) [19]

Fig. Intensive care of refractory septic shock. Adapted from T.G. Shin, Y.J. Kim, S.M. Ryoo et al. (2019) [19]

терного септического шока является установление причины возникновения сепсиса, идентификация возбудителя в крови, раневой поверхности, в моче, трахеальном аспирате. Не менее важной задачей является раннее хирургическое лечение сепсиса, которое должно при шоке быть минимальным и проводиться по принципу "Damage control" [20].

Жидкостный болюс 30 мл/кг массы тела. Инфузионная терапия является почти универсальной практикой у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Несмотря на имеющиеся доказательства гетерогенного ответа пациента на введение жидкости [12], эта практика сохраняется. Для того чтобы получить временные тренды при назначении болюса жидкости, S. Bihari et al. (2020) изучили базы данных трех крупных многоцентровых исследований. Доступ к данным осуществлялся через The George Institute for Global Health Australia. Авторами извлечены соответствующие демографические данные, исходные параметры гемодинамики и показания для назначения болюса жидкости. Различия во времени в непрерывных результатах сравнивали с использованием ANOVA, а различия во вторичных результатах – с помощью метода логистической регрессии. Данные получены из исследований SAFE (6 851 пациент), SAFE TRIPS (1 684 пациента), Fluid TRIPS (1 456 пациентов). Пациенты были старше по возрасту в более поздних исследованиях [58,5 (SD = 18,9) против 60,9 (17,3) против 61,5 (17,5) года соответственно; ANOVA $p < 0,01$], в то время как тяжесть состояния (APACHE II) была наименьшей в исследовании SAFE TRIPS [18,8 (8,0) против 16,2 (8,6) против 18,8 (9,1); $p < 0,01$]. Базовые показатели $\text{АД}_{\text{ср}}$ постепенно снижались [78,0 (16,4) против 75,3 (17,4) против 73,9 (18,0), ANOVA $p < 0,001$], а центральное венозное давление (ЦВД) с течением времени немного увеличилось [8,6 (4,7) против 9,6 (5,3) против 9,4 (5,3), ANOVA $p < 0,001$]. Наиболее частой причиной назначения болюса жидкости во всех трех базах

данных послужило низкое артериальное давление (67,9% против 63,7% против 71,8% соответственно).

Согласно данным этого исследования, наблюдается постоянное снижение использования таких показателей, как высокая частота сердечных сокращений и низкое ЦВД ($p < 0,001$), темп диуреза и продолжительность времени заполнения капилляров ($p < 0,001$). Результаты этого анализа аналогичны результатам недавнего исследования. У пациентов с септическим шоком низкое артериальное давление было также наиболее частым показанием к назначению болюса жидкости, хотя значимая реакция артериального давления на него фиксировалась нечасто и зачастую была минимальной и плохо поддерживаемой [4]. Применение в качестве индикатора эффективности жидкостного болюса такого показателя, как снижение темпа диуреза, значительно уменьшилось по сравнению с 2003 г., что практически может служить доказательством связи возрастающего положительного баланса жидкости с ухудшением функции почек. Снижение использования данного показателя, как ЦВД, поддерживается данными исследования ARISE. В нем показано, что ЦВД не имело значимой связи с введением объема жидкости или изменением АД_{ср} у пациентов с септическим шоком, но высокий уровень ЦВД при этом оставался независимым фактором риска развития острого повреждения почек и летальности. Проведенный анализ показывает, что низкое артериальное давление остается наиболее распространенной причиной для назначения болюса жидкости в течение того периода времени, который представлен в исследовании. Однако решение о применении болюса жидкости (в том числе об объеме и скорости введения) является индивидуальным. Необходима оценка сердечного выброса и давления наполнения (часто оценивается с помощью ЦВД). Если на введение жидкости повышается сердечный выброс у больного с низкими цифрами ЦВД – это наиболее благоприятный эффект (больной расценивается как респондер). Но возможен и другой сценарий – резкое увеличение ЦВД и сомнительный прирост сердечного выброса. Более того, возникает угроза развития отеков, которая требует отмены введения жидкости. Таким образом, применение жидкостного болюса требует индивидуального подхода при строго контролируемых условиях с оценкой состояния пациента, его гемодинамического ответа.

Монотерапия норэпинефрином (раннее назначение). Ретроспективное когортное исследование, проведенное с января 2011 по декабрь 2012 г. в двух ОРИТ Китая, в котором участвовало 213 пациентов с септическим шоком, показало, что каждый час отсрочки назначения норадреналина в течение первых 6 ч от момента госпитализации увеличивает показатель летальности на 5,8% [1]. Аналогичные данные получили в своей публикации V. Beck et al. (2014) [2]. Более того, авторы отметили достоверный рост оценки по шкале SOFA в зависимости от времени начала вазопрессорной

поддержки. Результаты двух исследований поставили под сомнение клиническую пользу жидкостного болюса у пациентов с сепсисом и гипотонией [11, 17]. В соответствии с этим последние экспериментальные и клинические публикации показали, что введение жидкости, предшествующее началу вазопрессорной поддержки, связано с более высоким уровнем лактата и парадоксальным увеличением потребности в вазопрессорах в сравнении с немедленным началом вазопрессорной терапии, без предварительного введения жидкости [5]. Оптимальные сроки начала введения вазопрессоров при септическом шоке широко не изучались, так как предполагается, что жидкость необходимо вводить заранее. G. A. Ospina-Tascón et al. (2020) стремились оценить, может ли очень раннее начало применения вазопрессоров, даже без завершения начальной загрузки жидкостью, повлиять на клинические исходы при септическом шоке. Из 337 пациентов с сепсисом, нуждающихся в поддержке вазопрессорами в течение не менее 6 ч, первоначально проспективно отобраны в смешанном отделении интенсивной терапии на 90 коек в течение 24-месячного периода. Они были классифицированы на очень ранний старт вазопрессоров (VE-VP) и категорию отсроченного старта вазопрессора (D-VP) в зависимости от того, вводили ли норадреналин сразу или после нагрузки жидкостью. Соотношение пациентов с VE-VP ($n = 93$) было 1 : 1 соответственно с группой D-VP ($n = 93$). Все они не отличались по возрасту, источнику поступления (отделение неотложной помощи, палаты общего профиля, отделение интенсивной терапии), наличию хронических сопутствующих заболеваний, уровню лактата, частоте сердечных сокращений, систолическому и диастолическому давлению при старте вазопрессора. Риск скорректирован, была разработана модель пропорционального риска Кокса для оценки связи между VE-VP и смертностью на 28-й день. Наконец, был проведен анализ чувствительности, включая пациентов, которым требуется поддержка норадреналином ранее 6 ч от начала лечения. В результате пациенты, подвергшиеся VE-VP, получали значительно меньше жидкости при старте вазопрессора (0 [0–510] по сравнению с 1 500 [650–2 300] мл, $p < 0,001$), а в течение первых 8 ч интенсивной терапии (1 100 [500–1 900] против 2 600 [1 600–3 800] мл, $p < 0,001$) без значительного увеличения острой почечной дисфункции и/или требований к заместительной почечной терапии. VE-VPs связано со значительным снижением чистого баланса жидкости через 8 и 24 ч после начала терапии. VE-VPs также связан со значительным снижением риска смерти по сравнению с D-VP (ОШ 0,31; 95%-ный ДИ 0,17–0,57; $p < 0,001$) на 28-й день. Авторы пришли к выводу, что очень раннее начало поддержки вазопрессорами безопасно и может ограничить количество жидкости для терапии септического шока, а также обуславливает улучшение клинических результатов [15].

Рациональная комбинированная вазопрессорная терапия. D. Kasugai et al. (2019) применили адреналин в случае развития рефрактерного шока на введение норадреналина. Ответ считался положительным, если АД_{ср} увеличивалось на 10 мм рт. ст. или снижался уровень лактата артериальной крови через 3 ч от начала применения адреналина. В исследование включен 41 пациент: 24 (59%) респондера и 17 (41%) нереспондеров. Респондеры показали более высокую выживаемость от шока (92% против 18%; $p < 0,001$) и 28-дневную выживаемость (83% против 18%; $p < 0,001$). При многофакторном анализе время введения адреналина после госпитализации (ОШ = 0,48; 95%-ный ДИ 0,27–0,87; $p = 0,011$) и показатель SOFA (ОШ = 0,19; 95%-ный ДИ 0,04–0,88; $p = 0,034$) связаны с ответом на адреналин. Время введения адреналина также статистически значимо связано с выживанием при септическом шоке (ОШ = 0,42; $p = 0,005$) и 28-дневной выживаемостью (ОШ = 0,14; $p = 0,006$), в то время как оценка по SOFA не имела корреляции с выживаемостью. Используя обратную вероятность корректировки баллов склонности к лечению, введение адреналина через 24 ч после госпитализации связано с отрицательным результатом (ОШ = 0,07; 95%-ный ДИ 0,02–0,21; $p < 0,001$). Авторы предлагают раннее назначение адреналина в случае развития рефрактерного шока [2].

Современные рандомизированные исследования показали, что непрерывное внутривенное введение адреналина в качестве инотропного/вазопрессорного агента никак не связано с худшим исходом у пациентов, находящихся в критическом состоянии. В одном из метаанализов не обнаружено различий в летальности от всех причин при самом длительном наблюдении (197/579 (34,0%) в группе адреналина против 219/648 (33,8%) в контрольной группе; коэффициент риска = 0,95; 95%-ный ДИ 0,82–1,10; $p = 0,49$). Кроме того, не наблюдалось различий в необходимости проведения заместительной почечной терапии, частоте возникновения ишемии миокарда, частоте возникновения аритмий и продолжительности пребывания в ОРИТ [3].

Адьювантная терапия

А. Низкие дозы гидрокортизона. Глюкокортикоидная терапия при лечении шока остается спорным вопросом с противоречивыми доказательствами возможности снижения смертности. Глюкокортикоиды увеличивают сосудистую адренергическую активность и уменьшают опосредованно воспалительную вазодилатацию. У пациентов с шоком может развиваться относительная или функциональная недостаточность надпочечников, которая индуцирует рефрактерную вазодилатацию. Клинические исследования применения гидрокортизона у тяжелобольных пациентов показали, что его низкие дозы (200–300 мг/сут) могут уменьшить потребность в вазопрессорах и продолжительность вазопрессорной поддержки, независимо от уровня надпочечниковой дисфункции. Несмотря на чет-

кие доказательства, подтверждающие способность глюкокортикоидной терапии увеличивать АД_{ср}, эффект применения низких доз гидрокортизона на смертность остается неопределенным. У больных без шока эффект гидрокортизона не доказан. Оптимальные сроки начала применения гидрокортизона остаются неопределенными, но терапия гидрокортизоном должна рассматриваться для пациентов, нуждающихся в нескольких вазопрессорах или при эскалации доз вазопрессоров. Рекомендуемая дозировка гидрокортизона для пациентов с рефрактерным шоком составляет 100 мг каждые 8 ч или 50 мг каждые 6 ч [9].

Применение низких доз гидрокортизона рекомендовано Surviving Sepsis Campaign [16]. Кортикостероиды в качестве ингибиторов воспаления, коррекции недостаточности надпочечников и реверсии шока могут быть полезны и для дополнительной терапии рефрактерного септического шока. Исследование, в которое было включено 2 164 пациента с септическим шоком (155 в группе кортикостероидов, 2 009 в контрольной группе) продемонстрировало значительную разницу в показателях внутрибольничной смертности (17,6 и 25,0% соответственно; разница – 7,4%; 95%-ный ДИ -9,9...-5,0). Анализ показал, что применение низких доз кортикостероида связано со снижением внутрибольничной смертности (различия: -13,5%; 95%-ный ДИ -4,6...-2,3). В исследование были включены больные с рефрактерным шоком, который корригировали двумя вазопрессорами или вазопрессором и инотропным препаратом [22].

Б. Сочетанное применение гидрокортизона, аскорбиновой кислоты и тиамина (НАТ-терапия). В 2018 г. J. Li опубликовал метаанализ, посвященный применению аскорбиновой кислоты (АК) у пациентов с сепсисом [10]. В работе проведен анализ результатов трех публикаций, указывающих на благоприятное влияние АК на исходы и течение сепсиса. Объединенный анализ всех трех исследований выявил заметное сокращение показателя смертности в случае применения АК (ОШ = 0,17; 95%-ный ДИ 0,07–0,40; $p < 0,001$), при этом отмечено отсутствие существенной разнородности между приведенными исследованиями ($I^2 = 0$; $p = 0,40$ для Q Кокрана). Результаты исследований P. Marik et al. (2017) и M. H. Zabet et al. (2016) включены в метаанализ. Исследование A. A. Fowler et al. (2014) исключено, поскольку не соответствовало статистическим требованиям. Анализ показал снижение длительности госпитализации в ОРИТ, но статистическая значимость не была достигнута (стандартизованная средняя разница (SMD) = -0,30, 95%-ный ДИ -0,83...-0,23; $p = 0,27$). Неоднородность между этими двумя исследованиями не была значима ($I^2 = 42,3\%$; $p = 0,19$ для Q Кокрана).

Во всех приведенных исследованиях оценивалась продолжительность применения вазопрессоров. Объединенный анализ показал значительное сокращение продолжительности введения вазопрессора

в группе, где применялся витамин С (SMD = -1,57, 95%-ный ДИ -2,03...-1,11; $p < 0,001$). Неоднородность между этими двумя исследованиями не была значительной ($I^2 = 15,0\%$; $p = 0,28$ для Q Кокрана).

Очень интересное исследование опубликовано P. Marik et al. в журнале Chest (2017) [13]. Этой группой авторов проведено ретроспективное исследование у пациентов с сепсисом, которым в комплекс интенсивной терапии включена комбинация АК, тиамин и гидрокортизона (основная группа). В течение 7-месячного периода проведен анализ выживания этих больных, длительности применения вазопрессоров, длительности госпитализации в ОРИТ, потребности в заместительной почечной терапии, оценки по шкале SOFA (каждые 24 ч), динамики уровня прокальцитонина в сравнении с группой пациентов, получавших стандартную терапию. В каждую из групп включено по 47 пациентов, без различий в общих характеристиках и получавших базовую интенсивную терапию. В основной группе больных в качестве адьювантной терапии применяли АК в дозе 1,5 г каждые 6 ч (6 г/сут в течение 4 сут), гидрокортизон по 50 мг каждые 6 ч в течение 7 дней, а также тиамин по 200 мг каждые 12 ч в течение 4 сут. Витамин С применяли в виде инфузии в течение 30–60 мин, растворяя в 100 мл 5%-ного раствора декстрозы или изотонического раствора хлористого натрия. Тиамин растворяли в 50 мл вышеназванных растворов и вливали в течение 30 мин.

В результате исследования отмечено снижение госпитальной летальности в основной группе до 8,5% (4 из 47) по сравнению с 40,4% (19 из 47) в группе контроля ($p < 0,001$). Скорректированный шанс летальности у пациентов, получавших витамины, составил 0,13 (95%-ный ДИ 0,04–0,48; $p = 0,002$). Длительность госпитализации в ОРИТ в группах сравнения статистически значимо не отличалась и была соответственно равна 4 (3–5) и 4 (3–10) дням. Авторами получены статистически значимые данные об уменьшении времени применения вазопрессоров в основной группе до $18,3 \pm 9,8$ ч в сравнении с контрольной группой – $54,9 \pm 28,4$ ч ($p < 0,001$). Потребность в заместительной почечной терапии составила в основной группе 10% (3/31), а в контрольной – 33% (11/33). Статистически значимо изменялась и дельта значений шкалы SOFA в течение 72 ч от начала терапии ($4,8 \pm 2,4$ балла против $0,9 \pm 2,7$ балла), а также дельта уровня прокальцитонина ($86,4$ нг/мл против $33,9$ нг/мл). В обсуждении к этой статье отмечено, что ни у одного пациента в группе, где применяли адьювантную терапию витаминами С и V_1 в сочетании с гидрокортизоном, не отмечено развития полиорганной недостаточности, а четыре смерти в этой группе были связаны с основной патологией. Три недорогих препарата показали безопасность их применения и выраженный клинический эффект. Особенность этого исследования была в том, что, несмотря на довольно большое количество исследований по отдельному

применению витаминов С, V_1 и гидрокортизона, в нем эти препараты применялись в комбинации.

Еще один обзор из США, в котором доказывается эффективность применения комбинации АК, тиамин и гидрокортизона у пациентов с септическим шоком, опубликован A. Moskowitz et al. в 2018 г. [14]. В данной работе приводится биологическое обоснование применения комбинации этих препаратов, а также современная клиническая оценка их эффективности. Каждый компонент этой комбинации недавно оценен индивидуально у больных септическим шоком. Предварительное экспериментальное рандомизированное исследование установило, что у животных с септическим шоком и повышенной лактатной аттенуированной дисфункцией органа (особенно почек) потенциально высокий уровень смертности коррелировал с исходно низким уровнем тиамин.

A. M. E. Spoelstra-de Man et al. (2019) в своей публикации приводят результаты исследования CITRIS-ALI, которое показало снижение смертности на 16,5% в группе, где применяли АК, по сравнению с плацебо, а основная конечная точка дельта SOFA – оценка через 96 ч была отрицательной, что подтверждает перспективность адьювантных высоких доз для внутривенного введения витамина С у пациентов с септическим шоком [21].

Традиционная парадигма дисфункции органов при сепсисе основывается на снижении системного сосудистого сопротивления (вазоплегии), приводящем к уменьшенной перфузии органов и в конечном счете к снижению доставки кислорода. Однако многочисленные исследования показали, что дисфункция органа может произойти во время сепсиса и септического шока даже при отсутствии снижения перфузии. В частности, при гистопатологическом анализе органов после смерти от сепсиса часто не удается выявить ишемические повреждения органов. Речь идет о механизмах, объединенных термином «митохондриальная недостаточность».

В дополнение к исследованию P. Marik et al. (2017) в публикации из Кореи сравнивалось 53 пациента с тяжелой пневмонией, получивших терапию комбинацией АК, тиамин и гидрокортизона. В результате получено снижение показателя госпитальной летальности (ОШ = 0,15; 95%-ный ДИ 0,04–0,56) в сравнении с группой плацебо [7].

Эти два исследования были первыми, где изучалась комбинация витаминов и гормонов при тяжелой инфекции. Методология, ретроспективный анализ, малая выборка представляют значительные ограничения для глобальных выводов в отношении эффективности данной комбинации интенсивной терапии септического шока. На сегодняшний день комбинация тиамин, АК и кортикостероидов является перспективной, новой терапией в лечении сепсиса, но, к сожалению, несмотря на наличие патофизиологического обоснования, нет надежных доказательств для повсеместной практики их использования. Этот факт подтверждает опублико-

ванное в 2019 г. исследование T. G. Shin et al. [19]. Авторы сравнили 28-дневную и госпитальную смертность у пациентов, получавших внутривенное лечение витамином С (3 г/12 ч или 1,5 г/6 ч) и тиамин (200 мг/12 ч) в первые 6 ч после диагностики септического шока. Исследование носило ретроспективный характер и проводилось с июля по декабрь 2017 г. ($n = 229$). Контрольную группу пациентов набирали с октября 2015 г. по июнь 2017 г. ($n = 915$). Результат показал отсутствие различий между показателями 28-дневной смертности (18,3% против 17,5%; $p = 0,76$) и госпитальной летальности (16,6% против 18,3%; $p = 0,55$). Однако анализ подгрупп показал, что в субпопуляции больных с низким уровнем альбумина (менее 30 г/л) и оценкой по шкале SOFA более 10 баллов более низкий показатель 28-дневной смертности был в случае применения АК и тиамина.

Последний метаанализ четырех рандомизированных клинических исследований (940 пациентов), проведенный R. Shi и H. Tie (2020), показал, что сочетанное применение АК, тиамина и гидрокортизона не оказывает никакого влияния на смертность (ОР = 0,92, 95%-ный ДИ 0,69–1,24; $p = 0,59$; I² = 0%, рН = 0,69), в то время как отмечено статистически значимое уменьшение выраженности органных нарушений (дельта SOFA) (ОР = 1,02; 95%-ный ДИ -1,31...-0,73; $p < 0,001$) [18].

Коррекция метаболического ацидоза. Хотя метаболические нарушения часто связаны с рефрактерным шоком, их коррекция не показала улуч-

шения клинических результатов у пациентов с шоком [8, 23]. Метаболический лактатацидоз является основной причиной сосудистой гиперреактивности к катехоламинам вазопрессорам. Гипоперфузия тканей и митохондриальная дисфункция во время шока способствуют лактатацидозу и системной ацидемии, приводя к ухудшению перфузии тканей и вызывая порочный круг дисфункции органов. Вазопрессорная реактивность заметно снижается, когда артериальный рН ниже 7,15 из-за нарушения чувствительности рецепторов к катехоламинам [23]. Натрия бикарбонат можно использовать для устранения ацидоза, при этом увеличивается АД_{ср} после его применения за счет объемного эффекта. Однако бикарбонат натрия может оказывать вредное воздействие, вызывая развитие внутриклеточного ацидоза, респираторного ацидоза, ионизированной гипокальциемии, гипернатриемии, депрессии миокарда и повышение уровня лактата в сыворотке крови. Трометамин (зарегистрирован в России) представляет собой синтетический небикарбонатный буфер, который можно использовать в качестве альтернативы бикарбонату натрия, хотя информации относительно его эффективности и безопасности мало. Использование щелочной терапии требует введения значительного объема жидкости для внутривенного вливания и в лучшем случае является временной мерой.

Оценка эффективности других подходов, также имеющих место при лечении рефрактерного шока, будет отражена во второй части этой статьи.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bai X., Yu W., Ji Wu. et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock // *Crit. Care.* – 2014. – № 18. – P. 532-542. doi: 10.1186/s13054-014-0532-y.
2. Beck V., Chateau D., Bryson G. L. et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – R97. doi: 10.1186/cc13868.
3. Belletti A., Nagy A., Sartorelli M. et al. Effect of continuous epinephrine infusion on survival in critically ill patients: a meta-analysis of randomized trials // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 3. – P. 398-405. doi: 10.1097/CCM.0000000000004127.
4. Boussekey N., Chiche A., Faure K. et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock // *Intens. Care Med.* – 2008. – Vol. 34, № 9. – P. 1646-1653. doi: 10.1007/s00134-008-1127-3.
5. Byrne L., Obonyo N. G., Diab S. D., Dunster K. R. et al. Unintended consequences; fluid resuscitation worsens shock in an ovine model of endotoxemia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198, № 8. – P. 1043-1054. http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201801-0064OC.
6. Cecconi M., de Backer D., Antonelli M. et al. Consensus on circulatory Shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine // *Intens. Care Med.* – 2014. – Vol. 40. – P. 1795-1815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
7. Ikeda K., Liu X., Kida K. et al. Thiamine as a neuroprotective agent after cardiac arrest // *Resuscitation.* – 2016. – Vol. 105. – P. 138-144. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.04.024.

REFERENCES

1. Bai X., Yu W., Ji Wu. et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit. Care*, 2014, no. 18, pp. 532-542. doi: 10.1186/s13054-014-0532-y.
2. Beck V., Chateau D., Bryson G.L. et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, R97. doi: 10.1186/cc13868.
3. Belletti A., Nagy A., Sartorelli M. et al. Effect of continuous epinephrine infusion on survival in critically ill patients: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 3, pp. 398-405. doi: 10.1097/CCM.0000000000004127.
4. Boussekey N., Chiche A., Faure K. et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intens. Care Med.*, 2008, vol. 34, no. 9, pp. 1646-1653. doi: 10.1007/s00134-008-1127-3.
5. Byrne L., Obonyo N.G., Diab S.D., Dunster K.R. et al. Unintended consequences; fluid resuscitation worsens shock in an ovine model of endotoxemia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 198, no. 8, pp. 1043-1054. http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201801-0064OC.
6. Cecconi M., de Backer D., Antonelli M. et al. Consensus on circulatory Shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intens. Care Med.*, 2014, vol. 40, pp. 1795-1815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
7. Ikeda K., Liu X., Kida K. et al. Thiamine as a neuroprotective agent after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2016, vol. 105, pp. 138-144. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.04.024.

8. Jankowski S., Vincent J. L. Calcium administration for cardiovascular support in critically ill patients: when is it indicated? // *J. Intens. Care Med.* – 1995. – Vol. 10, № 2. – P. 91–100. doi: 10.1177/088506669501000205.
9. Jentzer J. C., Vallabhajosyula S., Ashish K. et al. Management of Refractory Vasodilatory Shock // *CHEST.* – 2018. – Vol. 154, № 2. – P. 416–426. doi: 10.1016/j.chest.2017.12.021. Epub 2018 Jan.
10. Li Jing. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 258–270. doi: 10.1186/s13054-018-2191-x.
11. Maitland K., George E. C., Evans J. A. et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 68–77. doi: 10.1186/1741-7015-11-68.
12. Maitland K., Kiguli S., Opoka R. O. et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 2483–2495. doi: 10.1056/NEJMoa1101549. Epub 2011 May 26.
13. Marik P. E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine or the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study // *Chest.* – 2017. – Vol. 151, № 6. – P. 1229–1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036. Epub 2016 Dec 6.
14. Moskowitz A., Andersen L. W., Huang D. T. et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 283–290. doi: 10.1186/s13054-018-2217-4.
15. Ospina-Tascón G. A., Hernandez G., Alvarez I. et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 52–61. doi: 10.1186/s13054-020-2756-2763.
16. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 62–67.
17. Seymour C. W., Gesten F., Prescott H. C. et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376, № 23. – P. 2235–2244. doi: 10.1056/NEJMoa1703058. Epub. 2017 May 21.
18. Shi R., Tie H. Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 431–440. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub. 2017 Jan 18.
19. Shin T. G., Kim Y.-J., Ryoo S. M. et al. Early vitamin C and thiamine administration to patients with septic shock in emergency departments: propensity score-based analysis of a before-and-after cohort study // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 102. – P. 28–30. doi: 10.3390/jcm8010102.
20. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
21. Spoelstra-de Man A. M. E., Oudemans-van Straaten H. M., Berger M. M. Adjuvant vitamin C for sepsis: mono or triple? // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 425–436. doi: 10.1186/s13054-019-2717-x.
22. Tagami T., Matsui H., Fushimi K. et al. Low dose corticosteroid treatment and mortality in refractory abdominal septic shock after emergency laparotomy // *Ann. Intens. Care.* – 2015. – № 5. – P. 32–38. doi: 10.1186/s13613-015-0074-8. Epub. 2015 Oct 29.
23. Velissaris D., Karamouzou V., Ktenopoulos N. et al. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: a literature update on a long term debate // *Crit. Care Res. Pract.* – 2015. – № 2. – P. 605–630. doi: 10.1155/2015/605830. Epub 2015 Jul 30.
24. Vincent J.-L., Jones G., David Sh. et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 196–203. doi: 10.1186/s13054-019-2478-6.
8. Jankowski S., Vincent J.L. Calcium administration for cardiovascular support in critically ill patients: when is it indicated? *J. Intens. Care Med.*, 1995, vol. 10, no. 2, pp. 91–100. doi: 10.1177/088506669501000205.
9. Jentzer J.C., Vallabhajosyula S., Ashish K. et al. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest*, 2018, vol. 154, no. 2, pp. 416–426. doi: 10.1016/j.chest.2017.12.021. Epub 2018 Jan.
10. Li Jing. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 258–270. doi: 10.1186/s13054-018-2191-x.
11. Maitland K., George E.C., Evans J.A. et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med.*, 2013, vol. 11, no. 1, pp. 68–77. doi: 10.1186/1741-7015-11-68.
12. Maitland K., Kiguli S., Opoka R.O. et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 364, pp. 2483–2495. doi: 10.1056/NEJMoa1101549. Epub 2011 May 26.
13. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine or the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 6, pp. 1229–1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036. Epub 2016 Dec 6.
14. Moskowitz A., Andersen L.W., Huang D.T. et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 283–290. doi: 10.1186/s13054-018-2217-4.
15. Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Alvarez I. et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, pp. 52–61. doi: 10.1186/s13054-020-2756-2763.
16. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 62–67.
17. Seymour C.W., Gesten F., Prescott H.C. et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, no. 23, pp. 2235–2244. doi: 10.1056/NEJMoa1703058. Epub. 2017 May 21.
18. Shi R., Tie H. Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, pp. 431–440. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub. 2017 Jan 18.
19. Shin T.G., Kim Y.-J., Ryoo S.M. et al. Early vitamin C and thiamine administration to patients with septic shock in emergency departments: propensity score-based analysis of a before-and-after cohort study. *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, no. 102, pp. 28–30. doi: 10.3390/jcm8010102.
20. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
21. Spoelstra-de Man A.M.E., Oudemans-van Straaten H.M., Berger M.M. Adjuvant vitamin C for sepsis: mono or triple?. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, pp. 425–436. doi: 10.1186/s13054-019-2717-x.
22. Tagami T., Matsui H., Fushimi K. et al. Low dose corticosteroid treatment and mortality in refractory abdominal septic shock after emergency laparotomy. *Ann. Intens. Care*, 2015, no. 5, pp. 32–38. doi: 10.1186/s13613-015-0074-8. Epub. 2015 Oct 29.
23. Velissaris D., Karamouzou V., Ktenopoulos N. et al. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: a literature update on a long term debate. *Crit. Care Res. Pract.*, 2015, no. 2, pp. 605–630. doi: 10.1155/2015/605830. Epub 2015 Jul 30.
24. Vincent J.-L., Jones G., David Sh. et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, pp. 196–203. doi: 10.1186/s13054-019-2478-6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Плоткин Леонард Львович

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»,
доктор медицинских наук, ведущий реаниматолог.
454048, г. Челябинск, Воровского, д. 70.
E-mail: plotcin@yandex.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Leonard L. Plotkin

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,
Doctor of Medical Sciences, Leading Emergency Physician.
70, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454048.
Email: plotcin@yandex.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

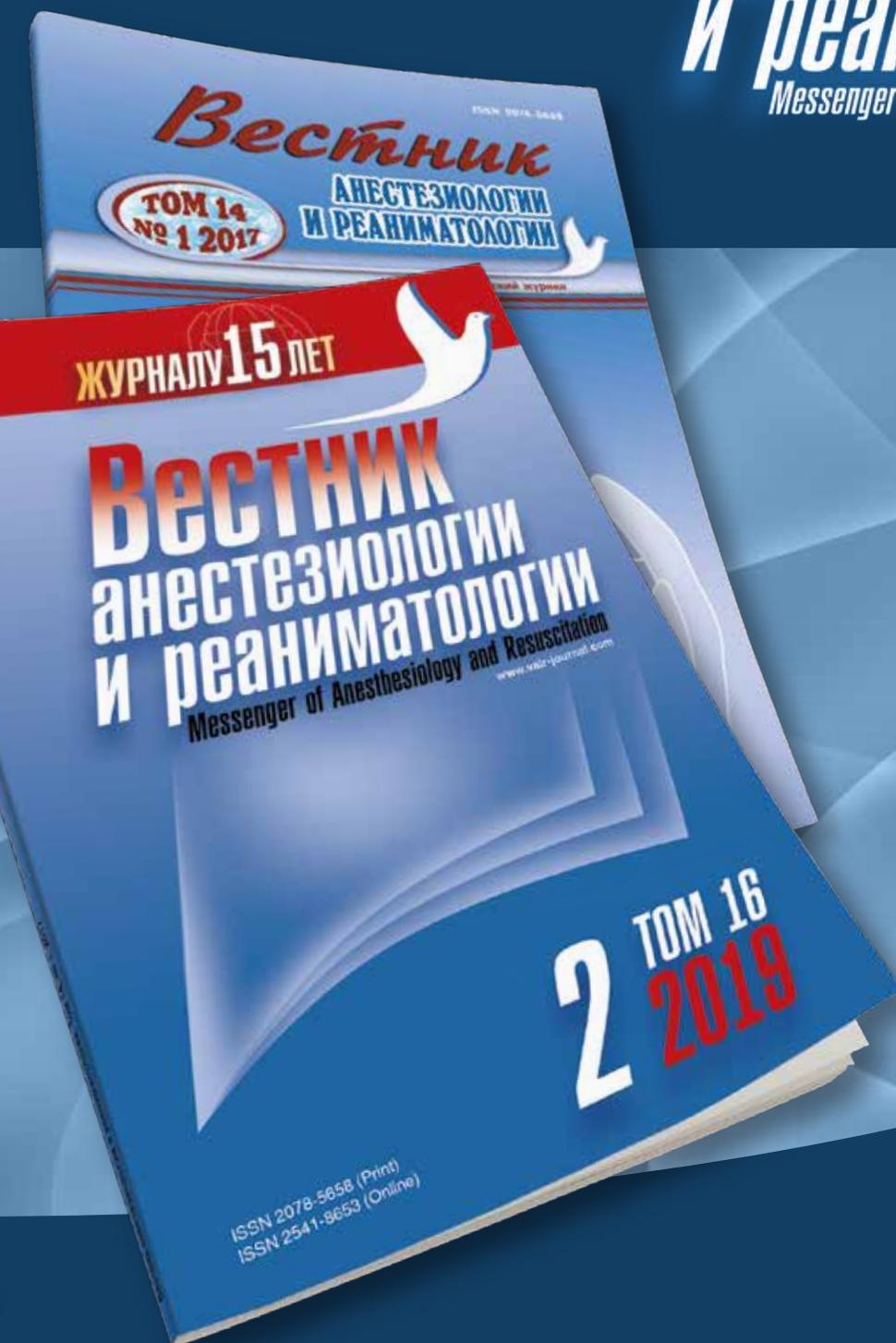
Научно-практический
журнал

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук



Вестник анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation



Оформить подписку
можно следующими
способами:

1. Через ГК «Урал-Пресс»
индекс – 20804

2. На сайте объединенного каталога
«Пресса России»
<http://www.pressa-rf.ru>
индекс – 20804

3. В отделе подписки издательского
дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету
для предприятий и организаций)
E-mail: anna@fiot.ru

www.vair-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
Тел. +7 (499) 665-28-01,
e-mail: julia@fiot.ru