МЕДИЦИНА НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ®

УДК 616.943-002-005.98-08-039.74-073-092.6+615.382/384 DOI: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137849

Курсов С.В., Никонов В.В.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Рекомендации Движения за выживаемость при сепсисе: эволюция ранней целенаправленной терапии

Резюме. *В аналитическом обзоре рассматриваются проблемные вопросы проведения жидкостной ресусцитации у больных сепсисом и септическим шоком. Приведены важнейшие изменения, которым подверглась методика ранней целенаправленной терапии в течение 2001–2017 годов. Детально проанализированы недостатки в дизайне исследований по проблеме проведения жидкостной ресусцитации, которые положены в основу международных рекомендаций по интенсивной терапии при сепсисе. Показано, что эффективная методика жидкостной ресусцитации при сепсисе до сих пор окончательно не разработана и большая часть из ее аспектов требует дальнейшего тщательного изучения и корректировки.*

Ключевые слова: *септический шок; жидкостная ресусцитация; ранняя целенаправленная терапия; гемодинамика*

Концепция применения Ранней целенаправленной терапии (Early Goal-Directed Therapy; EGDT) для пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком была широко представлена для медицинской общественности в 2003 году в первых рекомендациях Surviving Sepsis Campaign (SSC, Движение за выживаемость при сепсисе) [1]. В основе рекомендаций по инициации проведения EGDT у этого контингента пациентов были заложены результаты всего одного рандомизированного контролируемого исследования, которое возглавил заведующий отделом медицины неотложных состояний Госпиталя систем жизнеобеспечения Генри Форда в Детройте Эммануэль Риверс. Причиной для этого стал тот факт, что именно в этом исследовании было показано достоверное увеличение госпитальной выживаемости у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, получивших EGDT, по сравнению с контрольной группой рутинной терапии (30,5 % против 46,5 %) [2]. Следует сразу отметить, что протокол, согласно которому проводилась EGDT в исследовании Э. Риверса и его коллег, на успехи которых затем ссылались их многочисленные последователи, выглядел совсем не так, как это мы представляем сейчас, в первую очередь благодаря изучению рекомендаций SSC 2003 года [1–2].

В исследовании Э. Риверса и коллег (2001) протокол EGDT предусматривал введение каждые 30 минут 500 мл кристаллоидного раствора до достижения целевого центрального венозного давления (ЦВД) в пределах 8–12 мм рт.ст. (104–156 мм H_2O) и насыщения венозной крови из верхней полой вены не менее 70 %. Если среднее артериальное давление (САД) не достигало 65 мм рт.ст., применялись любые вазопрессоры (норадреналин, адреналин, фенилэфрин, допамин — в протоколе четко не оговорено). Не допускалось увеличение САД выше 90 мм рт.ст. При недостаточной сатурации венозной крови кислородом использовались переливания эритроцитов (при низком показателе гематокрита) и инфузия добутамина в дозе 2,5–20 мкг/кг/мин. Из 133 пациентов группы контроля тяжелый сепсис диагностирован у 48,7 %, а септический шок — у 51,3 % участников исследования. В группе EGDT (n = 130) — 45,3 и 54,7 % соответственно. Обращает на себя внимание то, что у 39,5 % пациентов контрольной группы и 38,5 % пациентов группы EGDT сепсис имел легочное происхождение. Уросепсис диагностирован соответственно у 27,7 и 25,6 % участвующих в исследовании; абдоминальный сепсис — у 10,1 и 11,1 %. У 0,8 и 1,7 % больных (соответственно порядку изложения) источником сепсиса

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2018
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Курсов С.В., кафедра медицины неотложных состояний и медицины катастроф, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина; e-mail: s.v.kursov@gmail.com
For correspondence: S. Kursov, Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: s.v.kursov@gmail.com

было поражение мягких тканей. Стартовая оценка тяжести состояния больных по шкале APACHE II для больных контрольной группы составила 20,4 ± 7,4 балла, а для пациентов с EGDT — 21,4 ± 6,9 балла. Оценка тяжести мультиорганной дисфункции по шкале MODS для групп составила 7,3 ± 3,1 балла и 7,6 ± 3,1 балла соответственно. Для анализа наличия достоверных различий в результатах исследования использована функция затрат значений альфа-/бета-ошибки DeMets и Lan.

Но самыми интересными в исследовании Э. Риверса и его коллег являются следующие обстоятельства. В то время как основным источником сепсиса в организме большинства пациентов была пневмония и средний возраст больных в группе контроля колебался в пределах 64,4 ± 17,1 года, а в группе EGDT — 67,1 ± 17,4 года, объем инфузионной терапии в первые 6 часов составил в контрольной группе 3499 ± 2438 мл, в группе EGDT — 4981 ± 2984 мл ($p < 0,001$). Если бы для выявления достоверности различий был применен t-критерий Стьюдента, то значение t было бы 0,38, а $p = 0,700846$. Но при правильном расчете была учтена разница.

В последующие 6 часов (7–12) интенсивной терапии темп инфузионной терапии в контрольной группе значительно возрос. Ее объем достигал 10 602 ± 6216 мл, а в группе EGDT темп инфузии уменьшился, а объем составил 8625 ± 5162 мл ($p = 0,01$). От самого начала лечения в течение 72 часов объем инфузии у пациентов контрольной группы колебался в пределах 13 358 ± 7729 мл, а в группе EGDT — 13 443 ± 6390 мл ($p = 0,73$; сравнялись) [2].

Мы хотим задать вопрос нашим читателям. С учетом того, что большинство пациентов исследования составили больные, у которых сепсис имел легочное происхождение, не слишком ли агрессивной была тактика инфузионной терапии? Кто в течение 12 часов назначал больному с пневмонией инфузию в объеме 8000 мл? Многие из наших коллег в подобных случаях стараются, наоборот, ограничить объем инфузии и уменьшить ее скорость, так как существует значительный риск утраты части жидкости в легочный интерстиций с дальнейшим снижением легочного комплайенса, отеком альвеолокапиллярных мембран и прогрессированием дыхательной недостаточности. Предположим, что они были не правы, так как были недостаточно осведомлены о том, какое направление коррекции является патогенетически наиболее обоснованным. Обратимся же к публикациям известных современных ученых по поводу проведения мероприятий интенсивной терапии у больных с пневмонией.

Поль Марик (2014) в аналитическом обзоре «Раннее обеспечение при тяжелом сепсисе» отмечает, что агрессивное лечение у такого контингента больных может способствовать возникновению нежелательных побочных эффектов и, следовательно, ятрогенному повреждению [3]. Современная концепция, предлагаемая SSC, предполагает, что агрессивная жидкостная ресусцитация является наилучшим методом устранения нестабильности сердечно-сосудистой системы при сепсисе. Именно она объясняет тот факт, что сейчас большие объемы жидкости (5–10 л) часто вводятся на ранних стадиях сепсиса. Однако нет данных, полученных в исследованиях на людях, о том, что существенно превышающая суточную физиологическую потребность в воде инфузия жидкости (> 30 мл/кг) надежно улучшает показатели артериального давления и органную перфузию [4–6]. С патофизиологической точки зрения жидкостная ресусцитация с применением больших объемов у пациентов с сепсисом нелогична и может ухудшить существующие гемодинамические нарушения. Даже у пациентов с септическим шоком, которые отвечают на введение жидкости увеличением сердечного выброса, наблюдалась вазодилатация с уменьшением сосудистого тонуса системного и сосудистого сопротивления [3, 7, 8]. Аналогичный вывод был отмечен в экспериментальной модели сепсиса [9]. Следовательно, даже в тех случаях, когда сердечный выброс в ответ на введение большого объема жидкости увеличивается, происходит сосудорасширение, и в итоге артериальное давление может оставаться неизменным [3, 9].

Агрессивная инфузионная терапия (в неньютоновскую жидкость, каковой является кровь, с большой скоростью внедряется ньютоновская жидкость) приводит к повышению напряжения сдвига, что увеличивает экспрессию синтазы оксида азота с повышенным высвобождением NO и дальнейшему снижению сосудистого тонуса. Кроме того, быстрое повышение венозного возврата и давления в правом предсердии увеличивает выделение натрийуретических пептидов, которые действуют синергически с оксидом азота, вызывая системную вазодилатацию, опосредованную монофосфатом гуанозина. Эндотоксин усиливает этот сосудорасширяющий ответ. По мере увеличения давления наполнения правых отделов сердца возрастает объем внесосудистой легочной воды (EVLW, extravascular lungs water) и увеличивается отек тканей [10–12]. Увеличение сердечного наполнения, вызванное инфузией большого объема, повышает выделение натрийуретических пептидов [13, 14]. Натрийуретические пептиды расщепляют связанные с мембраной протеогликаны и гликопротеины (особенно синдекан-1 и гиалуроновую кислоту) эндотелиального гликокаликса [3, 15, 16]. Эндотелиальный гликокаликс играет важную роль в регуляции эндотелиальной проницаемости, а повреждение гликокаликса — в увеличении отека тканей. Из-за травмы эндотелия, капиллярной утечки и повышенного гидростатического давления менее 5 % инфузированного кристаллоида остается в сосудистом русле в пределах 3 часов после инфузии, что приводит к увеличению EVLW и дальнейшему отеку ткани [3, 17]. Было продемонстрировано, что увеличение EVLW является сильным независимым предсказателем смерти. У пациентов с пневмонией

ресусцитация с большим объемом жидкости может привести к тяжелому отеку легких [18–20].

Избыточное введение жидкости может приводить к отеку миокарда и, соответственно, его дисфункции [9, 21]. Доказательства вредного воздействия агрессивного введения жидкости на результат сепсиса подтверждены экспериментальными исследованиями, а также данными, накопленными в процессе клинических наблюдений [9, 22]. Несколько клинических исследований продемонстрировали наличие независимой связи между нарастающим положительным балансом жидкости и повышенной летальностью у пациентов с сепсисом [19, 23, 24].

В работе J.H. Boyd и его коллег (2011), посвященной изучению эффективности вазопрессина при септическом шоке (The Vasopressin in Septic Shock Trial — VASST), параллельно проведен анализ тесноты связи между величиной положительного водного баланса и 28-дневной летальностью, а также связи между величиной водного баланса и ЦВД. Выполнение рекомендаций SSC, когда в течение 12 часов у пациентов обеспечивался уровень ЦВД 8–12 мм рт.ст., уже было ассоциировано с величиной положительного водного баланса +4,2 литра. К 4-му дню исследования совокупный средний водный баланс жидкости достигал +11 литров. У пациентов с уровнем ЦВД, не достигающим 8 мм рт.ст., отмечалась наиболее низкая летальность. А самая высокая летальность наблюдалась среди тех больных, у которых уровень ЦВД превышал 12 мм рт.ст. Сделано заключение, что ЦВД может использоваться для измерения баланса жидкости ≤ 12 часов в септическом шоке, но после этого становится ненадежным маркером жидкостного баланса. Самая высокая выживаемость в исследовании VASST отмечалась при положительном балансе жидкости приблизительно 3 литра в течение 12 часов [25].

В работе Z. Zhang и соавторов (2012) обнаружена сильная корреляционная зависимость между величиной положительного баланса жидкости, увеличением натрийуретического пептида и летальностью у пациентов с сепсисом [14]. В исследовании S.T. Micek и его коллег (2013) было продемонстрировано, что положительный водный баланс через 8 дней от начала проведения интенсивной терапии был самым сильным независимым предиктором госпитальной летальности. В этом исследовании 24-часовой положительный водный баланс составлял 37,5 мл/кг (около 2,5 л) у выживших по сравнению с 55,3 мл/кг (3,9 л) у умерших [26].

Возвращаясь к работе Э. Риверса и его коллег, следует отметить, что основная разница в обеспечении больных контрольной группы и группы EGDT, не считая отличия в темпе жидкостной ресусцитации, достоверно доказанного статистически, заключалась в том, что инотропную поддержку добутамином на фоне агрессивного введения жидкости в первые 6 часов интенсивной терапии получали 0,8 % пациентов контрольной группы и 13,7 % больных из группы EGDT ($p < 0,001$). Одним из следствий такой разницы могло быть то, что в последующие 6 часов в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) нуждались 16,8 % больных контрольной группы и всего 2,6 % — группы EGDT ($p < 0,001$). В течение первых 72 часов показания к проведению ИВЛ возникли у 70,6 % пациентов контрольной группы и у 55,6 % — группы EGDT ($p = 0,02$). Так не в этом ли заключается главная причина различия итоговых показателей летальности? Другими словами, темп инфузионной терапии в обеих группах исследования был слишком высоким и, возможно, опасным для жизни пациентов, но в одной группе с целью профилактики негативных последствий агрессивной жидкостной нагрузки инотропная поддержка осуществлялась, а в другой — нет. К тому же в контрольной группе достоверно чаще применялись препараты, способствующие перемещению жидкости в малый круг кровообращения (вазопрессоры) [2].

В первых рекомендациях SSC имелось положение о том, что при подозрении на гиповолемию темп введения жидкости может составлять 500–1000 мл за 30 минут для кристаллоидных растворов или 300–500 мл за 30 минут для коллоидных. В случае недостижения конечных целевых пунктов в течение 6 часов агрессивной инфузии предлагалось использовать (по показаниям) переливание эритроцитов или введение добутамина со скоростью до 20 мкг/кг/мин. Таким образом, при соблюдении такой схемы лечения минимальный объем инфузионной терапии при применении исключительно кристаллоидов достигал 6 литров за 6 часов [1]. Весьма примечательно, что в 2003–2004 годах наиболее часто встречающимся видом сепсиса был легочный сепсис, о чем мы помним благодаря первой обзорной монографии, посвященной современному пониманию проблем сепсиса, получившей высокую оценку во всех странах несостоявшегося СНГ [27].

Пересмотр рекомендаций SSC 2008 года не привел к изменению конечных целевых пунктов жидкостной ресусцитации. Специалистов изначально нацеливали на уровень ЦВД не менее 8 мм рт.ст. и в пределах 12–15 мм рт.ст. для пациентов, находящихся на ИВЛ. Рекомендуемый темп жидкостной ресусцитации составлял 1000 мл за 30 минут для кристаллоидных растворов и 300–500 мл за 30 минут для коллоидов. Подчеркнуто, что, поскольку объем распределения намного больше для кристаллоидов, чем для коллоидов, ресусцитация с использованием кристаллоидов требует большего количества жидкости для достижения тех же конечных точек и приводит к большему отеку. Впервые рекомендовано продолжать агрессивное введение жидкости, пока продолжается улучшение гемодинамических показателей. Рекомендовано существенно уменьшить темп введения жидкости, если ЦВД или давление в легочной артерии возрастает без улучшения других гемодинамических показателей. Также отмечено, что при венозной дилатации и значительной ка-

пиллярной утечке большинство пациентов требуют продолжения агрессивной жидкостной ресусцитации в течение первых 24 часов лечения [28].

Рекомендации SSC 2012 года также не изменили конечных пунктов жидкостной ресусцитации. Группа экспертов оценила результаты использования целевых значений ЦВД и SvO_2 в клинической практике. Было отмечено, что, хотя существуют ограничения возможностей ЦВД в качестве маркера состояния объема внутрисосудистого компартмента и ответа на жидкостную нагрузку, на низкий уровень ЦВД обычно можно полагаться при решении вопроса о продолжении агрессивной инфузии. Было признано приемлемым как прерывистое, так и непрерывное измерение насыщения крови кислородом. В течение первых 6 часов ресусцитации, если $ScvO_2$ менее 70 % или его эквивалент $ScvO_2$ остается меньше 65 %, показана инфузия добутамина и/или (при низком гематокрите) переливание эритроцитов для достижения уровня гематокрита 0,3. Признано, что уровень ЦВД 8 мм рт.ст. хотя и остается в первые 6 часов целевым пунктом ресусцитации для устранения септической тканевой гипоперфузии, однако он не является универсальным стандартом желаемого обеспечения, так как его достижение на практике не всегда ассоциировано с положительными исходами лечения [29].

Пожалуй, наиболее примечательным аспектом рекомендаций SSC 2012 года является отказ от применения синтетических коллоидных плазмозаменителей. Эти рекомендации базировались на результатах 3 многоцентровых исследований (VISEP, CRYSTMAS, CHEST), в которых было показано, что применение коллоидов на основе гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) 30/0,4 ведет к увеличению количества случаев коагулопатии, острой ренальной дисфункции, потребности в проведении заместительной почечной терапии и ассоциировано с достоверным увеличением летальности [29]. Нам не понятен такой подход к разработке интенсивной терапии, поскольку в указанных исследованиях растворы ГЭК использовались в дозе до 50 мл/кг в сутки. В нашей стране в таких дозах они практически никогда не применялись и не применяются. Мы ознакомились с проведением множества других исследований, посвященных изучению клинических эффектов жидкостной ресусцитации при сепсисе, но такого подхода, который был применен в перечисленных выше исследованиях (VISEP, CRYSTMAS, CHEST), нигде не обнаружили. Уже уменьшение суточной дозы этих плазмозаменителей в 2 раза могло значительно изменить ситуацию, однако попрежнему вопрос остается без ответа. Большинство специалистов по интенсивной терапии использует комбинированное применение кристаллоидных и коллоидных плазмозаменителей. Использование исключительно кристаллоидных растворов приводит к увеличению введения жидкости в организм, поскольку они не удерживаются в сосудистом русле так длительно, как коллоидные растворы. Применение растворов альбумина, которое поддерживается экспертами SSC, проблемы не решает вследствие их высокой себестоимости.

В то же время метаанализ 56 рандомизированных исследований не выявил различий в летальности больных, получавших исключительно кристаллоидные растворы, по сравнению с теми, кому вводились синтетические коллоиды (производные модифицированного желатина или гидроксиэтилкрахмала). Интересно, что в заключение одной из статей B. Guidet и соавторов (2012), на которую ссылался коллектив экспертов SSC в директивах по интенсивной терапии тяжелого сепсиса (2012) и расценивал результаты изучения эффекта ГЭК как негативные, авторы исследования утверждают, что при применении 6% раствора ГЭК 130/0,4 не было выявлено роста количества смертельных случаев, почечной дисфункции, кровоточивости и появления зуда по сравнению с данными, которые были получены при использовании 0,9% раствора хлорида натрия. Авторами работы также утверждается, что для стабилизации гемодинамики в условиях тяжелого сепсиса и септического шока требовались значительно меньшие объемы инфузии, когда вместе с физиологическим раствором применялись растворы ГЭК. Закономерные вопросы возникают при ознакомлении со статьей J.A. Myburgh и соавторов (2012), в которой утверждается, что у пациентов, которые получали 6% раствор ГЭК 130/0,4, имел место уровень летальности, не отличающийся от того, который наблюдался при применении с целью жидкостной ресусцитации 0,9% раствора натрия хлорида (правда, с большим процентом потребности в гемодиализе) [30–32].

Наряду с негативными докладами об эффектах ресусцитации, включающими применение синтетических коллоидных растворов, в научных литературных источниках появляется достаточно много свидетельств о положительных эффектах производных ГЭК и об отсутствии осложнений при их применении, если они используются в дозах, которые в 2–3 раза ниже тех, что были применены в исследованиях VISEP, CRYSTMAS и CHEST. N. Boussekey и соавт. (2010), применяя у больных сепсисом в течение первых 48 часов 6% раствор ГЭК 130/0,42 в дозах, не превышающих 763 ± 593 мл/кг, не нашли никаких признаков роста риска острого почечного повреждения. X.J. Du, W.M. Hu, Q. Xia и другие китайские исследователи (2011) определили, что ресусцитация с помощью растворов ГЭК способствует уменьшению внутрибрюшного давления и росту почечного кровотока у больных с острым панкреатитом, а также ассоциирована со снижением риска развития дыхательной недостаточности и потребности в ИВЛ. D.J. Gattas, A. Dan, J.A. Myburgh и другие (2012) в результате метаанализа 36 последних исследований пришли к выводу, что дизайн этих исследований не позволяет сделать заключение о том, что использование ГЭК 130 несет риск увеличения количества осложнений и летальности [33–35].

В работах С. Курсова, посвященных изучению эффективности различных схем жидкостной ресусцитации у пациентов с абдоминальным сепсисом, было показано, что при исходной оценке тяжести состояния больных по шкале APACHE II, не превышающей 10 баллов, инфузионная терапия с применением только лишь кристаллоидных растворов обеспечивает благополучное течение послеоперационного периода с отсутствием гемодинамических нарушений, интерстициальной гипергидратации и ухудшения функции органов и систем. Однако более тяжелое состояние пациентов требует введения коллоидных растворов, так как их применение ассоциировано с уменьшением суточного объема инфузии, стабилизацией гемодинамики, уменьшением тяжести интерстициальной гипергидратации за счет уменьшения капиллярной утечки, а также с уменьшением тяжести органной дисфункции. Оптимальной дозой плазмозаменителей на основе ГЭК 200 и 130 была определена доза 15 мл/кг в сутки. Применение синтетических коллоидных плазмозаменителей на основе ГЭК в таких дозах не повышало риска специфических осложнений и летальности. Обнаружено, что нет необходимости достижения уровня ЦВД в 100 мм H_2O. Оптимальные показатели сердечного выброса отмечались при уровне ЦВД 60–80 мм H_2O. При более высоких значениях ЦВД сердечный выброс снижался. В то же время показано, что информативность ЦВД в качестве показателя эффективности сердечной преднагрузки и производительности сердца критически уменьшается по мере увеличения тяжести состояния пациентов [36–38].

В работе D.J. Kelm и коллег (2015) установлено, что при применении EGDT при сепсисе уже в первые сутки были обнаружены достоверные явные признаки жидкостной перегрузки у 67 % пациентов, включенных в исследование. На 3-й день они сохранялись у 48 % пациентов. По данным рентгенографического исследования органов грудной клетки, они отмечались у 76 % участников исследования. Для жидкостной ресусцитации использовались кристаллоидные растворы. Методика EGDT была ассоциирована с достоверным увеличением потребности в дополнительных корригирующих вмешательствах (торакоцентез, назначение диуретиков), а также с увеличением летальности [39].

По мнению P. Marik и R. Bellomo (2015), патофизиологически сепсис характеризуется вазоплегией с потерей артериального тонуса, венодилатацией с секвестрацией крови в отдельных зонах сосудистого русла и изменениями функции желудочков сердца с уменьшенным соответствием и сниженной реактивностью перед преднагрузкой. Эти данные свидетельствуют о том, что сепсис в основном не является гиповолемическим состоянием, и последние данные подтверждают, что большинство септических пациентов плохо реагируют на нагрузку жидкостью. Кроме того, почти вся вводимая жидкость секвестрируется в тканях, что приводит к серьезному отеку жизненно важных органов и тем самым увеличивает риск их дисфункции. Эти данные свидетельствуют о том, что более физиологический, основанный на прицельной коррекции сердечного выброса консервативный подход к жидкостной терапии у пациентов с сепсисом будет разумным и, вероятно, уменьшит количество осложнений и улучшит исход этого заболевания [40]. В трех крупных многоцентровых исследованиях (ARISE, ProCESS, ProMISe) не было подтверждено достоверное преимущество методики EGDT по сравнению с рутинными протоколами [41–43]. Однако, несмотря на множество замечаний, в последних рекомендациях SSC (2016) необходимость проведения EGDT при сепсисе была поддержана [44].

В последнем руководстве SSC (2016) указывается, что сепсис и септический шок являются неотложными медицинскими проблемами и лечение рекомендуется начать с жидкостной ресусцитации, обеспечивающей стабилизацию гемодинамики (BPS — blood pressure stabilization, стабилизация кровяного давления — очень неудачный термин, по мнению авторов этой публикации; в дальнейшем сами авторы руководства SSC покажут его несостоятельность). Эксперты SSC для устранения сепсисиндуцированной системной тканевой гипоперфузии рекомендуют использовать внутривенно солевые кристаллоидные растворы в дозе 30 мл/кг в течение первых 3 часов EGDT. Дальнейшее введение жидкости должно быть обосновано переоценкой гемодинамического статуса. Переоценка должна включать изучение всех доступных физиологических переменных, в том числе состояние сердечного ритма, всех показателей артериального давления, насыщения артериальной крови кислородом, темпа диуреза и температуры тела. Дальнейшая гемодинамическая оценка должна быть направлена на определение гемодинамического паттерна шока: что преобладает — несостоятельность сосудистого тонуса или сердечная слабость? Для этого можно использовать определение гемодинамической реакции на введение жидкости. У пациентов с септическим шоком для достижения среднего артериального давления (САД) 65 мм рт.ст. рекомендуется использование вазопрессоров. Для оценки эффективности устранения тканевой гипоперфузии рекомендуется ориентироваться на изменение концентрации лактата в плазме крови [44].

Ранняя эффективная жидкостная ресусцитация имеет решающее значение для устранения индуцированной сепсисом или септическим шоком тканевой гипоперфузии, последствием которой является мультиорганная дисфункция и лактат-ацидоз. Начальная методика жидкостной ресусцитации, разработанная Э. Риверсом и его коллегами, нацеливавшая врачей на достижение известных показателей САД, ЦВД, насыщения смешанной венозной крови кислородом и темпа диуреза, показала

свою несостоятельность по данным последних обширных многоцентровых исследований [41–43]. Однако и никакого вреда в ее проведении не было усмотрено (по мнению экспертов SSC), а следовательно, старые целевые показатели по-прежнему актуальны [44].

Использование ЦВД в качестве ориентира для управления скоростью введения жидкости не оправдано, поскольку возможность прогнозирования ответа сердечно-сосудистой системы на жидкостную нагрузку, когда ЦВД находится в пределах 8–12 мм рт.ст., серьезно ограниченна. Эти ограничения касаются и показателей давления в правых отделах сердца, а также величины объемов камер сердца, полученных при эхосонографическом исследовании. Более оправдано использование для управления темпом инфузионной терапии мониторирования ударного объема, ударного индекса, сердечного индекса и пробы с пассивным подниманием нижних конечностей. В качестве перспективных методик рассматриваются оценка вариации ударного объема сердца, пульсового давления, внутригрудного давления в условиях ИВЛ.

Перфузия тканей определяется величиной САД. Если кровоснабжение головного мозга и почек в условиях артериальной гипотензии сохраняется за счет существования механизма ауторегуляции, то для других органов перфузия соответственно уменьшению САД линейно снижается. Целевая поддержка величины САД 65, 75 и 85 мм рт.ст. норадреналином в исследовании D. LeDoux (2000) приводила к повышению величины сердечного индекса от 4,7 ± 0,5 до 5,5 ± 0,6 л/мин/м^2, но не способствовала достоверному изменению скорости диуреза, концентрации артериального лактата, потребления кислорода, желудочного pH и капиллярной кожной перфузии [44, 45]. В исследовании A. Bourgoin (2005), проводившемся у пациентов с сепсисом на фоне ожоговой болезни, сравнивали эффект поддержания норадреналином целевого САД 65 и 85 мм рт.ст. Более высокое целевое САД сочеталось с увеличением сердечного индекса с 4,8 (3,8–6,0) до 5,8 (4,3–6,9) л/мин/м^2, но при этом темп диуреза, концентрация сывороточного креатинина, артериального лактата и потребление кислорода достоверно не отличались [44, 46]. Ориентация на целевой уровень САД 85 мм рт.ст. была связана с более высоким риском развития индуцированных катехоламинами сердечных аритмий. Однако у пациентов с хронической почечной недостаточностью этот уровень САД ассоциировался с уменьшением потребности в проведении заместительной почечной терапии. В результате анализа эффектов достижения определенного целевого уровня САД было рекомендовано не изменять его для больных с сепсисом и септическим шоком, так как уровень САД 65 мм рт.ст. связан с более низким риском развития фибрилляции предсердий, меньшей потребностью в вазопрессорах и аналогичной, как и при САД 85 мм рт.ст., летальностью [44].

Выводы

Анализ дизайна и результатов исследований, на основе которых разработаны международные рекомендации по проведению жидкостной ресуситации при сепсисе, показывает, что эти исследования имели неоспоримые недостатки. Мы в праве констатировать, что эксперты SSC относятся к результатам исследований, посвященных проблемам сепсиса и септического шока, совсем не равнозначно. В то время как результаты одних исследований широко представлены для широкого изучения и обсуждения, результаты других не менее качественных исследований остаются незамеченными или замалчиваются. Мы не имеем права обсуждать данную проблему с позиции защиты определенных финансовых интересов. Однако мы считаем, что большинство предлагаемых для нас схем лечения пациентов с сепсисом и септическим шоком не имеет достаточной доказательной базы для разработки специальных протоколов, одобренных ведущими специалистами нашей страны и представителями нашего Министерства здравоохранения. Все международные рекомендации юридически имеют рекомендательную, но отнюдь не законную силу. Поэтому мы с большим уважением и пониманием относимся к выдержке и настороженности ведущих специалистов нашего Министерства здравоохранения, ответственных за разработку протоколов для лечения пациентов с сепсисом и септическим шоком.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данного аналитического обзора.

Список литературы

1. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock / R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur et al. // Critical Care Medicine. — 2004. — Vol. 32, № 3. — P. 858-873. — Access mode: https://mafiadoc.com/surviving-sepsis-campaign-guidelines-for-management-of-citeseerx_5a97ceec1723ddc83d360783.html

2. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad et al. // New England Journal of Medicine. — 2001. — Vol. 345, № 19. — P. 1368-1377. — Access mode: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794169

3. Marik P.E. Early Management of Severe Sepsis / P.E. Marik // Chest. — 2014. — Vol. 145, № 6. — P. 1407-1418. — Access mode: http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)34816-9/fulltext

4. Kox M. „Less Is More“ in Critically Ill Patients: not Too Intensive / M. Kox, P. Pickkers // JAMA Internal Medicine. — 2013. — Vol. 173, № 14. — P. 1368-1377. Doi: 10.1056/NEJMoa010307.

5. Hilton A.K. A Critique of Fluid Bolus Resuscitation in Severe Sepsis / A.K. Hilton, R. Bellomo // Critical Care. — 2012. — Vol. 16, № 1. — P. 302. Doi: 10.1186/cc11154.

6. Hilton A.K. Totem and Taboo: Fluids in Sepsis / A.K. Hilton, R. Bellomo // Critical Care. — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 164. Doi: 10.1186/cc10247.

7. Can Changes in Arterial Pressure Be Used to Detect Changes in Cardiac Index during Fluid Challenge in Patients with Septic Shock? / C. Pierrakos, D. Velissaris, S. Scolletta et al. // Intensive Care Medicine. — 2012. — Vol. 38, № 3. — P. 422-428. Doi: 10.1007/s00134-011-2457-0.

8. Measuring Aortic Diameter Improves Accuracy of Esophageal Doppler in Assessing Fluid Responsiveness / X. Monnet, D. Chemla, D. Osman et al. // Critical Care Medicine. — 2007. — Vol. 35, № 2. — P. 477-482. Doi: 10.1097/01.CCM.0000254725.35802.17.

9. Selective V(1a) Agonism Attenuates Vascular Dysfunction and Fluid Accumulation in Ovine Severe Sepsis / S. Rehberg, Y. Yamamoto, L. Sousse et al. // American Journal of Physiology: Heart & Circulation Physiology. — 2012. — Vol. 303, № 10. — P. 1245-1254. Doi: 10.1152/ajpheart.00390.2012.

10. Landry D.W. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock / D.W. Landry, J.A. Oliver // New England Journal of Medicine. — 2001. — Vol. 345, № 8. — P. 588-595. Doi: 10.1056/NEJMra002709.

11. Lipopolysaccharide Alters Vasodilation to Atrial Natriuretic Peptide via Nitric Oxide and Endothelin-1: Time-Dependent Effects / J.K. Scicluna, A. Mansart, J.J. Ross et al. // European Journal of Pharmacology. — 2009. — Vol. 621, № 1–3. — P. 67-70. Doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.029.

12. Marik P.E. Goal Directed Fluid Therapy / P.E. Marik, H. Desai // Current Pharmaceutical Design. — 2012. — Vol. 18, № 38. — P. 6215-6224. Access mode: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762472.

13. Prognostic Value of Increased Plasma Levels of Brain Natriuretic Peptide in Patients with Septic Shock / S. Ueda, K. Nishio, Y. Akai et al. // Shock. — 2006. — Vol. 26, № 2. — P. 134-139. Doi: 10.1097/01.shk.0000226266.99960.d0.

14. Prognostic Value of B-type Natriuretic Peptide (BNP) and Its Potential Role in Guiding Fluid Therapy in Critically Ill Septic Patients / Z. Zhang, Z. Zhang, Y. Xue et al. // Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation and Emergency Medicine. — 2012. — Vol. 20. — P. 86. Doi: 10.1186/1757-7241-20-86.

15. Atrial Natriuretic Peptide Induces Shedding of Endothelial Glycocalyx in Coronary Vascular Bed of Guinea Pig Hearts / D. Bruegger, M. Jacob, M. Rehm et al. // American Journal of Physiology: Heart & Circulation Physiology. — 2005. — Vol. 289, № 5. — P. 1993-1999. Doi: 10.1152/ajpheart.00218.2005.

16. Berg S. Albumin Extravasation and Tissue Washout of Hyaluronan after Plasma Volume Expansion with Crystalloid or Hypooncotic Colloid Solutions / S. Berg, M. Golster, B. Lisander // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. — 2002. — Vol. 46, № 2. — P. 166-172. Doi: 10.1034/j.1399-6576.2002.460207.x.

17. Bark B.P. Importance of the Infusion Rate for the Plasma Expanding Effect of 5% Albumin, 6% HES 130/0.4, 4% Gelatin, and 0.9% NaCl in the Septic Rat / B.P. Bark, J. Persson, P.O. Grände // Critical Care Medicine. — 2013. Vol. 41, № 3. — P. 857-866. Doi: 10.1097/CCM.0b013e318274157e.

18. Prognostic Value of Extravascular Lung Water in Critically Ill Patients / S.G. Sakka, M. Klein, K. Reinhart et al. // Chest. — 2002. — Vol. 122, № 6. — P. 2080-2086. — Access mode: http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)50830-1/fulltext.

19. Impact of Extravascular Lung Water Index on Outcomes of Severe Sepsis Patients in a Medical Intensive Care Unit / F.T. Chung, S.M. Lin, S.Y. Lin et al. // Respiratory Medicine. — 2008. — Vol. 102, № 7. — P. 956-961. Doi: 10.1016/j.rmed.2008.02.016.

20. Extravascular Lung Water Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome / M. Jozwiak, S. Silva, R. Persichini et al. // Critical Care Medicine. — 2013. — Vol. 41, № 2. — P. 472-480. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31826ab377.

21. MR Imaging Assessment of Myocardial Edema with T2 Mapping / P. Montant, M. Sigovan, D. Revel et al. // Diagnostic and Interventional Imaging. — 2015. — Vol. 96, № 9. — P. 885-890. — Access mode: https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.07.008.

22. Effect of Fluid Resuscitation on Mortality and Organ Function in Experimental Sepsis Models / S. Brandt, T. Regueira, H. Bracht et al. // Critical Care. — 2009. — Vol. 13, № 6. — P. 186. Doi: 10.1186/cc8179.

23. Review of a Large Clinical Series: Association of Cumulative Fluid Balance on Outcome in Acute Lung Injury: a Retrospective Review of the ARDSnet Tidal Volume Study Cohort / A.L. Rosenberg, R.E. Dechert, P.K. Park et al. // Journal of Intensive Care Medicine. — 2009. — Vol. 24. — P. 35-46. Doi: 10.1177/0885066608329850.

24. The Importance of Fluid Management in Acute Lung Injury Secondary to Septic Shock / C.V. Murphy, G.E. Schramm, J.A. Doherty [et al.] // Chest. — 2009. — Vol.136, № 1. — P.102-109. Doi: 10.1378/chest.08-2706

25. Fluid Resuscitation in Septic Shock: a Positive Fluid Balance and Elevated Central Venous Pressure Are Associated with Increased Mortality / J.H. Boyd, J. Forbes, T.A. Nakada et al. // Critical Care Medicine. — 2011. — Vol. 39, № 2. — P. 259-265. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15.

26. Fluid Balance and Cardiac Function in Septic Shock as Predictors of Hospital Mortality / S.T. Micek, C. McEvoy, M. McKenzie et al. // Critical Care. — 2013. — Vol. 17, № 5. — P. 246. Doi: 10.1186/cc13072.

27. Мальцева Л.А. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, И.Ф. Мосенцев. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 176 с.

28. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet et al. // Intensive Care Medicine. — 2008. — Vol. 34. — P. 17-60. Doi: 10.1007/s00134-007-0934-2.

29. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes et al. // Critical Care Medicine. — 2013. — Vol. 41, № 2. — P. 580-637. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.

30. Perel P. Colloids versus Crystalloids for Fluid Resuscitation in Critically Ill Patients / P. Perel, I. Roberts // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2012. — № 11. — CD000567. — Access mode: http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000567.pub5/pdf.

31. Assessment of Hemodynamic Efficacy and Safety of 6% Hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl Fluid Replacement in Patients with Severe Sepsis: the CRYSTMAS Study / B. Guidet,

O. Martinet, F. Philippart et al. // Critical Care. — 2012. — Vol. 16, № 3. — P. 94. Doi: 10.1186/cc11358.

32. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care / J.A. Myburgh, S. Finfer, R. Bellomo et al. // New England Journal of Medicine. — 2012. — Vol. 367, № 20. — P. 1901-1911. — Access mode: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209759.

33. Resuscitation with Low Volume Hydroxyethylstarch130 kDa/0.4 Is Not Associated with Acute Kidney Injury / N. Boussekey, R. Darmon, J. Langlois et al. // Critical Care. — 2010. — Vol. 14. — P. 40. Doi: 10.1186/cc8920.

34. Hydroxyethyl Starch Resuscitation Reduces the Risk of Intra-Abdominal Hypertension in Severe Acute Pancreatitis / X.J. Du, W.M. Hu, Q. Xia et al. // Pancreas. — 2011. — Vol. 40. — P. 1220-1225. Doi: 10.1097/MPA.0b013e3182217f17.

35. Fluid Resuscitation with 6% Hydroxyethyl Starch (130/0.4) in Acutely Ill Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis / D.J. Gattas, A. Dan, J.A. Myburgh et al. // Anesthesia & Analgesia. — 2012. — Vol. 114. — P. 159-169. Doi: 10.1213/ANE.0b013e318236b4d6.

36. Курсов С.В. Связь центрального венозного давления с производительностью сердца и сосудистым тонусом при абдоминальном сепсисе / С.В. Курсов // Украинский журнал экстремальной медицины. — 2012. — Т. 13, № 1. — С. 21-26.

37. Курсов С.В. Влияние современных плазмозаменителей на течение абдоминального компартмент-синдрома у больных с абдоминальным сепсисом / С.В. Курсов // Вестник хирургии имени Грекова. — 2013. — № 3. — С. 78-82.

38. Курсов С.В. Динамика внутрибрюшного давления у больных с абдоминальным сепсисом / С.В. Курсов // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. — 2013. — № 8. — С. 32-35.

39. Fluid Overload in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock Treated with Early-Goal Directed Therapy is Associated with Increased Acute Need for Fluid-Related Medical Interventions and Hospital Death / D.J. Kelm, J.T. Perrin, R. Cartin-Ceba et al. // Shock. — 2015. — Vol. 43, № 1. — P. 68-73. Doi: 10.1097/SHK.0000000000000268.

40. Marik P., Bellomo R. A Rational Approach to Fluid Therapy in Sepsis / P. Marik, R. Bellomo // British Journal of Anaesthesia. — 2016. — Vol. 116, № 3. — P. 339-349. — Access mode: https://doi.org/10.1093/bja/aev349.

41. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock / S.L. Peake, A. Delaney, M. Bailey et al. // New England Journal of Medicine. — 2014. — Vol. 371, № 16. — P. 1496-1506. Doi: 10.1056/NEJMoa1404380.

42. Trial of Early Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock / P.R. Mouncey, T.M. Osborn, G.S. Power et al. // New England Journal of Medicine. — 2015. — Vol. 372, № 14. P. 1301-1311. Doi: 10.1056/NEJMoa1500896.

43. A Systematic Review and Meta-Analysis of Early Goal-Directed Therapy for Septic Shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators / D.C. Angus, A.E. Barnato, D. Bell et al. // Intensive Care Medicine. — 2015. — Vol. 41, № 9. — P. 1549-1560. Doi: 10.1007/s00134-015-3822-1.

44. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 / A. Rhodes, L.E. Evans, W. Alhazzani et al. // Critical Care Medicine. — 2017. — Vol. 45, № 3. — P. 486-553. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.

45. Effects of Perfusion Pressure on Tissue Perfusion in Septic Shock / D. LeDoux, M.E. Astiz, C.M. Carpati et al. // Critical Care Medicine. — 2000. — Vol. 28, № 8. — P. 2729-2732. — Access mode: http://www.cmua.nl/Cmua/ICU_files/MAP65%20bij%20sepsis%20CCM2000.pdf.

46. Increasing Mean Arterial Pressure in Patients with Septic Shock: Effects on Oxygen Variables and Renal Function / A. Bourgoin, M. Leone, A. Delmas et al. // Critical Care Medicine. — 2005. — Vol. 33, № 4. — P. 780-786. Doi: 10.1097/01.CCM.0000157788.20591.23.

Получено 23.04.2018

Курсов С.В., Ніконов В.В.
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Рекомендації Руху за виживаність при сепсисі: еволюція ранньої цілеспрямованої терапії

Резюме. В аналітичному огляді розглядаються проблемні питання проведення рідинної ресусцитації у хворих на сепсис та септичний шок. Наведено найважливіші зміни, під які підпадала методика ранньої цілеспрямованої терапії протягом 2001—2017 років. Детально проаналізовано недоліки в дизайні досліджень із проблеми проведення рідинної ресусцитації, які покладено в основу міжнародних рекомендацій з інтенсивної терапії при сепсисі. Показано, що ефективна методика рідинної ресусцитації при сепсисі ще й досі остаточно не розроблена та більша частина з її аспектів потребує подальшого ретельного вивчення та коригування.

Ключові слова: септичний шок; рідинна ресусцитація; рання цілеспрямована терапія; гемодинаміка

S.V. Kursov, V.V. Nikonov
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Surviving Sepsis Campaign Guidelines: evolution of early goal-directed therapy

Abstract. The analytical review considers the topical issues of fluid resuscitation in patients with sepsis and septic shock. The most important changes to which the technique of early goal-directed therapy was subjected in 2001—2017 are presented. The disadvantages in the design of researches on the problem of fluid resuscitation, which are the basis for international guidelines on the intensive care of sepsis, are analyzed in detail. It is shown that the effective method of fluid resuscitation in sepsis is still not fully developed and many of its aspects require further careful study and correction.

Keywords: septic shock; fluid resuscitation; early goal-directed therapy; hemodynamics