

Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

М.Ю. Киров¹, В.В. Кузьков¹, Д.Н. Проценко^{2,3},
А.В. Щеголев⁴, М.А. Бабаев⁵, Б.З. Белоцерковский^{2,3},
А.О. Быков^{2,3}, А.И. Грицан^{6,7}, В.В. Кулабухов⁸,
А.В. Куликов⁹, В.Л. Купрейчик³, Р.Е. Лахин^{4,10},
К.М. Лебединский^{11,12}, С.И. Рей^{8,13}, В.А. Руднов⁹,
А.А. Смёткин^{1,*}, М.В. Сурков⁴, Е.М. Шифман¹⁴,
С.А. Шляпников¹⁵, М.Б. Ярустовский¹⁶,
И.Б. Заболотских^{12,17,18}

- 1 ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия
- 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
- 3 ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка"» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- 4 ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
- 5 ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия
- 6 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия
- 7 КГБОУ ДПО «Красноярский краевой центр медицинского образования», Красноярск, Россия
- 8 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- 9 ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
- 10 ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
- 11 ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- 12 ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Москва, Россия

Septic shock in adults: guidelines of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists"

M. Yu. Kirov¹, V.V. Kuzkov¹, D.N. Protsenko^{2,3},
A.V. Shchegolev⁴, M.A. Babaev⁵, B.Z. Belotserkovskiy^{2,3},
A.O. Bykov^{2,3}, A.I. Gritsan^{6,7}, V.V. Kulabukhov⁸,
A.V. Kulikov⁹, V.L. Kupreichik³, R.E. Lakhin^{4,10},
K.M. Lebedinskiy^{11,12}, S.I. Rey^{8,13}, V.A. Rudnov⁹,
A.A. Smetkin^{1,*}, M.V. Surkov⁴, E.M. Shifman¹⁴,
S.A. Shlyapnikov¹⁵, M.B. Yarustovsky¹⁶,
I.B. Zabolotskikh^{12,17,18}

- 1 Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia
- 2 Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia
- 3 Moscow's Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia
- 4 Military Medical Academy, St.Petersburg, Russia
- 5 Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia
- 6 Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia
- 7 Krasnoyarsk regional center of medical education, Krasnoyarsk, Russia
- 8 N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia
- 9 Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
- 10 Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia
- 11 North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.Petersburg, Russia
- 12 Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia
- 13 Research Institute for Healthcare Development and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
- 14 Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia
- 15 St.Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhaneldidze, St.Petersburg, Russia
- 16 A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia
- 17 Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
- 18 Regional Clinical Hospital No 2, Krasnodar, Russia

- ¹³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- ¹⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
- ¹⁵ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
- ¹⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия
- ¹⁷ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
- ¹⁸ ГБУЗ «Краснодарская краевая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Реферат

В статье представлены основные положения клинических рекомендаций по септическому шоку у взрослых, утвержденных Общероссийской общественной организацией «Федерация анестезиологов и реаниматологов» в 2023 г. Актуальность проблемы связана со значительной распространенностью и высокими показателями летальности при септическом шоке. Рекомендации включают вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, методов лабораторной и инструментальной диагностики септического шока. Представлена стартовая интенсивная терапия септического шока, включая подходы по назначению вазопрессорных и инотропных препаратов, рекомендации по выбору антибактериальных препаратов, особенности инфузионной и адьювантной терапии, в том числе при рефрактерном к терапии септическом шоке. Обсуждены вопросы хирургического лечения очага инфекции. Представлены критерии качества оказания медицинской помощи взрослым пациентам с септическим шоком и алгоритмы действий врача при диагностике и интенсивной терапии пациентов с септическим шоком.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: септический шок, интенсивная терапия, рекомендации

* *Для корреспонденции:* Сметкин Алексей Анатольевич — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Россия; e-mail: anesth_sm@mail.ru

☑ *Для цитирования:* Киров М.Ю., Кузьков В.В., Проценко Д.Н., Щеголев А.В., Бабаев М.А., Белоцерковский Б.З., Быков А.О., Грицан А.И., Кулабухов В.В., Куликов А.В., Купрейчик В.Л., Лакхин Р.Е., Лебединский К.М., Рей С.И., Руднов В.А.,

Abstract

The paper represents the clinical guidelines for septic shock in adults, approved by the All-Russian public organization “Federation of anesthesiologists and reanimatologists” in 2023. Septic shock is a widespread condition with a high mortality rate. The recommendations cover the issues of etiology, pathogenesis, clinical signs and symptoms, methods of laboratory and instrumental diagnosis of septic shock. The clinical guidelines present initial therapy for septic shock, including approaches to vasopressor and inotropic therapy, recommendations for choosing antibacterial drugs, fluid and adjuvant therapy. The issues of surgical treatment of the infection are discussed. The article contains the criteria for the quality of medical care for the adult patients with septic shock and algorithms for the decision making in the diagnosis and intensive care of patients with septic shock.

KEYWORDS: septic shock, intensive care, clinical guidelines

* *For correspondence:* Alexey A. Smetkin — Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; e-mail: anesth_sm@mail.ru

☑ *For citation:* Kirov M. Yu., Kuzkov V. V., Protsenko D. N., Shchegolev A. V., Babaev M. A., Belotserkovskiy B. Z., Bykov A. O., Gritsan A. I., Kulabukhov V. V., Kulikov A. V., Kupreichik V. L., Lakhin R. E., Lebedinskii K. M., Rey S. I., Rudnov V. A., Smetkin A. A., Surkov M. V., Shifman E. M.,

Сметкин А.А., Сурков М.В., Шифман Е.М., Шляпников С.А., Ярустовский М.Б., Заболотских И.Б. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;4:7–42.
<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-7-42>

Shlyapnikov S.A., Yarustovsky M.B., Zabolotskikh I.B. Septic shock in adults: guidelines of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". Annals of Critical Care. 2023;4:7–42.
<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-7-42>

✉ Поступила: 22.06.2023

📄 Принята к печати: 04.09.2023

📅 Дата онлайн-публикации: 31.10.2023

✉ Received: 22.06.2023

📄 Accepted: 04.09.2023

📅 Published online: 31.10.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-7-42

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение

Септический шок (СШ) — вариант течения сепсиса с выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сопровождающийся высоким риском летального исхода. СШ диагностируется при сочетании артериальной гипотензии, не устраняемой инфузионной терапией и требующей применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АД_{ср}) выше 65 мм рт. ст., и повышения концентрации лактата артериальной крови более 2 ммоль/л [1–3].

1.2. Этиология и патогенез сепсиса и септического шока

Сепсис и СШ являются результатом реакции организма пациента на инфекцию, которая вызывает нарушение органной функции. На сегодняшний день в большинстве крупных многопрофильных медицинских центров преобладает грамотрицательный сепсис. В исследовании EPIC III, включившем более 15000 пациентов по всему миру, грамотрицательные микроорганизмы явились причиной инфекции у 65% пациентов, грамположительные — у 37%, грибы — у 16%. У 44% пациентов с положительными результатами микробиологических исследований различных источников инфекции были выделены ассоциации из двух и более микроорганизмов [4]. К современным особенностям этиологии сепсиса в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) можно отнести увеличение этиологической роли энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы различных классов, высокорезистентных неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*

и *Acinetobacter baumannii*), а также грибов. Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций связано с увеличением продолжительности жизни лиц, перенесших критические состояния в результате внедрения новых технологий жизнеобеспечения, дефектами инфекционного контроля и неоправданно широким применением в клинической практике цефалоспоринов III поколения, фторхинолонов и карбапенемов, что ведет к дальнейшему росту резистентности. Согласно результатам отечественного исследования ЭРГИНИ, в этиологической структуре нозокомиальных инфекций на долю *Klebsiella spp.* приходится 21,3%, *Escherichia coli* — 13,3%, *Acinetobacter spp.* — 11,9%, *P. aeruginosa* — 7,7%, *Enterobacter spp.* — 5,2%, *Staphylococcus aureus* — 12,2%, *Enterococcus faecalis* — 8,0%, *Staphylococcus spp.* — 5,6%, *Enterococcus faecium* — 3,7%, *Streptococcus spp.* — 3,1%, грибов рода *Candida* — 8,6% [5]. Вирусы также могут запускать синдром системного воспалительного ответа (ССВО) с тяжелой органной дисфункцией, включая развитие шока, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и острого повреждения почек (ОПП). В последние годы особое значение в повышении количества инфекций имеют коронавирусы, включая severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), вирус «птичьего» гриппа А (H5N1) и вирус «свиного» гриппа А (H1N1) [6–11].

Патофизиология СШ сложна и неоднородна. Факторы, свойственные возбудителю, очагу инфекции и организму пациента, генерируют разные фенотипы реакции с разной степенью активации систем воспаления, свертывания крови и воздействия на эндотелий, влиянием на гемодинамику и микроциркуляцию [12].

Воспалительная реакция у большинства людей носит адаптивный характер и помогает контролировать инфекцию. Однако при сепсисе возникает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными механизмами. Прогрессирование этого дисбаланса при СШ характеризуется развитием ССВО, который включает в себя активацию различных клеточных линий

(моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, эндотелиальных клеток, тромбоцитов), локальную и системную выработку цитокинов, стимуляцию белкового каскада плазмы (например, системы комплемента), активацию клеточных структур (таких как клетки-предшественники, клетки-носители и т. д.), внутреннего (контактная система) и внешнего путей свертывания крови и фибринолиза, выработку липидных медиаторов и активацию пути оксида азота (NO), выработку свободных радикалов, стимуляцию В- и Т-лимфоцитов и их протеолиз.

Активация каскада свертывания крови при воспалении является частью адаптивного иммунного ответа организма на инфекцию [13]. Однако дисбаланс коагуляции при сепсисе и СШ, характеризующийся активацией факторов свертывания крови в результате повреждения микрососудистого русла, может вызвать дисфункцию органов в зависимости от степени распространенности [14]. В развитии внутрисосудистого свертывания играют роль три ключевых фактора: активация каскада свертывания крови, агрегация тромбоцитов и повреждение эндотелия. При сепсисе и СШ происходит не только активация коагуляционного каскада, но и нарушается его регуляция (в первую очередь фибринолитическая система), что способствует нарастанию нарушений микроциркуляции [15, 16].

При сепсисе и СШ одной из основных мишеней является эндотелий сосудов. Эндотелиальные клетки поддерживают баланс между состоянием сосудистого тонуса, адгезией клеток крови и коагуляцией. С помощью различных механизмов эндотелий способен контролировать вазомоторный тонус, поддерживать кровоток и вмешиваться в ССВО. При воздействии различных цитокинов и других медиаторов воспаления свойства эндотелия кардинально изменяются: на эндотелиальной поверхности происходит активация коагуляции, развивается блокада фибринолиза, опосредованная массивным высвобождением ингибитора активатора плазминогена, экспрессией молекул адгезии и выработкой медиаторов воспаления и вазоактивных веществ [17, 18].

На макрогемодинамическом уровне СШ состоит из различных фаз, отражаемых в том числе общепринятой концепцией ROSE (R — resuscitation [реанимация], O — optimisation [оптимизация], S — stabilisation [стабилизация], E — evacuation [эвакуация]). В первой фазе СШ возникает гиповолемия, вызванная главным образом относительной потерей объема циркулирующей крови вследствие увеличения венозной емкости и уменьшения объема крови, определяющих венозный возврат. На гиповолемию также влияют потери объема вследствие лихорадки, ограничение питания, кровотечения, диареи и т. д. Вторая фаза СШ — гипердинамическая фаза сепсиса, а третья — сердечная дисфункция, ведущая к полиорганной недостаточности (ПОН), хотя сепсис-ассоциированная кардиомиопатия может наблюдаться с самого начала заболевания. Эти фазы могут чередоваться, всегда характеризуясь тем, что СШ — это в первую очередь проблема распределения кровотока. Ранняя гипердинамическая фаза СШ сопровождается

высоким сердечным выбросом, низким периферическим сопротивлением и относительной гиповолемией. Затем следует гиподинамическая фаза с низким сердечным выбросом, ухудшением перфузии тканей и ПОН.

Интенсивная терапия СШ традиционно основывалась на коррекции изменений макроциркуляции с помощью таких переменных, как ответ на инфузию кристаллоидов [19] или вазоактивную поддержку [20]. Однако имеются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о связи ухудшения микроциркуляции с органной дисфункцией и смертностью. Нарушения микроциркуляции, вызванные СШ, приводят к снижению плотности функционирующих капилляров, нарушению перфузии микроциркуляторного русла и гипоксии тканей. В экспериментальных условиях показано, что тканевая гипоксия, определяемая снижением парциального давления кислорода, вызывает гипоперфузию тканей [21]. В исследованиях подъязычной микроциркуляции было продемонстрировано, что уменьшение выраженности тканевой гипоксии приводит к улучшению перфузии [22, 23]. Это свидетельствует о том, что повышение оксигенации связано с улучшением микроциркуляции и, в свою очередь, со снижением риска летального исхода [24].

Адаптация микрососудистой зоны в норме осуществляется в основном за счет периваскулярной симпатической системы и эндотелия [25]. Кроме того, эритроциты функционируют как внутрисосудистые переносчики различных молекул; так, снижение насыщения гемоглобина кислородом вызывает высвобождение оксида азота (NO) и последующее расширение капилляров [26]. При СШ эти механизмы дополняются дисбалансом между вазоконстрикторами и вазодилататорами и изменениями гликокаликса [27]. Так, изменяются толщина гликокаликса и его регулирующие свойства, нарушается высвобождение веществ, необходимых для метаболизма, затрудняется взаимодействие между поверхностью эндотелия и циркулирующими клетками [28, 29]. Активация коагуляции также меняет капиллярный гомеостаз и диффузию кислорода между тканями. Наконец, важную роль играет адгезия клеток к поврежденным тканям. Вследствие изменений в эндотелиальной стенке эритроциты патологически деформируются [30], что снижает их эффективность для транспорта кислорода и усиливает несоответствие между перфузией и оксигенацией [31].

Для описания микроциркуляторных нарушений при сепсисе и их коррекции используется концепция «согласованности (когерентности) гемодинамики», которая означает, что интенсивная терапия СШ должна быть основана на улучшении капиллярного кровотока [32, 33]. Доставка кислорода тканям может быть неэффективной из-за нарушения диффузии жидкости и кислорода. Выделяют четыре типа утраты когерентности гемодинамики: неоднородность перфузии капилляров в пределах одной и той же ткани, гемодилуция, нарушающая диффузию жидкости, увеличение сосудистого сопротивления или препятствие венозному оттоку, а также отек

тканей, вторичный по отношению к увеличению проницаемости капилляров с нарушением диффузии жидкости. Dubin et al. продемонстрировали, что повышение АДср выше 65 мм рт. ст. при увеличении дозы норэпинефрина может улучшить сердечный выброс, системное сосудистое сопротивление и различные макрогемодинамические параметры, однако это не всегда сопровождается улучшением перфузии микрососудов [34]. В связи с этим стратегии, основанные только на введении вазопрессорных и инотропных препаратов и инфузионной терапии, не позволяют добиться оптимального результата, если не удастся поддерживать кровоток на уровне микроциркуляции [35]; в свою очередь, улучшение микроциркуляции ассоциируется с улучшением органной функции [36–38].

1.3. Эпидемиология септического шока

Сепсис и СШ ежегодно поражают миллионы людей по всему миру и приводят к гибели 30–60% заболевших [39–43].

Распространенность сепсиса в ОРИТ составляет около 25%, причем в 50% случаев сепсис имеет нозокомиальное происхождение. Общая частота развития сепсиса в стационаре составляет 9,3 случая на 1000 пациентов, а в ОРИТ этот показатель возрастает до 56,5 случая на 1000 госпитализированных в стационар пациентов. Летальность пациентов с сепсисом и ПОН в ОРИТ достигает 50% [44–47]. В период пандемии коронавирусной инфекции летальность при развитии СШ превышала 80% [48, 49]. Таким образом, актуальность проблемы очевидна; в связи с этим целью данных клинических рекомендаций стала разработка мер по улучшению диагностики и результатов лечения СШ.

1.4. Особенности кодирования септического шока по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

R 57.2 Септический шок.

1.5. Классификация септического шока

Общепринятой классификации СШ не существует. По клинической форме выделяют СШ и рефрактерный СШ [50–52].

Рефрактерный СШ — это вариант СШ, при котором потребность в вазопрессорной терапии в пересчете на дозу норэпинефрина (норадреналиновый эквивалент) превышает 0,5 мкг/кг/мин и сохраняется более 12 ч на фоне отсутствия чувствительности к инфузионной нагрузке.

1.6. Клиническая картина

Клиническая диагностика СШ определяется циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, а также локализацией очага инфекции.

В анамнезе следует выяснить наличие исходного воспалительного или гнойного заболевания/процесса, сроков развития заболевания. *Специфических для СШ жалоб не существует.* Предъявляемые жалобы могут быть связаны с наличием первичного воспалительного (инфекционного) очага (боль, дискомфорт, дисфункция пораженного органа, ткани). Классическими «окнами шока», позволяющими быстро заподозрить СШ, принято считать хорошо заметные при первом контакте с пациентом признаки, включая вновь возникшую энцефалопатию (ментальные нарушения, делирий), нарушение микроциркуляции в области кожного покрова и редуцию темпа диуреза (как правило, менее 0,5 мл/кг/ч) [53].

Могут отмечаться неспецифические жалобы, связанные с интоксикацией, ССВО и ПОН.

Общие (неспецифические) жалобы и симптомы:

- слабость, миалгия, недомогание, упадок сил, пассивное поведение;
- повышение температуры тела (жар, озноб, потливость) или гипотермия.

Жалобы и симптомы в зависимости от пораженных органов (ПОН):

- кашель, одышка, боли в грудной клетке;
- сердцебиение, аритмия;
- тошнота, рвота, потеря аппетита, желтушность кожи и слизистых, сухость во рту; боль в животе, вздутие живота, задержка стула;
- головные боли, эйфория, возбуждение, бред, заторможенность, нарушение сознания вплоть до комы;
- боль в пояснице, отсутствие или малый объем мочи (диурез менее 0,5 мл/кг/ч более 2 ч подряд);
- кожные кровоизлияния, кровоточивость десен, носовое кровотечение.

Симптомы и признаки сепсиса и СШ могут быть малозаметными, и часто дисфункцию органов, в том числе и циркуляторные нарушения, принимают за проявления других заболеваний.

Важным моментом является определение связи с инфекцией, запустившей развитие органной дисфункции — именно это является первым шагом при первичном контакте с пациентом (Электронные приложения 1–4). Проявлением ответа организма на инфекцию является развитие симптомов ССВО:

- температура тела выше 38 °С или меньше 36 °С;
- частота дыхания 20 вдохов в минуту и более;
- тахикардия более 90 ударов в минуту;
- лейкопения менее 4000 в 1 мкл или лейкоцитоз более 12000 в 1 мкл или сдвиг лейкоцитарной формулы влево более 10%.

Пациенты, демонстрирующие более двух критериев ССВО, должны пройти дальнейшее клиническое и лабораторное исследование, при этом наличие ССВО еще не позволяет поставить диагноз сепсиса.

2. Диагностика, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз СШ устанавливают на основании физикального, инструментального обследования и лабораторных данных.

- При физикальном обследовании следует обратить внимание на кожный покров. Признаками нарушения перфузии служат увеличение времени капиллярного заполнения («симптом пятна») и изменение цвета и рисунка кожи (мраморность) [54–58].
- Лабораторным критерием СШ является повышение концентрации лактата артериальной крови. Лактат артериальной крови служит важным биомаркером тканевой гипоксии и дисфункции, хотя не является прямым показателем тканевой перфузии [59]. Третье международное определение сепсиса и СШ включает повышение концентрации лактата крови до 2 ммоль/л и более как свидетельство клеточного стресса, сопровождающего рефрактерную гипотензию [1, 60–62].
- Инструментальным критерием СШ является значение АДср. Этот показатель является детерминантой перфузии тканей, его снижение менее 65 мм рт. ст. приводит к развитию дисфункции органов [2, 62–65].

Рекомендация 1. У пациентов с подозрением на СШ для установления диагноза рекомендуется определить АДср [2, 63–65] (УДД — 3, УУР — С).

Комментарий. Снижение АДср менее 65 мм рт. ст. ведет к нарушению органного кровотока, ухудшает микроциркуляцию и является предиктором неблагоприятного исхода [2, 62–66]. Снижение артериального давления (АД) ассоциируется с развитием повреждения почек, инфаркта миокарда II типа и прочими органными нарушениями.

Рекомендация 2. У пациентов с подозрением на СШ для установления диагноза рекомендовано оценить концентрацию лактата артериальной крови [61, 65–67] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. Взаимосвязь концентрации лактата и летальности пациентов с сепсисом убедительно доказана во многих исследованиях [67, 68]. Оценка концентрации лактата входит в перечень «мероприятий первого часа» при сепсисе [69, 70], а его повышение является частью определения СШ. «Точка отсечения» концентрации лактата варьирует в различных источниках от 1,6 до 2,5 ммоль/л с чувствительностью 66–83 % и специфичностью 80–85 %.

Третье международное консенсусное определение сепсиса и СШ, а также международные рекомендации кампании «Выживая при сепсисе» определили пороговую концентрацию лактата для диагностики СШ как 2 ммоль/л [69]. При повышении концентрации лактата у пациентов с подозрением на СШ следует рассмотреть прочие возможные причины гиперлактатемии [69, 71].

Рекомендация 3. Рекомендуется считать СШ разрешившимся при устойчивом снижении вазопрессорной поддержки и нормализации уровня лактата [65–67] (УДД — 1, УУР — С).

Комментарий. Мы предлагаем считать СШ разрешившимся при следующих условиях:

- отсутствие потребности в вазопрессорной поддержке более 0,05 мкг/кг/мин в норадреналиновом эквиваленте на протяжении 12 ч для поддержания АДср более 65 мм рт. ст.;
- концентрация лактата артериальной крови менее 2 ммоль/л.

Также при рассмотрении вопроса о разрешении СШ могут быть приняты в расчет следующие факторы: улучшение состояния в отношении течения основного заболевания, уменьшение тяжести органной дисфункции по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), регресс компонентов системного воспалительного ответа, метаболических и микроциркуляторных нарушений, синдрома накопления жидкости и капиллярной утечки с переходом пациента в стадии стабилизации и эвакуации концепции ROSE [60, 65–69].

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе 1.6 «Клиническая картина».

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование должно быть направлено на выявление признаков нарушения перфузии тканей и органов, ССВО, источника сепсиса и СШ.

Общий осмотр кожного покрова и слизистых:

- горячий кожный покров;
- бледность, мраморность кожи;
- гиперемия лица, акроцианоз;
- желтушность склер и кожного покрова;
- геморрагическая сыпь (от точечных петехий до сливных экхимозов и крупных геморрагических и некротических очагов; появляется в ранние сроки, локализуется на передней поверхности грудной клетки, на животе и руках) при коагулопатии и тромбоцитопении;
- увеличение размеров локальных лимфоузлов, полилимфаденопатия.

Оценка состояния дыхания:

- тахипноэ, диспноэ, одышка смешанного характера;
- изменение перкуторной картины: над участками уплотнения легочной ткани, скопления жидкости в плевральной полости обнаруживается укорочение/притупление перкуторного звука;
- изменение голосового дрожания: его ослабление над участками с плевральным выпотом, усиление над участками консолидации/инфильтрации легочной ткани;
- изменение аускультативной картины над легкими включает ослабленное, жесткое дыхание, бронхиальное дыхание; появление влажных хрипов и крепитации над пневмоническими участками.

Клиническое исследование сердца (аускультация и перкуссия сердца, исследование пульса и верхушечного толчка и пр.):

- ослабление звучности тонов сердца;
- тахикардия, тахиаритмия;
- расширение границ относительной тупости сердца (при развитии миокардита).

Исследование живота:

- обратить внимание на наличие перитонеальных симптомов (выявление первичного инфекционного очага) и признаков внутрибрюшной гипертензии как фактора, влияющего на дыхание и гемодинамику, функцию почек и спланхничный кровоток в органах брюшной полости. Для сепсиса характерны спленомегалия и гепатомегалия, вздутие живота (тимпанит), ослабление или отсутствие перистальтики кишечника, гастростаз.

В качестве дополнения к другим мерам оценки перфузии у пациентов с СШ предлагается использовать показатель времени капиллярного наполнения и оценивать тяжесть нарушений микроциркуляции (Электронное приложение 5).

Альтернативные методы оценки органной перфузии могут быть использованы в случае недоступности более совершенных методов мониторинга гемодинамики для оценки эффективности и безопасности инфузионной терапии. В исследовании ANDROMEDA-SHOCK оценивали стратегию, направленную на нормализацию времени капиллярного наполнения, в сравнении со стратегией, направленной на нормализацию или снижение уровня лактата на 20 % каждые 2 ч в первые 8 ч терапии СШ. На третий день в группе, где оценивали время наполнения капилляров, выраженность ПОН, оцененная по шкале SOFA, была значительно меньше, при этом летальность на 28-й день не отличалась. В исследованиях Dumas G. et al. (2019) [72] и Ait-Oufella N. et al. (2011) [73] тяжесть и распространенность микроциркуляторных нарушений были факторами, ассоциирующимися с летальным исходом.

Рекомендация 4. В качестве дополнения к прочим методам оценки перфузии у пациентов с СШ рекомендуется использовать показатель времени капиллярного наполнения и/или шкалу тяжести микроциркуляторных нарушений («пятнистости») [72–75] (УДД — 2, УУР — С).

Комментарий. В дополнение к прочим маркерам перфузии предлагается для контроля эффекта терапии оценивать у взрослых пациентов с СШ время капиллярного заполнения («симптом пятна»). Пороговым значением нарушения тканевой перфузии у пациентов с СШ является показатель времени капиллярного наполнения более 3 секунд. При оценке по шкале тяжести микроциркуляторных нарушений (Электронное приложение 5) в 2–3 балла летальность составляет 17 %, 4–5 баллов — 75 % [73, 76].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

В ранней диагностике сепсиса и при планировании интенсивной терапии ведущее значение имеют клиническая картина, наличие органной дисфункции и нарушение перфузии тканей. Для оценки по шкалам ССВО и SOFA требуется выполнение клинического и лабораторного обследования, что позволяет охарактеризовать тяжесть ПОН.

СШ является состоянием, угрожающим жизни пациента, которое требует экстренного медицинского вмешательства. Отсрочка начала интенсивной терапии (в частности, антибактериальной) у данной группы пациентов на каждый час увеличивает вероятность летального исхода на 4–8 % (по некоторым оценкам, выше) [69, 77, 78], поэтому лабораторная диагностика сепсиса в последние годы претерпевает качественные изменения. Одним из первоочередных диагностических мероприятий является посев крови. Вместе с тем посев крови имеет ряд серьезных ограничений, в связи с чем его чувствительность достигает лишь 25–42%. На результат влияет предшествующая антимикробная терапия (АМТ), а отрицательный посев не гарантирует отсутствия бактериемии [79, 80]. Наконец, минимальное время до получения результата составляет 48 ч, что делает практически невозможным применение данного метода диагностики сепсиса в качестве основополагающего. Тем не менее микробиологическое исследование крови и других сред абсолютно необходимо для определения этиологии и механизма развития сепсиса, обоснования выбора или смены режимов этиотропной АМТ, оценки ее эффективности [81, 82]. С целью идентификации возбудителя в биологическом субстрате сегодня все чаще используют молекулярно-генетические методы исследования. Полимеразная цепная реакция позволяет обнаруживать единичные копии молекул рибонуклеиновых кислот патогенных бактерий, вирусов,

грибов в различных биологических жидкостях организма в течение 5–6 ч с момента забора материала на исследование. На результат исследования не оказывает влияния проводимая АМТ, что является неоспоримым преимуществом перед бактериологическими посевами крови на стерильность. Использование мультиплексных тест-систем позволяет диагностировать в ходе одной реакции сразу несколько инфекционных агентов, а проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени делает возможным выявление точного числа копий генетического материала. Молекулярно-генетические методы исследования позволяют идентифицировать уровни экспрессии генов устойчивости к антибиотикам и генетические детерминанты резистентности, выявлять новые приобретенные механизмы устойчивости и проводить молекулярное типирование различных штаммов. Все большее распространение получают методы ускоренной идентификации патогенов путем прямого белкового профилирования методом масс-спектрометрии MALDI-TOF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация, от англ. «Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization»). Данные методы исследования с каждым годом все активнее внедряют в клиническую практику, однако на данный момент они не получили должного распространения ввиду их достаточно высокой стоимости.

Рекомендация 5. У пациентов с СШ рекомендуется выполнить забор образцов крови и других биологических сред (из предполагаемого/доказанного источника инфекции) для микробиологической диагностики при возможности до начала АМТ с целью обеспечения максимальной чувствительности метода [80, 83] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарий. Для обеспечения максимальной чувствительности метода образцы крови и других биологических сред для посева или другого микробиологического исследования по возможности должны быть получены до начала АМТ. Если это невозможно, то кровь и другие биологические среды для микробиологического исследования должны быть взяты в течение 30 мин до введения очередной дозы антибиотика, когда концентрация препарата в крови минимальна [1, 69, 78, 81–83].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Рекомендация 6. У пациентов с СШ рекомендуется использовать динамические параметры для прогнозирования и контроля ответа на инфузионную терапию (тест с пассивным подъемом ног, тест с инфузионной нагрузкой, показатели вариабельности ударного объема и пульсового давления, а также показатели эхокардиографии) [84–86] (УДД — 1, УУР — В).

Комментарий. Программа инфузионной терапии должна строиться на основании текущей оценки волемического статуса и органной перфузии. Частота сердечных сокращений, центральное венозное давление и систолическое АД недостаточно точно отражают волемический статус пациента. При наличии возможности для оценки восприимчивости к инфузионной терапии могут быть проведены динамические функциональные тесты, включая тест с пассивным подъемом ног на 45° (с оценкой сопутствующих тесту изменений ударного объема, или пульсового давления, или концентрации углекислого газа в конце выдоха) и тест со стандартной инфузионной нагрузкой (3–7 мл/кг) или мини-нагрузкой (1–2 мл/кг) под контролем описанных выше параметров, а также проведена оценка динамических показателей, включая изменения ударного объема или пульсового давления в зависимости от колебаний внутригрудного давления. Восприимчивость к инфузионной терапии диагностируется при повышении сердечного выброса после данных тестов более чем на 15 % от исходных значений, а также при исходных значениях вариаций ударного объема и пульсового давления более 13 %. Проведение вышеназванных функциональных тестов и оценка динамических параметров требуют оснащения ОРИТ специальными средствами мониторинга. При недоступности измерения сердечного выброса или ударного объема увеличение пульсового давления более чем на 15 % или концентрации углекислого газа в конце выдоха более чем на 5 % от исходных значений в результате пассивного поднятия нижних конечностей в течение 60–90 секунд может прогнозировать положительный ответ на инфузионную терапию [85, 86]. Вместе с тем динамические параметры и функциональные тесты отражают лишь ранний краткосрочный ответ на инфузионную нагрузку, а их точность может быть снижена в результате воздействия ряда факторов.

Рекомендация 7. С целью оперативной коррекции вазопрессорной и инотропной терапии при СШ рекомендуется использовать инвазивный мониторинг АД [63, 66, 87, 88] (УДД — 3, УУР — С); при дозах норэпинефрина более 0,3 мкг/кг/мин целесообразен мониторинг АД в бедренной артерии [91] (УДД — 3, УУР — С).

Комментарий. Точность неинвазивной оценки АД (осциллометрический метод с манжетой) на фоне критических состояний может снижаться. Расхождение показателей неинвазивного мониторинга АД с данными, полученными при инвазивном измерении, более выражено при шоке [87–90]. Введение артериального катетера позволяет более безопасно, воспроизводимо и непрерывно измерять АД в режиме реального времени для коррекции терапии на основании оперативной и точной информации об АД [87, 88]. У трети пациентов с СШ показатель АД_{ср} в бедренной артерии выше, чем в лучевой на 10 мм рт. ст. и более [91]. В связи с этим

в отсутствие противопоказаний (тромбоцитопения, выраженная коагулопатия) на фоне рефрактерного СШ может оказаться целесообразной катетеризация бедренной артерии [92]. Кроме того, у пациентов с рефрактерным СШ для комплексной оценки показателей гемодинамики, прогнозирования исхода критического состояния и выбора персонализированной терапии при наличии возможности целесообразно рассмотреть вопрос о мониторинге сердечного выброса и волюметрических параметров [93, 94]. На фоне инвазивного мониторинга гемодинамики необходимо помнить, что артериальная катетеризация может ассоциироваться с инфекционными, ишемическими и геморрагическими осложнениями.

2.5. Иные диагностические исследования

Для объективизации состояния пациентов и его контроля в динамике предлагается использовать балльную оценку состояния органов и систем. Одной из наиболее часто применяемых систем оценки органной функции является шкала SOFA (Электронное приложение 6).

Рекомендация 8. У пациентов с СШ для определения тяжести органной дисфункции рекомендуется использовать шкалу SOFA [1, 41, 44, 46] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. Третье международное согласительное определение сепсиса и СШ («Сепсис-3») установило опасную для жизни дисфункцию органов как ключевой критерий сепсиса. Саму дисфункцию органов было предложено оценивать с помощью шкалы SOFA. Для диагностики сепсиса органная дисфункция должна быть определена как увеличение количества баллов по шкале SOFA на 2 или более от исходных значений [1, 69]. В то же время *Surviving Sepsis Campaign 2021* не рекомендует применять шкалу *quick SOFA (qSOFA)* (Электронное приложение 7) в противовес критериям *CCBO*, шкалам *NEWS (National Early Warning Score)*, *NEWS 2* (Электронное приложение 8) и *MEWS* в качестве единственного (изолированного) скринингового инструмента при сепсисе или СШ.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Управление гемодинамикой при септическом шоке

3.1.1. Инфузионная терапия при септическом шоке

Рекомендация 9. При СШ с целью устранения гиповолемии и купирования тканевой гипоперфузии рекомендуется незамедлительное начало инфузионной терапии кристаллоидными растворами [95–97] (УДД — 1, УУР — В).

Комментарий. Раннее начало терапии кристаллоидами при СШ ведет к снижению летальности [96]. Инфузионная терапия при сепсисе, особенно на начальном этапе лечения, должна быть персонализированной, а подход к назначению фиксированного объема инфузии не сопровождается улучшением клинического исхода [97]. Невозможно применить единую формулу ко всем пациентам, поскольку потребности в жидкости существенно различаются (в зависимости от источника сепсиса и существовавшей ранее сердечно-сосудистой дисфункции). В основе начальной инфузионной нагрузки при СШ должен лежать персонализированный подход. Необходима конкретизация объема инфузии с учетом ранней оценки пульсового давления, признаков гиповолемии, динамики температуры тела, возраста и сопутствующей патологии. Предлагается начинать введение жидкости с объема 7 мл/кг за 30–60 мин на фоне тщательного наблюдения за пациентом (реакция гемодинамики, темпа диуреза, состояния газообмена) [95–97]. В случае усиления тахипноэ или снижения сатурации следует уменьшить темп инфузионной терапии, и наоборот, следует рассмотреть вопрос об увеличении скорости инфузии, если сохраняются признаки гипоперфузии, а функция дыхания не нарушена.

Рекомендация 10. При СШ для инфузионной терапии первой линии с целью устранения гиповолемии рекомендуются сбалансированные кристаллоидные растворы [98–100] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий. Выбор оптимального кристаллоидного раствора остается предметом дискуссий. Традиционно для инфузионной терапии применяли 0,9 % раствор натрия хлорида. Однако известно, что использование больших объемов 0,9 % раствора натрия хлорида связано с риском осложнений, таких как гиперхлоремический ацидоз, ОПП, гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Исходя из этого в инфузионной терапии СШ более предпочтительны сбалансированные растворы [101–105]. Сбалансированным считается изотонический кристаллоидный раствор, содержащий компоненты, которые могут восстановить и поддерживать водно-электролитный баланс и кислотно-основное состояние за счет соединений, замещающих слабые кислоты (ранее часто обозначаемых как «предшественники бикарбоната») и полностью подвергающихся метаболизму (сукцинат, малат, глюконат, лактат, ацетат). Важной характеристикой

сбалансированных кристаллоидов является пониженная концентрация ионов хлорида (обычно менее 110 ммоль/л) по сравнению с 0,9 % раствором натрия хлорида (концентрация хлорида 154 ммоль/л при нормальной концентрации в плазме 95–105 ммоль/л) и, таким образом, близкий к физиологическому показатель разности сильных ионов (24–29 ммоль/л). Последний рассчитывается как разность $cNa^+ - cCl^-$.

Рекомендация 11. При СШ не рекомендуется использовать растворы гидроксипроксиэтилкрахмала [106–108] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и метаанализах, сравнивающих препараты гидроксипроксиэтилкрахмала и кристаллоиды, было достоверно выявлено, что использование гидроксипроксиэтилкрахмала в значительной степени увеличивает риск ОПП, заместительной почечной терапии (ЗПТ) и частоты летальных исходов [99, 108].

Рекомендация 12. При СШ не рекомендуется использовать растворы желатина для инфузионной терапии с целью устранения гиповолемии [106–108] (УДД — 1, УУР — С).

Комментарий. Доказательств эффективности и безопасности использования препаратов на основе желатина при СШ в сравнении с кристаллоидами на сегодняшний день не существует. В одном из метаанализов при косвенном сравнении эффектов препаратов на основе желатина и кристаллоидов не было обнаружено разницы в летальности [99]. В другом метаанализе, сравнивающем препараты желатина и сбалансированные кристаллоиды, было обнаружено, что в группе желатина повышена частота ОПП и ЗПТ [107]. Также было выявлено, что использование инфузии препаратов желатина при гиповолемии может провоцировать анафилаксию и нарушения системы гемостаза [109].

Рекомендация 13. У пациентов с СШ не рекомендуется рутинное использование препаратов альбумина в качестве инфузионной среды для коррекции гиповолемии [98, 110–112] (УДД — 1, УУР — В).

Комментарий. Альбумин с молекулярной массой до 67 кДа способен более эффективно поддерживать онкотическое давление плазмы крови по сравнению с кристаллоидами [113]. При использовании в ходе начальной терапии СШ он не дает преимуществ перед кристаллоидами в качестве инфузионной среды для лечения СШ. В последние годы опубликовано два исследования и два метаанализа по данной проблеме [98, 110–112]. Кокрейновский обзор, включающий

РКИ по сравнению эффективности кристаллоидов и альбумина, не выявил значимой разницы по 30- и 90-дневной летальности, а также по частоте ОПП, требующей выполнения ЗПТ [98]. В крупном клиническом исследовании ALBIOS не получено различий в летальности в обеих группах в 28-дневный и 90-дневный период, также не было разницы по риску органических дисфункций, количеству дней без искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и применению вазопрессоров [113]. Учитывая отсутствие достоверных данных о пользе альбумина у пациентов с СШ, высокую стоимость и ограниченную доступность препарата, мы предлагаем не использовать альбумин без соответствующих показаний в качестве инфузионной среды для начальной интенсивной терапии СШ.

Рекомендация 14. При СШ рекомендуется применение альбумина у тех пациентов, которые получили большие объемы кристаллоидов, с целью поддержания онкотического давления плазмы крови и коррекции гипоальбуминемии [110, 113] (УДД — 2, УУР — С).

Комментарий. Рекомендация по назначению альбумина у пациентов, получавших большие объемы кристаллоидов, опирается на данные, демонстрирующие более высокое АД [113] и давление наполнения [110], а также снижение гидробаланса [113] при использовании альбумина. В качестве определения «большого объема» кристаллоидов предлагается использовать порог суточного кумулятивного баланса, превышающий 5 % от реальной массы тела, т. е. более 50 мл/кг за первые 24 ч (например, достигнутый кумулятивный суточный гидробаланс для пациента массой 75 кг, превышающий +3750 мл). Дополнительным ориентиром для назначения альбумина в сочетании с «большим объемом кристаллоидов» при СШ является быстрое снижение концентрации альбумина в плазме крови (более 10 г/л) за первые сутки и альбумин крови менее 30 г/л.

Рекомендация 15. У пациентов с СШ рекомендуется трансфузия эритроцитарной взвеси или эритроцитарной массы при снижении концентрации гемоглобина менее 70 г/л. Исключение могут составлять пациенты с ишемией миокарда и острым коронарным синдромом, гипоксемией и повреждением головного мозга, у которых в качестве порога для трансфузии может быть концентрация гемоглобина менее 90 г/л [114, 115] (УДД — 1, УУР — В).

Комментарий. В исследовании «The Transfusion Requirements in Septic Shock» — «Показания к переливанию крови при СШ» (TRISS) изучался порог концентрации гемоглобина для назначения гемотрансфузии 70 г/л по сравнению с 90 г/л у 1005 пациентов с СШ после поступления в ОРИТ. Результаты показали схожую 90-дневную летальность

и частоту ишемических осложнений, с меньшим количеством трансфузий в группе с более низким порогом концентрации гемоглобина [114, 115]. Требования к переливанию крови в исследовании *Critical Care (TRICC)*, в котором сравнивались рестриктивный (концентрация гемоглобина не менее 70 г/л) и либеральный (концентрация гемоглобина не менее 100 г/л) подходы к гемотрансфузии у пациентов ОРИТ, не продемонстрировали различий в первичном исходе (30-дневная летальность). В подгруппе пациентов с сепсисом или СШ 30-дневная летальность была одинаковой в двух группах [116]. Обновленный метаанализ также не показал разницы в 28-дневной летальности [117].

3.1.2. Поддержание среднего артериального давления при септическом шоке

Рекомендация 16. У пациентов с СШ, получающих вазопрессорную терапию, рекомендуется поддерживать показатель АДср выше 65 мм рт. ст. в качестве целевого значения уровня безопасной перфузии органов [118, 119] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. АДср является ключевой детерминантой перфузии и системного давления наполнения, которые определяют венозный возврат и сердечный выброс [63, 120–122]. В РКИ, изучавших пациентов с СШ, сравнивали группы пациентов с целевыми значениями АДср 65–70 мм рт. ст. и 80–85 мм рт. ст. [118, 119]. В ходе этих исследований не удалось выявить различия в летальности, однако в подгруппе с более высокими целевыми значениями АД на 10,5 % реже приходилось прибегать к использованию ЗПТ при наличии в анамнезе хронической артериальной гипертензии. В то же время в подгруппе более высокого целевого значения АД чаще наблюдали пароксизмы фибрилляции предсердий. Метаанализ двух РКИ не выявил снижения летальности у пациентов с СШ при поддержании более высокого АДср (отношение рисков [ОР] 1,05; 95 %-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,90–1,23) [123]. В недавнем РКИ сравнили две группы пациентов с СШ 65 лет и старше. В первой группе допускался уровень АДср 60–65 мм рт. ст., во второй группе целевое значение АДср определялось лечащим врачом. В первой группе среднее значение АДср составило 66,7 мм рт. ст., во второй группе — 72,6 мм рт. ст. Суммарная доза вазопрессоров и продолжительность их применения в первой группе были значительно меньше. 90-дневная летальность в группах оказалась сопоставимой (41,0 и 43,8 %) [124, 125].

Рекомендация 17. У пациентов с СШ рекомендуется начинать введение вазопрессоров в периферическую вену для поддержания АДср до последующего обеспечения центрального венозного доступа [126–129] (УДД — 2, УУР — С).

Комментарий. Немедленное назначение вазопрессоров для восстановления АД является неотъемлемым компонентом терапии СШ. Вазопрессоры традиционно назначаются через центральный венозный доступ из-за опасений экстравазации, местной ишемии тканей и повреждения при периферическом введении. Однако процесс обеспечения доступа к центральным венам может занимать достаточно много времени и требует специального оборудования и обучения, что приводит к отсроченному началу введения вазопрессоров [126]. В небольшом исследовании ($n = 263$) пациенты случайным образом распределялись в группы периферического или центрального венозного доступа [127]. Потребность в вазопрессорах была показанием к венозному доступу у 70 % пациентов. Частота серьезных осложнений, связанных с катетеризацией, была выше у пациентов, рандомизированных в группу периферического введения, без существенной разницы в частоте незначительных осложнений. Наиболее частыми осложнениями периферического венозного доступа были технические проблемы с установкой катетера. Почти половина пациентов, отнесенных к группе периферического доступа, не нуждалась в последующей катетеризации центральной вены. Другие авторы также показали, что в ряде случаев СШ можно избежать катетеризации центральной вены [128]. Введение вазопрессоров через периферические внутривенные катетеры в течение периода до 6 ч в целом безопасно. Недавний систематический обзор показал, что экстравазация произошла у 3,4 % (95% ДИ 2,5–4,7 %) пациентов, у которых не было зарегистрировано эпизодов некроза тканей или ишемии конечностей [129]. В большинстве исследований сообщалось об отсутствии необходимости в активном лечении экстравазации, а систематический обзор заключает, что у большинства пациентов, у которых наблюдаются экстравазации, нет долгосрочных последствий [130]. Метаанализ показал, что 85 % зарегистрированных случаев экстравазации происходили, когда вазопрессоры вводили через катетер, расположенный дистальнее кубитальной ямки [130]. Возникновение местного повреждения тканей может быть более вероятным при их длительном применении. Результаты этой работы подтверждают, что введение вазопрессоров в течение короткого периода времени (< 6 ч) в хорошо установленный периферический катетер проксимальнее кубитальной ямки несет невысокий риск местного повреждения тканей [130].

Время до начала введения вазопрессоров может быть короче, если используется периферический доступ. Анализ исследования *ARISE* показал, что 42 % пациентов получали вазопрессоры через периферический катетер с более коротким временем до начала их введения (2,4 [1,3–3,9] против 4,9 ч [3,5–6,6], $p < 0,001$) [126]. Более того, большинство пациентов, которым вводили вазопрессоры через периферический доступ, достигали АДср > 65 мм рт. ст. в течение 1 ч. Задержка начала введения вазопрессоров и достижения АДср 65 мм рт. ст. была ассоциирована с повышенной летальностью [131, 132].

Рекомендация 18. У пациентов с СШ для восстановления АДср рекомендуется использовать норэпинефрин в качестве препарата первой линии вазопрессорной терапии [133–136] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий. Норэпинефрин рекомендован в качестве препарата выбора вазопрессорной поддержки у пациентов с СШ. Действие норэпинефрина опосредуется через α_1 - и β_1 -рецепторы, при этом практически не оказывая влияния на увеличение частоты сердечных сокращений. Помимо этого, норэпинефрин стимулирует венозную вазоконстрикцию, что позволяет мобилизовать значительную часть крови, увеличивая венозный возврат и преднагрузку. Стимуляция β_1 -рецепторов повышает сократительную способность миокарда, способствуя увеличению ударного объема. Вышеописанные эффекты норэпинефрина в совокупности увеличивают диастолическое АД, улучшая тем самым перфузионное давление в коронарных артериях [137]. Инфузия норэпинефрина должна быть начата как можно раньше у пациентов с СШ и гипотензией (АДср < 65 мм рт. ст.), поскольку длительность гипотензии является одним из основных факторов неблагоприятного исхода [138]. Задержка с введением норэпинефрина ассоциируется со значительным увеличением 30-дневной летальности [139, 140].

Рекомендация 19. У пациентов с СШ, сопровождающимся нарушением сократительной способности миокарда, для восстановления АДср рекомендуется применение эпинефрина в качестве вазопрессорного препарата второй линии [141, 142] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. Эпинефрин — препарат выбора второй линии вазопрессорной поддержки при рефрактерном СШ и высоких дозах норэпинефрина (более 0,5 мкг/кг/мин у пациентов без выраженной тахикардии) и/или его недоступности. Эпинефрин представляет собой мощный агонист β_1 -рецепторов миокарда с менее значительным эффектом на α_1 - и β_2 -рецепторы сосудов. В низких дозах эпинефрин опосредует свою активность преимущественно через β_1 -рецепторы, что сопровождается увеличением сократительной способности миокарда и снижением системного сосудистого сопротивления. Высокие дозы оказывают значительное влияние на α_1 -рецепторы, тем самым увеличивая системное сопротивление и сердечный выброс. Тем не менее введение препарата в высоких дозах может сопровождаться увеличением риска осложнений в виде аритмий и нарушений спланхического кровообращения [140]. Стоит отметить, что крупное рандомизированное слепое исследование, сравнивающее норэпинефрин и эпинефрин у пациентов с СШ, не выявило различий в показателях 90-дневной летальности (отношение рисков [ОР] 0,88; 95% ДИ 0,63–1,25) и количества дней без

вазопрессоров [141]. Отсутствие данных о преимуществе использования эпинефрина над норэпинефрином дает возможность рекомендовать последний в качестве препарата выбора первой линии вазопрессорной поддержки у пациентов с СШ. Эпинефрин может быть использован при развитии рефрактерного СШ, сопровождающегося миокардиальной дисфункцией.

Рекомендация 20. У пациентов с СШ и септической кардиомиопатией, сопровождающейся тканевой гипоперфузией, в целях инотропной поддержки рекомендуется дополнить терапию норэпинефрином препаратами добутамина либо эпинефрина [140–142] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий. Сепсис-индуцированная дисфункция миокарда считается основным фактором нестабильности гемодинамики и ассоциируется с ухудшением исходов у пациентов с СШ [143]. Инотропная терапия может использоваться после адекватного восполнения гиповолемии у пациентов со стойкой гипоперфузией и дисфункцией миокарда, которые проявляются уменьшением сердечного индекса менее 2,5 л/мин/м² и фракции изгнания менее 35 %, снижением насыщения гемоглобина крови из центральной вены кислородом менее 70 %, повышением веноартериальной разности парциального давления углекислого газа более 6 мм рт. ст., гиперлактатемией более 2 ммоль/л. Добутамин и эпинефрин — наиболее часто используемые инотропные препараты. Нет данных, подтверждающих превосходство добутамина над эпинефрином. При косвенном сравнении добутамина и эпинефрина метаанализ не выявил явного влияния какого-либо из этих препаратов на летальность (отношение шансов [ОШ] 1,18; 95% ДИ 0,47–3,97) [142]. Оба препарата следует отменить при отсутствии улучшения перфузии или при развитии побочных эффектов.

Рекомендация 21. При СШ и септической кардиомиопатии, сопровождающейся тканевой гипоперфузией, не рекомендуется использовать левосимендан с целью инотропной поддержки [144, 145] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий. Левосимендан является препаратом, повышающим чувствительность сократительных элементов миокарда к кальцию. Левосимендан обладает инотропными и сосудорасширяющими свойствами. Метаанализ трех РКИ (n = 781) показал, что левосимендан по сравнению с отсутствием инотропной поддержки не влиял на летальность (ОР 0,87; 95% ДИ 0,59–1,28). Данные исследования LeoPARDS (n = 515) продемонстрировали, что применение левосимендана по сравнению с отсутствием инотропной поддержки было ассоциировано с более низкой вероятностью успешного прекращения ИВЛ и более высоким риском

наджелудочковой тахикардии [144]. Метаанализ семи РКИ, сравнивающих левосимендан и добутамин, показал, что левосимендан не имел преимуществ перед добутином у взрослых с сепсисом в отношении летальности (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,48–1,33; $p = 0,39$) [145].

3.2. Антимикробная терапия и санация источника инфекции при септическом шоке

Раннее назначение соответствующих противомикробных препаратов — одно из наиболее эффективных вмешательств по снижению летальности пациентов с СШ [146–148]. Следовательно, введение противомикробных препаратов пациентам с СШ должно рассматриваться как неотложная помощь. Тем не менее необходимость введения противомикробных препаратов как можно раньше должна быть сбалансирована с учетом потенциального вреда, связанного с назначением ненужной и избыточной АМП пациентам без инфекции [149–151]. К ним относятся ряд нежелательных явлений, таких как ранние аллергические реакции, поздние Т-лимфоцитарные реакции, реакции гиперчувствительности, повреждение почек, тромбоцитопения, инфекция, вызываемая *Clostridioides difficile*, и резистентность к противомикробным препаратам [152–157]. Точная диагностика сепсиса является сложной задачей, поскольку сепсис может протекать без выраженных клинических проявлений, а некоторые характерные для него симптомы оказываются проявлениями неинфекционных процессов [158–160].

3.2.1. Антимикробная терапия при септическом шоке

Рекомендация 22. У пациентов с СШ рекомендуется начать внутривенное введение антибактериальных и/или антифунгальных и/или противовирусных лекарственных препаратов в пределах одного часа после постановки диагноза СШ [148, 161] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий. В исследовании, включившем 49 331 пациента, получавшего вазопрессоры, из 149 больниц Нью-Йорка, было установлено, что каждый час задержки АМП от момента поступления увеличивал шанс летального исхода в 1,04 раза ($p < 0,001$; 95% ДИ 1,05–1,09) [148]. В ходе исследования, проведенного в одной из клиник Северной Калифорнии, в которое включили 35 000 пациентов, было установлено, что каждый дополнительный час от момента поступления в приемное отделение до введения первой дозы антимикробного препарата (АМП) увеличивал летальность пациентов с СШ в 1,14 раза [161]. Стремясь к максимально раннему назначению антибиотиков при подозрении на сепсис, следует оценивать потенциальные риски, связанные с необоснованным введением АМП пациентам без инфекции [146, 147], такие как реакции гиперчувствительности, почечное повреждение, тром-

боцитопения, клостридиальные инфекции, а также рост резистентности микрофлоры [152–157].

Рекомендация 23. У пациентов с СШ не рекомендуется ориентироваться на концентрацию прокальцитонина крови для принятия решения о начале противомикробной терапии. Измерение концентрации прокальцитонина в динамике в сочетании с клинической оценкой пациента рекомендуется использовать для решения вопроса о прекращении антибактериальной терапии СШ [162–165] (УДД — 1, УУР — С).

Комментарий. Согласно метаанализу 30 исследований, в который были включены в общей сложности 3244 пациента, чувствительность повышения концентрации прокальцитонина при сепсисе у пациентов в критических состояниях составила 77 %, специфичность — 79 % [165]. В трех РКИ сравнивали протокол назначения антибиотиков, основанный на определении концентрации прокальцитонина, и повседневную клиническую практику ($n = 1769$). Метаанализ не выявил различий в краткосрочной летальности, продолжительности пребывания в ОРИТ и длительности стационарного лечения [165]. Кроме того, максимальная концентрация прокальцитонина достигается лишь к концу первых суток от начала системного воспаления бактериального генеза, поэтому руководствоваться этим показателем при начале АМП СШ нецелесообразно [166]. Вместе с тем исследование последних лет и систематический обзор, обобщающий их результаты, показывают, что измерение концентрации прокальцитонина в динамике при инфекции и сепсисе в ОРИТ для решения вопроса о прекращении антибактериальной терапии сокращает ее длительность и улучшает клинический исход [162]. В связи с этим для решения вопроса о прекращении антибактериальной терапии сепсиса и СШ на фоне адекватной санации очага инфекции предлагается использовать измерение прокальцитонина в сочетании с клинической оценкой пациента [69]. Прекращение АМП возможно при снижении концентрации прокальцитонина в динамике на 50–90 % по сравнению с пиковым зарегистрированным значением при условии явного улучшения общего состояния пациента. С учетом периода полувыведения прокальцитонина исследование его концентрации целесообразно повторять в динамике каждые 3–4 дня.

Рекомендация 24. У пациентов с СШ рекомендуется оценивать факторы риска инфекций, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов, для назначения эмпирической АМП [167–170] (УДД — 5, УУР — С).

Комментарий. Стремясь к максимально раннему началу адекватного лечения при СШ, в большинстве случаев клиницисты сталкиваются с необходимостью эмпирического назначения АМП. В таких ситуациях выбирать режим АМП следует с учетом наличия у пациента факторов риска

инфицирования возбудителями с повышенной антибиотикорезистентностью (Электронные приложения 9 и 10). Факторы риска резистентной микрофлоры сформулированы в целом ряде работ [69, 82, 167].

Факторы риска инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA):

- высокая распространенность MRSA в отделении;
- предшествующая (в течение 3 мес.) госпитализация;
- недавнее применение антибиотиков широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения);
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- внутривенная наркомания;
- наличие трофических язв или пролежней.

Факторы риска развития инфекций, вызванных энтеробактериями-продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия:

- госпитализация в течение предшествующих 3 мес.;
- назначение антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 мес.;
- пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис);
- коморбидность: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек.

Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной *P. aeruginosa*:

- длительное нахождение в ОРИТ;
- предшествующая терапия цефалоспоринами, фторхинолонами и карбапенемами;
- ИВЛ > 4 сут;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- наличие уретрального катетера.

Факторы риска инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями:

- предшествующая терапия карбапенемами;
- высокая распространенность карбапенем-резистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент;
- колонизация кишечника пациента карбапенем-резистентными энтеробактериями [82, 167].

Рекомендация 25. У пациентов с СШ с высоким риском MRSA для эмпирической АМТ рекомендуется использовать противомикробные препараты, обладающие активностью против MRSA [168, 170–172] (УДД — 3, УУР — С).

Комментарий. На долю MRSA приходится около 5% в этиологической структуре инфекций у пациентов в критических состояниях [4]. Вероятность выделения MRSA варьирует от 2% в Восточной Европе до 10% в Северной Америке и в значительной мере зависит от наличия у пациента

индивидуальных факторов риска инфицирования [4, 168, 169], к которым относят инфицирование или колонизацию MRSA в анамнезе, недавнее парентеральное применение антибиотиков, рецидивирующие инфекции кожи и мягких тканей, наличие инвазивных устройств, гемодиализ и тяжесть заболевания [168, 170–172]. Установлено, что отсроченное более чем на 24–48 ч назначение адекватной АМТ пациентам с доказанной MRSA-этиологией инфекции сопряжено с увеличением летальности [173–177].

Рекомендация 26. У пациентов с СШ с низким риском MRSA не рекомендуется использовать для назначения эмпирической АМТ противомикробные препараты с охватом MRSA [170–172] (УДД — 5, УУР — С).

Комментарий. В случае получения результатов микробиологических исследований, не подтверждающих этиологическую роль MRSA, «излишние» АМП могут быть отменены [178, 179].

Рекомендация 27. При СШ и высоком риске инфицирования микроорганизмами со множественной устойчивостью для эмпирической АМТ рекомендуется применение комбинации противомикробных препаратов, активных в отношении грамотрицательной флоры [169–172] (УДД — 5, УУР — С).

Комментарий. Поскольку во многих регионах возросла частота выделения полирезистентных грамотрицательных микроорганизмов и установлена связь между поздним началом адекватной АМТ и неблагоприятным прогнозом, при СШ зачастую требуется комбинированное лечение [180]. На этапе эмпирической АМТ выбор антибиотиков зависит от локальной распространенности резистентных микроорганизмов и тяжести заболевания (Электронные приложения 9–11). После получения результатов микробиологических исследований необходимость в комбинированной терапии уменьшается, за исключением случаев инфекций, вызванных высокорезистентными микроорганизмами. Факторами, побуждающими к назначению комбинированной АМТ, являются доказанное инфицирование или колонизация резистентными организмами на протяжении предшествующего года, высокая локальная распространенность резистентной микрофлоры, нозокомиальное инфицирование, применение антибиотиков широкого спектра в предшествующие 90 дней, применение селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта, посещение стран с высокой распространенностью полирезистентных возбудителей или госпитализация во время зарубежной поездки в предшествующие 90 дней [181]. У пациентов с незначительным риском инфицирования полирезистентными микроорганизмами

предлагается назначать один препарат для эмпирической АМТ, поскольку комбинированное лечение в таких ситуациях, не улучшая результаты, способствует развитию нежелательных явлений, таких как прямая токсичность, клостридиальные инфекции и антибиотикорезистентность [182].

Рекомендация 28. У пациентов с СШ при наличии данных о возбудителе и чувствительности к АМТ рекомендуется своевременная деэскалация АМТ [169, 181, 183, 184] (УДД — 2, УУР — С).

Комментарий. В фазе таргетной терапии, когда известны возбудитель (микробы) и чувствительность, редко необходимо охват грамотрицательной флоры двумя препаратами, за исключением пациентов с высокорезистентными микроорганизмами.

Рекомендация 29. При СШ после введения нагрузочной дозы рекомендуется проводить пролонгированную инфузию бета-лактамов для поддержания терапевтической концентрации препарата [183, 185, 186] (УДД — 1, УУР — В).

Комментарий. При сепсисе и СШ фармакокинетические параметры бета-лактамовых антибиотиков претерпевают существенные изменения, что приводит к созданию субтерапевтических концентраций [183, 184]. В отличие от интермиттирующего назначения, предполагающего введение каждой дозы менее чем за 30 мин, пролонгированная инфузия антибиотиков продолжительностью более половины интервала дозирования способна поддерживать постоянную концентрацию бета-лактамов [187]. Два метаанализа пришли к заключению о том, что пролонгированные инфузии бета-лактамов приводят к снижению летальности (ОР 0,70; ДИ 0,57–0,87) [186]. При назначении пролонгированных инфузий антибиотиков следует принимать во внимание их стабильность и фармакологическую совместимость с параллельно вводимыми препаратами [188]. Для быстрого достижения эффективной концентрации бета-лактамов необходимо введение нагрузочной дозы [189].

Рекомендация 30. У пациентов с СШ с высоким риском грибковых инфекций рекомендуется назначить противогрибковую терапию [167, 190, 191] (УДД — 5, УУР — С).

Комментарий. Грибковый сепсис и СШ часто встречаются в ОРИТ и ассоциируются с неблагоприятными результатами лечения [182, 190, 192–194]. В ряде обсервационных исследований высказано предположение, что незамедлительное назначение эффективной эмпирической

антифунгальной терапии может привести к снижению летальности [190, 191, 195, 196]. В то время как назначение эмпирической противогрибковой терапии не приводит к улучшению результатов лечения в общей популяции пациентов с сепсисом или СШ, она может оказаться полезной у пациентов, имеющих факторы риска грибковых инфекций. Риск инвазивного микоза повышен при полнотной колонизации грибами рода *Candida* [197–199], увеличении бета-D-глюкана плазмы [197], нейтропении [200, 201], иммуносупрессии [196, 200], тяжести заболевания с высоким баллом по APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [202, 203], длительном пребывании в ОРИТ [203], наличии центрального венозного катетера и других внутрисосудистых устройств [191, 200, 201, 204], у инъекционных наркоманов [205], при проведении тотального парентерального питания [206], назначении антибиотиков широкого спектра [198, 207], при перфорациях желудочно-кишечного тракта и несостоятельности анастомозов [206, 208–210], при проведении экстренных операций на желудочно-кишечном тракте и гепатобилиарной системе [210], у пациентов с острой почечной недостаточностью и на гемодиализе [206, 208], при тяжелых ожогах [211–213]. Выбор препарата для эмпирической антифунгальной терапии зависит от ряда факторов, включающих особенности основного и сопутствующих заболеваний, колонизацию или инфицирование грибами в анамнезе, предшествующее применение антимикотиков, потенциальную токсичность и возможные лекарственные взаимодействия [82].

3.2.2. Контроль источника инфекции

Рекомендация 31. У пациентов с СШ рекомендуется быстрое выявление или исключение хирургических причин с реализацией всех необходимых вмешательств контроля источника инфекции, как только это будет возможно [214–217] (УДД — 3, УУР — С).

Комментарий. Санация очага инфекции является одним из ключевых принципов ведения пациентов с сепсисом и СШ [69, 167]. К санирующим мероприятиям относят дренирование абсцессов, удаление некротизированных тканей, удаление инфицированных устройств, прекращение продолжающейся микробной контаминации [218]. По данным обсервационных и небольших РКИ, адекватная санация очагов инфекции приводила к увеличению выживаемости [214, 215, 219]. Санацию очага следует выполнять тотчас после стабилизации состояния пациента [216, 217]. В ряде исследований было установлено, что санация очага инфекции должна быть проведена в течение 6–12 ч [216, 217, 220–223]. Более продолжительные попытки стабилизации пациентов с СШ до санации очага нецелесообразны [224]. Основные принципы хирургического лечения при сепсисе изложены в Электронном приложении 12.

Рекомендация 32. У пациентов с СШ с целью контроля источника инфекции рекомендуется удалить устройства для внутрисосудистого доступа, которые являются источником сепсиса, после того как будет установлен другой сосудистый доступ [214–217] (УДД — 3, УУР — С).

Комментарий. Удаление потенциально инфицированных сосудистых катетеров рассматривают как один из способов санации очага инфекции [224]. Следует удалить внутрисосудистое устройство, с высокой вероятностью являющееся источником сепсиса, после обеспечения альтернативного сосудистого доступа [216, 217]. Консервативное ведение инфекций, связанных с туннелированными катетерами, допустимо только при отсутствии СШ и фунгемии [225, 226].

3.3. Респираторная терапия при септическом шоке

Респираторная поддержка в различных режимах является методом временного протезирования функции внешнего дыхания, обеспечивает поддержание газообмена в легких, снижает работу дыхания и предоставляет время для восстановления функций легких. У некоторых пациентов с ОРДС можно поддерживать адекватный газообмен в легких при спонтанном дыхании с ингаляцией кислорода и положительным конечно-экспираторным давлением либо посредством использования различных неинвазивных методов респираторной поддержки [227, 228]. Тем не менее данные многоцентровых когортных исследований показывают, что большинство пациентов с ОРДС нуждаются в инвазивной вспомогательной или полностью управляемой ИВЛ [229, 230].

Рекомендация 33. При СШ рекомендуется использовать пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии для улучшения результатов лечения [229–231] (УДД — 5, УУР — С).

Комментарий. При ОРДС легкой или умеренной степени тяжести возможно использование высокопоточной оксигенации, при тяжелом (и в ряде случаев умеренном) ОРДС показана интубация трахеи и инвазивная ИВЛ (Электронное приложение 13). Следует отметить, что в трех РКИ, которые руководствуются этой рекомендацией [229–231], были включены пациенты с использованием критериев Американско-Европейской согласительной конференции по ОРДС [232], тогда как в рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2021 используются Берлинские дефиниции 2012 г. и термины «легкий», «умеренный» и «тяжелый» ОРДС ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$, ≤ 200 и ≤ 100 мм рт. ст. соответственно) [233]. В этих трех РКИ сравнивали стратегию инвазив-

ной протективной ИВЛ с низким дыхательным объемом и ограничением давления плато со стратегией, использующей более высокий дыхательный объем и давление плато; объединенные данные свидетельствуют о снижении летальности (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) и большем количестве дней без ИВЛ (медиана [Me] 1,8 дня; 95% ДИ 0,35–3,25) у пациентов с протективной вентиляцией.

Рекомендация 34. У пациентов с СШ для улучшения оксигенации рекомендуется использовать стратегию вентиляции с низким дыхательным объемом (6–8 мл/кг предсказанной массы тела) [229–231] (УДД — 5, УУР — С).

Комментарий. Исследование стратегии ограничения объема и давления показало абсолютное снижение летальности у пациентов с ОРДС, находящихся на ИВЛ с дыхательным объемом 6 мл/кг и давлением плато ≤ 30 см вод. ст., на 9% по сравнению с ИВЛ с дыхательным объемом 12 мл/кг [229]. Последующий анализ этого исследования продемонстрировал увеличение концентрации провоспалительных цитокинов при использовании дыхательного объема 12 мл/кг предсказанной массы тела по сравнению с дыхательным объемом 6 мл/кг предсказанной массы тела [237]. Еще одно наблюдательное исследование показало повышение частоты развития ОРДС при увеличении дыхательного объема более 9 мл/кг предсказанной массы тела [238]. Метаанализ исследований ИВЛ продемонстрировал снижение частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, ателектазов и летальности при использовании дыхательного объема 6 мл/кг предсказанной массы тела по сравнению с большим дыхательным объемом [239].

Рекомендация 35. У пациентов с СШ и тяжелым ОРДС для улучшения оксигенации рекомендуется использовать давление плато, не превышающее 30 см вод. ст. [234–236] (УДД — 2, УУР — С).

Комментарий. В трех РКИ [229–231] сравнивали стратегию низкого дыхательного объема и ограниченного давления плато со стратегией, использующей более высокий дыхательный объем и давление плато; объединенные данные свидетельствуют о снижении летальности (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) и большем количестве дней без ИВЛ (Me 1,8 дня; 95% ДИ 0,35–3,25) у пациентов с низким давлением плато. Систематический обзор, в который вошли пять РКИ, также выявил взаимосвязь между давлением плато и летальностью [234]. Рекомендация подтверждается данными крупного международного наблюдательного исследования LUNGSAFE, в котором сообщается, что давление плато коррелирует с летальностью; однако связь между данными показателями не была очевидна, когда давление плато было ниже 20 см вод. ст. [235]. Вторичный анализ пяти наблюдательных исследований выявил пороговое

значение давления плато 29 см вод. ст., выше которого увеличивается риск неблагоприятного исхода [236]. В связи с этим рекомендуется, чтобы верхний предел давления плато был менее 30 см вод. ст.

Рекомендация 36. У пациентов с СШ и ОРДС для улучшения оксигенации рекомендуется оценить целесообразность проведения маневра рекрутирования альвеол и осуществить подбор оптимального положительного давления в конце выдоха [240–243] (УДД — 2, УУР — С).

Комментарий. При решении вопроса о соотношении польза/вред при применении маневров рекрутирования альвеол и настройки положительного давления в конце выдоха следует учитывать потенциальную способность альвеол к рекрутменту и показатели гемодинамики, при этом на фоне СШ может быть более предпочтительным восходящее титрование положительного давления в конце выдоха с его постепенным увеличением под контролем мониторинга дыхания и кровообращения [240, 241, 244]. Соотношение вред/польза от применения положительного давления в конце выдоха зависит от объема легочной ткани, которая может быть рекрутирована; вместе с тем у пациентов с ОРДС рекрутабельность альвеол значительно варьирует [241, 245]. Увеличение положительного давления в конце выдоха у пациентов с рекрутабельными легкими открывает коллабированные альвеолы, снижая циклическое открытие-закрытие альвеол при вдохе-выдохе (ателектотравму), тем самым уменьшая риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких [246]. Напротив, у пациентов с низкой способностью альвеол к рекрутменту значимое повышение положительного давления в конце выдоха и/или маневр рекрутирования альвеол увеличивают перерастяжение альвеол, приводя к усилению вентилятор-ассоциированного повреждения легких [246]. Потребность в рекрутировании с высоким положительным давлением в конце выдоха ассоциируется с увеличением 28-дневной летальности (ОР 1,12; 95% ДИ 1,00–1,25) [242, 243].

3.4. Адьювантная терапия при септическом шоке

Рекомендация 37. При рефрактерном СШ, когда потребность в вазопрессорной терапии в пересчете на дозу норэпинефрина (норадреналиновый эквивалент) превышает 0,5 мкг/кг/мин и сохраняется более 12 ч на фоне отсутствия чувствительности к инфузионной нагрузке, рекомендуется рассмотреть применение адьювантной гемодинамической терапии [247–249] (УДД — 5, УУР — С).

Комментарий. Мы предлагаем следующие критерии рефрактерного СШ:

- потребность в вазопрессорной поддержке в дозе более 0,5 мкг/кг/мин норадреналинового эквивалента для поддержания АДср более 65 мм рт. ст. на протяжении более 12 ч;
- отсутствие чувствительности к инфузионной нагрузке, определяемой общепринятыми методами [15, 69].

Также мы предлагаем обращать внимание на следующие признаки, которые ассоциируются с рефрактерным СШ:

- устойчивая гиперлактатемия или сниженный клиренс лактата в условиях отсутствия тяжелой дисфункции печени, дефицита тиамина, применения эpineфрина и лактат-содержащих растворов;
- устойчивый метаболический лактат-ацидоз, плохо устранимый инфузионной терапией, вазопрессорной и инотропной поддержкой;
- выраженная диастолическая гипотензия менее 50 мм рт. ст. в отсутствие дисфункции аортального клапана;
- устойчивые микроциркуляторные нарушения, рефрактерные к проводимой терапии;
- глобальное повышение сосудистой проницаемости / капиллярная утечка;
- синдром аккумуляции жидкости — увеличение кумулятивного гидробаланса параллельно с прогрессирующим ухудшением органной функции.

При ведении пациента с рефрактерным СШ большое значение может иметь фазовый персонализированный подход ROSE с ежедневным расчетом кумулятивного гидробаланса (или взвешиванием пациента), оценкой динамики сосудистой утечки и риска синдрома накопления жидкости, а также уточнения индивидуального профиля гемодинамических и метаболических нарушений [250]. Уточнению характера расстройств и персонализации терапии может способствовать комплексный инвазивный мониторинг гемодинамики, в частности, на основании транспульмональной термодилуции [251], и эхокардиография [252]. В терапии рефрактерного СШ предлагается применять препараты с вазопрессорным эффектом и некатехоламиновым механизмом действия, включая глюкокортикоиды и аналоги вазопрессина [247–249, 253, 254].

Рекомендация 38. У пациентов с рефрактерным СШ с целью стабилизации гемодинамики рекомендуется болюсное внутривенное введение гидрокортизона в дозе 50 мг с последующей инфузией 200 мг/сут в течение 3–5 дней с постепенным снижением дозировки [247, 253, 254] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий. За последние годы были опубликованы результаты трех РКИ [249, 253, 254], метаанализ которых показал, что кортикостероиды способны ускорять разрешение СШ (Me 1,52 дня; 95% ДИ 1,71–1,32) [247]. На фоне назначения кортикостероидов было также выявлено увеличение количества дней без вазопрессоров (Me 1,5 дня; 95% ДИ 0,8–3,11), однако кортикостероиды способствовали развитию нейро-

мышечной слабости (ОР 1,21; 95% ДИ 1,01–1,45) и не оказывали отчетливого влияния на летальность [247]. В опубликованных РКИ использовали дозу 200 мг гидрокортизона в день, по 50 мг каждые 6 ч, разделенную на несколько введений, либо в виде непрерывной инфузии [247, 249, 253, 254], позволяющей снизить частоту побочных эффектов. Предложено начинать введение гидрокортизона в тех случаях, когда доза норэпинефрина равна или превышает 0,25–0,5 мкг/кг/мин на протяжении более 4 ч [69, 247, 253, 254].

Рекомендация 39. У пациентов с рефрактерным СШ с целью стабилизации гемодинамики рекомендуется рассмотреть вопрос о применении внутривенной инфузии терлипессина в дозе до 1,3 мкг/кг/ч [248, 249] (УДД — 1, УУР — В).

Комментарий. В систематическом обзоре и метаанализе 9 РКИ было продемонстрировано, что при использовании терлипессина в сравнении с катехоламинами у взрослых пациентов с СШ не выявлено отличий в летальности, продолжительности пребывания в ОРИТ и общей частоте побочных эффектов [248]. Тем не менее применение терлипессина сопровождалось меньшей летальностью у пациентов младше 60 лет, с улучшением функции почек, но с большей частотой периферической ишемии. В связи с этим при использовании терлипессина необходим регулярный визуальный контроль перфузии конечностей.

Рекомендация 40. У пациентов с СШ не рекомендуется использовать внутривенные иммуноглобулины [255, 256] (УДД — 2, УУР — С).

Комментарий. Результаты двух недавних исследований [255, 256] и метаанализов выявили снижение летальности при применении поликлональных внутривенных иммуноглобулинов (ОР 0,73; 95% ДИ 0,51–0,91) и обогащенных иммуноглобулином М внутривенных иммуноглобулинов. Однако качество доказательств было низким, а большинство включенных исследований были одноцентровыми и имели высокий риск ошибок. После исключения работ с наибольшим риском ошибок снижение летальности у получавших внутривенные иммуноглобулины пациентов становится неочевидным. *Surviving Sepsis Campaign 2021* рекомендует воздержаться от эмпирического использования внутривенных иммуноглобулинов [69]. Вместе с тем следует рассмотреть вопрос о возможности применения иммуноглобулинов при подтвержденной гипогаммаглобулинемии.

Рекомендация 41. У пациентов с СШ и факторами риска желудочно-кишечного кровотечения рекомендуется проводить профилактику стрессовых язв [257–259] (УДД — 2, УУР — С).

Комментарий. Образование стресс-язв желудочно-кишечного тракта существенно ухудшает результаты лечения пациентов в критических состояниях [257]. В руководстве *Surviving Sepsis Campaign 2021* содержится рекомендация о проведении профилактики стресс-язв у пациентов с факторами риска [69]. Проведенное РКИ не выявило влияния профилактики стресс-язв на летальность, однако продемонстрировало снижение частоты желудочно-кишечных кровотечений [258]. В группе профилактики частота клостридиальных инфекций и пневмоний не повышалась, однако данные на этот счет противоречивы [260]. Недавно опубликованный систематический обзор выявил следующие факторы риска клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений: коагулопатия, шок и хронические заболевания печени [259].

Рекомендация 42. У пациентов с СШ рекомендуется фармакологическая профилактика венозных тромбозных осложнений, если нет противопоказаний [261, 262] (УДД — 1, УУР — В).

Комментарий. Пациенты в критических состояниях имеют высокий риск тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии. Частота тромбоза глубоких вен в ОРИТ может достигать 10% [261], а тромбозов легочной артерии — 2–4% [262, 263]. Метаанализ у пациентов терапевтического профиля в критическом состоянии выявил значительное снижение частоты тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии в результате фармакологической профилактики без увеличения частоты геморрагических осложнений [262]. *Surviving Sepsis Campaign 2021* рекомендовала фармакологическую профилактику венозных тромбозных осложнений при отсутствии противопоказаний [69].

Рекомендация 43. У пациентов с СШ рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины [262] (УДД — 1, УУР — С).

Комментарий. Метаанализ продемонстрировал меньшую частоту развития тромбоза глубоких вен при применении низкомолекулярных гепаринов, чем на фоне профилактики нефракционированным гепарином (ОР 0,84; 95% ДИ 0,71–0,98) [262], однако не выявил различий в частоте клинически значимых кровотечений, летальности и частоте тромбозов легочной артерии. *Surviving Sepsis Campaign 2021* с учетом простоты и доступности низкомолекулярных гепаринов рекомендовала их использовать в качестве препарата первого выбора [69].

Рекомендация 44. У пациентов с СШ не рекомендуется использовать механическую профилактику венозных тромбозных осложнений в дополнение к фармакологической профилактике [262, 264] (УДД — 2, УУР — С).

Комментарий. В РКИ PREVENT, включившем 2003 пациента в критическом состоянии, изучали эффективность комбинации фармакологических и нефармакологических методов профилактики [264]. Различия в летальности (ОР 0,98; ДИ 0,84–11,13), а также частоте тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии не были выявлены. Surviving Sepsis Campaign 2021 рекомендует применение механических методов профилактики венозных тромбозных осложнений тем пациентам с СШ, у которых фармакологические способы противопоказаны [69].

Рекомендация 45. У пациентов с СШ рекомендуется начинать инсулинотерапию при концентрации глюкозы ≥ 10 ммоль/л [265–269] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. Гипергликемия (более 10 ммоль/л), гипогликемия и повышенная гликемическая вариабельность ассоциируются с повышенной летальностью у пациентов в критических состояниях [266–269]. Американская диабетическая ассоциация в своих последних рекомендациях по контролю гликемии у пациентов в критических состояниях рекомендовала начинать инсулиновую терапию при стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л с последующим целевым диапазоном глюкозы 8–10 ммоль/л [270].

В одноцентровом исследовании контроль уровня глюкозы в крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л позволил снизить летальность в ОРИТ [271], однако этот результат не был воспроизведен в последующих многоцентровых РКИ [272, 273]. Метаанализ также сообщает о более высокой частоте гипогликемии у пациентов в критических состояниях, которым стремились поддерживать глюкозу в крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л [274, 275]. Имеющаяся рекомендация начинать введение инсулина, когда два последовательных анализа уровня глюкозы в крови превышают 10 ммоль/л, основана на исследовании NICE-SUGAR [265].

Рекомендация 46. У пациентов с СШ и лактацидозом, вызванным гипоперфузией, не рекомендуется использовать терапию натрия гидрокарбонатом для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах [276] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. В многоцентровом исследовании, включившем 400 пациентов с тяжелым метаболическим ацидозом ($\text{pH} \leq 7,20$), было выполнено сравнение двух групп: внутривенного введения 4,2 % натрия гидрокарбоната с целью достижения pH артериальной крови 7,3 и контроля (без натрия гидрокарбоната). Между группами не было различий по летальности, однако при использовании натрия гидрокарбоната чаще наблюдались гипернатриемия, гипокальциемия и метаболический алкалоз [276].

Рекомендация 47. У пациентов с СШ, тяжелым метаболическим ацидозом ($\text{pH} \leq 7,2$) и ОПП (2-я или 3-я стадии) рекомендуется использовать терапию натрия гидрокарбонатом [276] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. В подгруппе пациентов со 2-й или 3-й стадиями ОПП по классификации группы по изучению острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury Network [AKIN]) более низкая летальность наблюдалась при терапии натрия гидрокарбонатом: контроль — 63 %, натрия гидрокарбонат — 46 %; абсолютное снижение риска — 17,7 % ($-33,0-2,3$), $p = 0,016$ [276].

Рекомендация 48. При СШ не рекомендуется применять высокие дозы тиамин и аскорбиновой кислоты [277] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. В недавнем рандомизированном исследовании использование внутривенного введения тиамин и аскорбиновой кислоты в высоких дозах при СШ не показало улучшения клинического исхода [277]. У пациентов с СШ тиамин и аскорбиновая кислота могут быть применены при их подтвержденном дефиците или в группах риска соответствующего гипо- или авитаминоза в стандартных дозах в соответствии с инструкцией, в том числе в составе средств парентерального и энтерального питания.

3.5. Иное лечение

В формате данных методических рекомендаций, рассматривающих преимущественно стартовую терапию СШ, мы не приводим ряд методов интенсивной терапии сепсиса и СШ, которые отражены в соответствующих руководствах (нутритивная поддержка, седация, анальгезия, миоплегия, экстракорпоральная мембранная оксигенация).

3.5.1. Заместительная почечная терапия и экстракорпоральные технологии гемокоррекции

Рекомендация 49. У пациентов с СШ и полиорганной дисфункцией ЗПТ и экстракорпоральные технологии гемокоррекции рекомендуются не только для замещения функции органов, но и для уменьшения выраженности ССВО (УДД — 3, УУР — С). Рекомендуется раннее начало ЗПТ у пациентов с ОПП и СШ [278–284] (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. ОПП сопровождает СШ примерно в 80 % случаев, поэтому вопрос о ЗПТ является крайне актуальным у этой группы пациентов. СШ и сопровождающая его полиорганная дисфункция возникают из-за нарушения

ответа организма пациента на инфекцию. Пусковыми моментами и медиаторами этого процесса являются гуморальные факторы, которые теоретически могут быть элиминированы за счет прямой адсорбции при применении экстракорпоральных технологий, называемых гемоперфузией [281].

Существуют общепринятые показания к началу ЗПТ у пациентов с ОПП, связанным с сепсисом (Электронное приложение 14) [282, 283, 285].

Два метаанализа показали улучшение результатов лечения пациентов с сепсисом при использовании продолжительной/продленной гемофильтрации/гемодиафильтрации, как по «внепочечным показаниям», так и при I и II стадиях KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Необходим персонализированный подход к установлению показаний к ЗПТ с определением отношения риск/польза. Противопоказаниями для проведения ЗПТ являются продолжающееся массивное кровотечение и терминальное состояние пациента [286–289].

Рекомендация 50. При проведении ЗПТ у больных с СШ рекомендуется применение массообменных устройств с мембранами с повышенными сорбционными свойствами и/или высокой проницаемостью (более 30–40 кДа). Принимать решение об использовании данных мембран необходимо исходя из конкретной клинической ситуации с учетом риска потери различных субстанций (лекарственных препаратов, гормонов, питательных и противовоспалительных компонентов) (УДД — 3, УУР — С).

Комментарий. При применении подобных мембран показано достоверное снижение уровня цитокинов, стабилизация гемодинамики, уменьшение дозы вазопрессоров, увеличение PaO_2/FiO_2 и уменьшение степени тяжести органных дисфункций [290–292]. В ряде рандомизированных и ретроспективных одноцентровых исследований было показано достоверное снижение концентрации цитокинов при проведении ЗПТ у пациентов с СШ, что сопровождалось улучшением клинической картины: снижением баллов по шкале SOFA, стабилизацией параметров гемодинамики и снижением уровня лактата [293–295].

Рекомендация 51. Для принятия решения о выборе метода для ЗПТ рекомендуется оценивать клиническое состояние пациента, тяжесть органной дисфункции, доступность метода и опыт его применения в конкретной клинической ситуации (УДД — 3, УУР — С). Применение продолжительных/продленных процедур ЗПТ рекомендуется у гемодинамически нестабильных пациентов с СШ и ОПП (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. Опубликованный в 2021 г. метаанализ сравнил различные методы ЗПТ: продолжительные процедуры ЗПТ и интермиттирующие продленные ежедневные методы ЗПТ — гемодиализ/гемодиафильтрация (SLED), интермит-

тирующий гемодиализ. Сравнение продолжительной процедуры ЗПТ и интермиттирующего гемодиализа не выявило достоверных отличий в летальности. Проведение продолжительной процедуры ЗПТ сопровождалось большей летальностью, чем SLED, при этом различий в летальности между интермиттирующим гемодиализом и SLED не наблюдалось. Лучшее восстановление функции почек отмечалось при использовании SLED, а худшее — при интермиттирующем гемодиализе. Преимуществом продолжительной процедуры ЗПТ является большая гемодинамическая стабильность, снижение потребности в вазопрессорной поддержке, меньшее влияние на величину внутричерепного давления [296, 297]. К недостаткам продолжительной процедуры ЗПТ относятся более низкий клиренс низкомолекулярных субстанций (K^+ , Na^+ , уремических токсинов), применение более значимых доз антикоагулянтов, длительная иммобилизация пациентов с ограничением возможности проведения ряда диагностических исследований.

Рекомендация 52. У пациентов с СШ, прогрессирующей полиорганной дисфункцией (SOFA 5 и более баллов), нарастанием уровней маркеров ССВО, медиаторов воспаления, С-реактивного белка и прокальцитонина при наличии возможности рекомендуется раннее применение гемосорбции (селективной сорбции цитокинов). При применении гемосорбции необходимо учитывать риски потери антибиотиков, гормонов, нутриентов, противовоспалительных медиаторов и ряда других субстанций (УДД — 3, УУР — С).

Комментарий. Результаты проведенного рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют, что экстракорпоральная элиминация цитокинов у больных с СШ с помощью гемосорбции позволяет снизить потребности в норэпинефрине, уменьшить значения прокальцитонина и эндотелина-1 [298]. В исследовании Kogelmann K. et al. отмечена необходимость раннего начала гемоперфузии, при этом каждый час задержки начала экстракорпоральной терапии повышал риск смерти на 1,5 % ($p = 0,034$) [299]. В ряде исследований показана эффективность применения при СШ экстракорпоральной сорбции цитокинов. В проведенных работах было выявлено значимое снижение на фоне гемоперфузии потребности в вазопрессорах и инотропных средствах, концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и других маркеров воспаления [300, 301].

Рекомендация 53. У пациентов с СШ и высокой вероятностью грамтрицательного сепсиса, признаками прогрессирующей полиорганной дисфункции (SOFA более 7 баллов) и уровнем активности эндотоксина более 0,6 (при доступности метода в медицинской организации) после санации/дренирования очага инфекции рекомендуется рассмотреть вопрос об использовании селективной гемосорбции липополисахаридов (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. Полимиксиновая гемоперфузия в настоящее время является наиболее широко исследуемой и применяемой терапией с целью элиминации эндотоксинов при лечении сепсиса и СШ. В 2018 г. были опубликованы результаты исследования EUPHRATES у пациентов с СШ, у которых уровень активного эндотоксина был выше 0,6 у. е. [302]. При первичном анализе 28-дневная летальность не различалась в основной и контрольной группах и составила 37,7 и 34,5 % соответственно. Однако последующий ретроспективный анализ, в котором были исключены пациенты с высокими значениями уровня активного эндотоксина — более 0,9 у. е., выявил статистически значимое снижение 28-дневной летальности в группе полимиксиновой гемоперфузии [303].

В настоящий момент идентифицирована группа больных, для которых селективная полимиксиновая гемосорбция может быть наиболее показана. Так, у пациентов с оценкой по шкале SOFA 7–12 баллов, получавших полимиксиновую гемоперфузию, 28-дневная летальность была достоверно ниже, чем в контрольной группе [304]. В метаанализе Snow T.A.C. et al. элиминация эндотоксина с помощью селективных гемосорбентов сопровождалась снижением летальности по сравнению с контрольной группой (ОР 0,40 [0,23–0,67], $p < 0,05$) [287].

В рандомизированном контролируемом исследовании ЛАССО применение мультимодального липополисахаридного гемосорбента сопровождалось статистически значимым улучшением показателей гемодинамики и газообмена, снижением тяжести органной дисфункции и маркеров системного воспаления, более быстрым разрешением СШ, уменьшением потребности в ЗПТ и длительности нахождения в стационаре. В то же время не было достоверных отличий в 28-дневной летальности: 47,4 % по сравнению с 55,0 % в контрольной группе [305].

Рекомендация 54. При СШ у пациентов с признаками острого повреждения печени (нарастание концентрации билирубина и цитолиза, возникновение нарушений белково-синтетической функции печени и коагуляции) рекомендуется использование плазмообмена с замещением донорской плазмой в объеме не менее одного-полутора объемов циркулирующей плазмы. При отсутствии достаточного количества донорской плазмы, а также для повышения эффективности процедуры рекомендуется выполнение плазмосорбции или проведение селективной плазмифльтрации (селективного плазмообмена) (УДД — 2, УУР — В).

Комментарий. Результаты проспективного РКИ показали, что у пациентов с сепсисом и/или СШ 28-дневная летальность от всех причин была меньше в группе с плазмообменом — 33,3 % по сравнению с контрольной группой, где она составила 53,8 % [306]. Систематический обзор и метаанализ от 2014 г., включающий 128 пациен-

тов, показал, что применение плазмообмена при сепсисе ассоциировано со снижением летальности (ОР 0,63, 95% ДИ 0,42–0,96; $I^2 0\%$) [307, 308]. Группа из 18 экспертов сформулировала сильные стороны этого метода, а также задачи для будущих исследований, основываясь на убеждении, что плазмообмен может быть полезен для использования при коррекции нарушений гомеостаза при СШ [309].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Медицинская реабилитация пациентов, перенесших сепсис и СШ, должна начинаться еще на этапе пребывания в ОРИТ, а в дальнейшем проводится в профильных отделениях в соответствии с нормативными документами. В руководстве Surviving Sepsis Campaign 2021 рекомендуется оценка и последующее наблюдение за физическими, когнитивными и эмоциональными проблемами после выписки из больницы. Взрослых пациентов, переживших сепсис и СШ, предлагается направлять в программу наблюдения и реабилитации после госпитализации [69, 310].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Этот раздел ведения пациентов с СШ выходит за рамки данных клинических рекомендаций.

6. Организация оказания медицинской помощи пациентам с септическим шоком

Развитие СШ является показанием для перевода пациента в ОРИТ [69].

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход септического шока)

Цитокиновая теория развития сепсиса спровоцировала лавинообразный поиск специфических и качественных биомаркеров. За последние несколько лет были изучены и описаны около 200 потенциальных биомаркеров сепсиса, позволяющих не только указывать на развитие сепсиса, но и дифференцировать бактериальную, вирусную и грибковую этиологии инфекции, мониторировать эффективность терапии и прогнозировать исход заболевания [12]. Несмотря на это, в рутинной клинической практике на сегодняшний день применяются лишь немногие из них. В этом отношении наиболее часто используются С-реактивный белок и прокальцитонин [12, 67, 311–313].

Рекомендация 55. У пациентов с СШ при планировании интенсивной терапии рекомендуется ориентироваться на снижение концентрации лактата крови [314, 315] (УДД — 3, УУР — С).

Комментарий. Тактика интенсивной терапии СШ должна быть направлена на коррекцию тканевой гипоперфузии и снижение повышенных концентраций лактата крови. Концентрацию лактата следует интерпретировать с учетом клинической картины и возможных причин, вызы-

вающих повышение лактата [1, 69, 316]. Ретроспективный анализ 513 пациентов с СШ показал, что повышенное значение лактата через ≥ 72 ч независимо ассоциировалось с 90-дневной летальностью [314].

Рекомендация 56. У пациентов с СШ при мониторинге показателя центральной венозной сатурации рекомендуется определять этот показатель в течение 5 мин от взятия крови из центральной вены в пластиковый шприц [316] (УДД — 3, УУР — В).

Комментарий. Изменения центральной венозной сатурации в пластиковом шприце: в непрерывно перемешиваемых образцах (модель транспортировки) исходная центральная венозная сатурация составляла 63 и 65 % через 5 мин, 70 % через 10 мин, 74 % через 15 мин и 78 % через 20 мин ($p < 0,0001$); в перемешиваемых образцах (стационарные условия) уровни были 63, 64, 66, 68 и 70 % соответственно ($p < 0,0001$).

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества медицинской помощи, оказываемой взрослым пациентам с септическим шоком, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи, оказанной взрослым пациентам с септическим шоком

Table 1. Criteria for assessing the quality of medical care, rendered to an adult patient with septic shock

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Пациенту с подозрением на септический шок для установления диагноза были определены среднее артериальное давление и концентрация лактата	3	С
2	Пациенту с септическим шоком был выполнен забор образцов крови и других биологических сред из предполагаемого очага инфекции для микробиологической диагностики (при возможности — до начала антимикробной терапии)	2	С
3	При оценке состояния пациента с септическим шоком для определения тяжести органной дисфункции, связанной с сепсисом, была использована шкала последовательной оценки органной недостаточности (SOFA)	2	В
4	Пациенту с септическим шоком была незамедлительно начата инфузионная терапия кристаллоидными растворами	1	В
5	У пациента с септическим шоком в качестве препарата первой линии вазопрессорной терапии был использован норэпинефрин	1	А
6	Внутривенное введение антибактериальных и/или противогрибковых и/или противовирусных лекарственных препаратов было начато не позднее одного часа с момента постановки диагноза септического шока	1	А

Рекомендации разработаны в соответствии с Приказом Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588), а также с Приказом Минздрава России от 23.06.2020 № 617н «О внесении изменений в приложения № 1, 2 и 3 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»».

Информация о приложениях

Онлайн-версия статьи содержит Приложения доступные по ссылке:

<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-7-42>

Конфликт интересов. А.И. Грицан — вице-президент Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»; К.М. Лебединский — президент Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»; Е.М. Шифман — президент «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов», вице-президент Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»; И.Б. Заболотских — первый вице-президент Общероссийской общественной организации «Федерация

анестезиологов и реаниматологов». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. A.I. Gritsan is the Vice-President of the all-Russian public organization “Federation of anesthesiologists and reanimatologists”; K.M. Lebedinskii is the President of the all-Russian public organization “Federation of anesthesiologists and reanimatologists”; E.M. Shifman is the President of the “Obstetrical Anesthesiologists Intensivists Association”, the Vice-President of the all-Russian public organization “Federation of anesthesiologists and reanimatologists”; I.B. Zabolotskikh is the First Vice-President of the all-Russian public organization “Federation of anesthesiologists and reanimatologists”. Other authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Не требуется.

Ethics approval. Not required.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID авторов:

Киров М.Ю. — 0000-0002-4375-3374

Кузьков В.В. — 0000-0002-8191-1185

Проценко Д.Н. — 0000-0002-5166-3280

Щеголев А.В. — 0000-0001-6431-439X

Бабаев М.А. — 0000-0002-4288-3791

Белоцерковский Б.З. — 0000-0002-5758-5703

Быков А.О. — 0000-0001-5244-7769

Грицан А.И. — 0000-0002-0500-2887

Кулабухов В.В. — 0000-0003-1769-7038

Куликов А.В. — 0000-0002-7768-4514

Купрейчик В.Л. — 0000-0002-6966-576X

Лахин Р.Е. — 0000-0001-6819-9691

Лебединский К.М. — 0000-0002-5752-4812

Рей С.И. — 0000-0001-7802-2283

Руднов В.А. — 0000-0003-0830-786X

Смёткин А.А. — 0000-0003-4133-4173

Сурков М.В. — 0000-0002-2274-5578

Шифман Е.М. — 0000-0002-6113-8498

Шляпников С.А. — 0000-0002-6182-8333

Ярустовский М.Б. — 0000-0002-1849-4745

Заболотских И.Б. — 0000-0002-3623-2546

Литература/References

- [1] Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*; 315(8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- [2] Varpula M., Tallgren M., Saukkonen K., et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* 2005; 31(8): 1066–71. DOI: 10.1007/s00134-005-2688-z
- [3] Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for Septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 775–87. DOI: 10.1001/jama.2016.0289
- [4] Vincent J.L., Sakr Y., Singer M., et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020; 323(15): 1478–87. DOI: 10.1001/jama.2020.2717
- [5] Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61(5–6): 32–42. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016; 61(5–6): 32–42. (In Russ)].
- [6] Bertsimas D., Lukin G., Mingardi L., et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0243262. DOI: 10.1371/journal.pone.0243262
- [7] Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1): 855. DOI: 10.1186/s12879-021-06536-3
- [8] Pawestri H.A., Eggink D., Isfandari S., et al. Viral Factors Associated With the High Mortality Related to Human Infections With Clade 2.1 Influenza A/H5N1 Virus in Indonesia. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(6): 1139–46. DOI: 10.1093/cid/ciz328
- [9] Neumann G., Chen H., Gao G.F., et al. H5N1 influenza viruses: outbreaks and biological properties. *Cell Res.* 2010; 20(1): 51–61. DOI: 10.1038/cr.2009.124
- [10] Lobo S.M., Watanabe A.S.A., Salomão M.L.M., et al. Excess mortality is associated with influenza A (H1N1) in patients with severe acute respiratory illness. *J Clin Virol.* 2019; 116: 62–8. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.05.003
- [11] Li S.H., Hsieh M.J., Lin S.W., et al. Outcomes of severe H1N1 pneumoniae: A retrospective study at intensive care units. *J Formos Med Assoc.* 2020; 119(1): 26–33. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.02.006
- [12] Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S., et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019; 321(20): 2003–17. DOI: 10.1001/jama.2019.5791
- [13] Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10(12): 826–37. DOI: 10.1038/nri2873
- [14] Taylor J., Toh C.H., Hoots W.K., et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86(5): 1327–30.
- [15] Chiscano-Camón L. et al. Pathophysiology of septic shock. *Med. Intensiva. Ediciones Doyma, S.L.*, 2022; 46: 1–13.
- [16] Bauzá-Martinez J., Aletti F., Pinto B.B., et al. Proteolysis in septic shock patients: plasma peptidomic patterns are associated with mortality. *Br J Anaesth.* 2018; 121(5): 1065–74. DOI: 10.1016/j.bja.2018.05.072
- [17] Bermejo-Martin J.F., Martín-Fernandez M., López-Mestanza C., et al. Shared Features of Endothelial Dysfunction between Sepsis and Its Preceding Risk Factors (Aging and Chronic Disease). *J Clin Med.* 2018; 7(11): 400. DOI: 10.3390/jcm7110400
- [18] López-Aguirre Y., Páramo J.A. Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis. *Thromb Res.* 1999; 94(2): 95–101. DOI: 10.1016/s0049-3848(98)00200-x
- [19] Mesquida J., Gruartmoner G., Ferrer R. Passive leg raising for assessment of volume responsiveness: A review. *Curr Opin Crit Care.* 2017; 23(3): 237–43. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000404
- [20] Garcia-De-Acila M., Mesquida J., Gruartmoner G., Ferrer R. Hemodynamic support in septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021; 34(2): 99–106. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000959
- [21] Bateman R.M., Tokunaga C., Kareco T., et al. Myocardial hypoxia-inducible HIF-1 α , VEGF, and GLUT1 gene expression is associated with microvascular and ICAM-1 heterogeneity during endotoxemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 293(1): H448–56. DOI: 10.1152/ajpheart.00035.2007
- [22] Sakr Y., Dubois M.J., De Backer D., et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32(9): 1825–31. DOI: 10.1097/01.ccm.0000138558.16257.3f
- [23] Trzeciak S., McCoy J.V., Dellinger R.P., et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008; 34(12): 2210–7. DOI: 10.1007/s00134-008-1193-6
- [24] De Backer D., Creteur J., Preiser J.C., et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(1): 98–104. DOI: 10.1164/rccm.200109-016oc
- [25] Hungerford J.E., Sessa W.C., Segal S.S. Vasomotor control in arterioles of the mouse cremaster muscle. *FASEB J.* 2000; 14(1): 197–207. DOI: 10.1096/fasebj.14.1.197
- [26] Dietrich H.H., Ellsworth M.L., Sprague R.S., Dacey Jr.R.G. Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278(4): H1294–8. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1294
- [27] Tymk K., Wang X., Lidington D., Ouellette Y. Lipopolysaccharide reduces intercellular coupling in vitro and arteriolar conducted response in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281(3): H1397–406. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1397
- [28] Cabrales P., Vázquez B.Y.S., Tsai A.G., Intaglietta M. Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation. *J Appl Physiol* (1985). 2007; 102(6): 2251–9. DOI: 10.1152/jappphysiol.01155.2006
- [29] Marechal X., Favory R., Joulin O., et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction

- tion and vascular oxidative stress. *Shock*. 2008; 29(5): 572–6. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318157e926
- [30] Piagnerelli M., Boudjeltia K.Z., Vanhaeverbeek M., Vincent J.L. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med*. 2003; 29(7): 1052–61. DOI: 10.1007/s00134-003-1783-2
- [31] Eichelbröner O., Sielenkämper A., Cepinskas G., et al. Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med*. 2000; 28(6): 1865–70. DOI: 10.1097/00003246-200006000-00030
- [32] Edul V.S.K., Ince C., Navarro N., et al. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in post-operative patients with abdominal sepsis. *Ann Intensive Care*. 2014; 4: 39. DOI: 10.1186/s13613-014-0039-3
- [33] Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015; 19(Suppl 3): S8. DOI: 10.1186/cc14726
- [34] Dubin A., Pozo M.O., Casabella C.A., et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: A prospective study. *Crit Care*. 2009; 13(3): R92. DOI: 10.1186/cc7922
- [35] Rady M.Y., Rivers E.P., Nowak R.M. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med*. 1996; 14(2): 218–25. DOI: 10.1016/s0735-6757(96)90136-9
- [36] Bateman R.M., Walley K.R. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Crit Care*. 2005; 9(Suppl 4): S27–32. DOI: 10.1186/cc3756
- [37] Vincent J.L., Privalle C.T., Singer M. et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled phase III study of pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene in distributive shock (PHOENIX). *Crit Care Med*. 2015; 43(1): 57–64. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000554
- [38] Top A.P.C., Ince C., de Meij N., et al. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. *Crit Care Med*. 2011; 39(1): 8–13. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181fb7994
- [39] Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K.J., et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(3): 259–72. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC
- [40] Fleischmann-Struzek C., Mellhammar L., Rose N., et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020; 46(8): 1552–62. DOI: 10.1007/s00134-020-06151-x
- [41] Tian H.C., Zhou J.F., Weng L., et al. Epidemiology of Sepsis-3 in a sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(17): 2039–45. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000392
- [42] Liu Y.-C., Yao Y., Yu M.-M., et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022; 22(1): 564. DOI: 10.1186/s12879-022-07543-8
- [43] Xie J., Wang H., Kang Y., et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey. *Crit Care Med*. 2020; 48(3): e209–e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155
- [44] Markwart R., Saito H., Harder T., et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020; 46(8): 1536–51. DOI: 10.1007/s00134-020-06106-2
- [45] Lakbar I. Munoz M., Pauly V., et al. Septic shock: incidence, mortality and hospital readmission rates in French intensive care units from 2014 to 2018. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022; 41(3): 101082. DOI: 10.1016/j.accpm.2022.101082
- [46] Liang J., Li Z., Dong H., Xu C. Prognostic factors associated with mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit: A single-center, retrospective cohort study of 905 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(42): e17592. DOI: 10.1097/MD.00000000000017592
- [47] Jones D., Moran J., Udy A., et al. Temporal changes in the epidemiology of sepsis-related intensive care admissions from the emergency department in Australia and New Zealand. *Emerg Med Australas*. 2022; 34(6): 995–1003. DOI: 10.1111/1742-6723.14034
- [48] Chen S., Gao Z., Hu L., et al. Association of Septic Shock with Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients in Wuhan, China. *Adv Virol*. 2022; 2022: 3178283. DOI: 10.1155/2022/3178283
- [49] Li J., Luo H., Deng G., et al. Multidimensional Evaluation of All-Cause Mortality Risk and Survival Analysis for Hospitalized Patients with COVID-19. *Int J Med Sci*. 2021; 18(14): 3140–9. DOI: 10.7150/ijms.58889
- [50] Lenney M., Kopp B., Erstad B. Effect of fixed-dose hydrocortisone on vasopressor dose and mean arterial pressure in obese and non-obese patients with septic shock. *Am J Health Syst Pharm*. 2022; 79(Suppl 3): S94–S99. DOI: 10.1093/ajhp/zxac156
- [51] Meresse Z., Medam S., Mathieu C., et al. Vasopressors to treat refractory septic shock. *Minerva Anesthesiol*. 2020; 86(5): 537–45. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.13826-4
- [52] Nandhabalan P., Ioannou N., Meadows C., Wyncoll D. Refractory septic shock: our pragmatic approach. *Crit Care*. 2018; 22(1): 215. DOI: 10.1186/s13054-018-2144-4
- [53] Vincent J.L., Ince C., Bakker J. Clinical review: Circulatory shock an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care*. 2012; 16(6): 239. DOI: 10.1186/cc11510
- [54] Hariri G., Joffre J., Leblanc G., et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2019; 9(1): 37. DOI: 10.1186/s13613-019-0511-1
- [55] Preda G., Bourcier S., Joffre J., et al. Mottling score is associated with 28-day mortality in critically ill patients with sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2017; 83(6): 664–6. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.11816-X
- [56] Amson H., Vacheron C.H., Thiolliere F., et al. Core-to-skin temperature gradient measured by thermography predicts day-8 mortality in septic shock: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2020; 60: 294–9. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.08.022
- [57] Magnin M., Amson H., Vacheron C.H., et al. Associations between peripheral perfusion disorders, mean arterial pressure and dose of norepinephrine administered in the early phase of septic shock. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48(10): 1327–35. DOI: 10.1111/1440-1681.13540

- [58] *Ait-Oufella H., Bige N., Boelle P.Y., et al.* Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014; 40(7): 958–64. DOI: 10.1007/s00134-014-3326-4
- [59] *Levy B.* Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006; 12(4): 315–21. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15
- [60] *Yang W.S., Kang H.D., Jung S.K., et al.* A mortality analysis of septic shock, vasoplegic shock and cryptic shock classified by the third international consensus definitions (Sepsis-3). *Clin Respir J.* 2020; 14(9): 857–63. DOI: 10.1111/crj.13218
- [61] *Ko B.S., Kim K., Choi S.H., et al.* Prognosis of patients excluded by the definition of septic shock based on their lactate levels after initial fluid resuscitation: a prospective multi-center observational study. *Crit Care.* 2018; 22(1): 47. DOI: 10.1186/s13054-017-1935-3
- [62] *Mengya Z., Meili D.* Lactic acid, lactate clearance and procalcitonin in assessing the severity and predicting prognosis in sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020; 32(4): 449–53.
- [63] *Dünser M.W., Takala J., Ulmer H., et al.* Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med.* 2009; 35(7): 1225–33. DOI: 10.1007/s00134-009-1427-2
- [64] *Sasko B., Butz T., Prull M.W., et al.* Earliest Bedside Assessment of Hemodynamic Parameters and Cardiac Biomarkers: Their Role as Predictors of Adverse Outcome in Patients with Septic Shock. *Int J Med Sci.* 2015; 12(9): 680–8. DOI: 10.7150/ijms.11720
- [65] *Houwink A.P.I., Rijkenberg S., Bosman R.J., van der Voort P.H.J.* The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. *Crit Care.* 2016; 20: 56. DOI: 10.1186/s13054-016-1243-3
- [66] *Xu J.Y., Ma S.Q., Pan C., et al.* A high mean arterial pressure target is associated with improved microcirculation in septic shock patients with previous hypertension: a prospective open label study. *Crit Care.* 2015; 19(1): 130. DOI: 10.1186/s13054-015-0866-0
- [67] *Borthwick H.A., Brunt L.K., Mitchem K.L., Chaloner C.* Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49(4): 391–4. DOI: 10.1258/acb.2011.011227
- [68] *Liu G., Lv H., An Y., et al.* Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10(1): 37–47.
- [69] *Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47(11): 1181–247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y
- [70] Приказ Минздрава РФ от 10.05.2017 N 203Н — Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи [Electronic source]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=293575> (accessed: 05.07.2022).
- [71] *Tarui T., Yamaguchi Y., Suzuki K., et al.* Early evaluation of severity in patients with severe sepsis: a comparison with "septic shock" — subgroup analysis of the Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry (JAAM-SR). *Acute Med Surg.* 2017; 4(4): 426–31. DOI: 10.1002/ams2.299
- [72] *Dumas G., Lavillegrand J.R., Joffre J., et al.* Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care.* 2019; 23(1): 211. DOI: 10.1186/s13054-019-2496-4
- [73] *Ait-Oufella H., Lemoine S., Boelle P.Y., et al.* Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* 2011; 37(5): 801–7. DOI: 10.1007/s00134-011-2163-y
- [74] *Zampieri F.G., Damiani L.P., Bakker J., et al.* Effects of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status versus Serum Lactate Levels among Patients with Septic Shock. A Bayesian Reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(4): 423–9. DOI: 10.1164/rccm.201905-0968OC
- [75] *Kattan E., Hernández G., Ospina-Tascón G., et al.* A lactate-targeted resuscitation strategy may be associated with higher mortality in patients with septic shock and normal capillary refill time: a post hoc analysis of the ANDROMEDA-SHOCK study. *Ann Intensive Care.* 2020; 10(1): 114. DOI: 10.1186/s13613-020-00732-1
- [76] *Morocho J.P., Martínez A.F., Cevallos M.M., et al.* Prolonged Capillary Refilling as a Predictor of Mortality in Patients With Septic Shock. *J Intensive Care Med.* 2022; 37(3): 423–9. DOI: 10.1177/08850666211003507
- [77] *Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(6): 1589–96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
- [78] *Brindley P.G., Zhu N., Sligl W.* Best evidence in critical care medicine: Early antibiotics and survival from septic shock: It's about time. *Can J Anaesth.* 2006; 53(11): 1157–60. DOI: 10.1007/BF03022884
- [79] *Rangel Frausto M.S., Pittet D., Costigan M., et al.* The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *JAMA.* 1995; 273(2): 117–23
- [80] *Cheng M.P., Stenstrom R., Paquette K., et al.* Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med.* 2019; 171(8): 547–54. DOI: 10.7326/M19-1696
- [81] *Opota O., Croxatto A., Prod'homme G., et al.* Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(4): 313–22. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.01.003
- [82] Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 16(1): 52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83 [Beloborodov V.B., Gusev V.G., Dekhnic A.V., et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2020; 16(1): 52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83 (In Russ)]

- [83] Wolk D.M., Johnson J.K. Rapid Diagnostics for Blood Cultures: Supporting Decisions for Antimicrobial Therapy and Value-Based Care. *J Appl Lab Med.* 2019; 3(4): 686–97. DOI: 10.1373/jalm.2018.028159
- [84] Gang L., Wei F., Zhang G., et al. Clinical value of early liquid resuscitation guided by passive leg-raising test combined with transthoracic echocardiography in patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019; 31(4): 413–17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.008
- [85] Cherpanath T.G.V., Hirsch A., Geerts B.F., et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med.* 2016; 44(5): 981–91. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001556
- [86] Misango D., Pattnaik R., Baker T., et al. Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2017; 111(11): 483–9. DOI: 10.1093/trstmh/try007
- [87] Kaur B., Kaur S., Yaddanapudi L.N., Singh N.V. Comparison between invasive and noninvasive blood pressure measurements in critically ill patients receiving inotropes. *Blood Press Monit.* 2019; 24(1): 24–9. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000358
- [88] Riley L.E., Chen G.J., Latham H.E. Comparison of noninvasive blood pressure monitoring with invasive arterial pressure monitoring in medical ICU patients with septic shock. *Blood Press Monit.* 2017; 22(4): 202–7. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000258
- [89] Araghi A., Bander J.J., Guzman J.A. Arterial blood pressure monitoring in overweight critically ill patients: invasive or noninvasive? *Crit Care.* 2006; 10(2): R64. DOI: 10.1186/cc4896
- [90] Bur A., Hirschl M.M., Herkner H., et al. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2000; 28(2): 371–6. DOI: 10.1097/00003246-200002000-00014
- [91] Won Y.K., Jong H.J., Jin W.H., et al. Radial to femoral arterial blood pressure differences in septic shock patients receiving high-dose norepinephrine therapy. *Shock.* 2013; 40(6): 527–31. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000064
- [92] Agudelo Torres D.E., Navarro-Martinez J., Galiana-Ivars M., Alarcon Martinez C. Comments on Cecconi et al.: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2015; 41(3): 570. DOI: 10.1007/s00134-014-3588-x
- [93] Хромачева Н.О., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Целенаправленная дегидратационная терапия при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме под контролем волюметрического мониторинга гемодинамики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2019; 6: 6–15. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-6-15 [Khromacheva N.O., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M. Yu. Goal-directed dehydration therapy in sepsis and acute respiratory distress syndrome guided by volumetric hemodynamic monitoring. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2019; 16(6): 6–15. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-6-15 (In Russ)]
- [94] Gavelli F., Shi R., Teboul J.L., et al. Extravascular lung water levels are associated with mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2022; 26(1): 202. DOI: 10.1186/s13054-022-04061-6
- [95] Kuttab H.I., Lykins J.D., Hughes M.D., et al. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2019; 47(11): 1582–90. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003960
- [96] Leisman D.E., Goldman C., Doerfler M.E., et al. Patterns and Outcomes Associated With Timeliness of Initial Crystalloid Resuscitation in a Prospective Sepsis and Septic Shock Cohort. *Crit Care Med.* 2017; 45(10): 1596–606. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002574
- [97] National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med.* 2023; 388(6): 499–510. DOI: 10.1056/NEJMoa2212663
- [98] Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J., et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8(8): CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub7
- [99] Rochweg B., Alhazzani W., Sindi A., et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014; 161(5): 347–55. DOI: 10.7326/M14-0178
- [100] Yang J., Liu F., Zhu X. Colloids vs. crystalloids in fluid resuscitation for septic shock: A meta-analysis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2010; 22(6): 340–5.
- [101] Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012; 256(1): 18–24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256be72
- [102] Kellum J.A. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med.* 2002; 30(2): 300–5. DOI: 10.1097/00003246-200202000-00006
- [103] Kellum J.A., Song M., Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2006; 130(4): 962–7. DOI: 10.1378/chest.130.4.962
- [104] Waters J.H., Gottlieb A., Schoenwald P., et al. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Chest* 2006; 130(4): 962–7. DOI: 10.1378/chest.130.4.962
- [105] Williams E.L., Hildebrand K.L., McCormick S.A., Bedel M.J. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg.* 1999; 88(5): 999–1003. DOI: 10.1097/00000539-199905000-00006
- [106] Bayer O., Reinhart K., Kohl M., et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med.* 2012; 40(9): 2543–51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318258fee7

- [107] *Rochweg B., Alhazzani W., Gibson A., et al.* Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41(9): 1561–71. DOI: 10.1007/s00134-015-3794-1
- [108] *Haase N., Perner A., Hennings L.I., et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2013; 346: f839. DOI: 10.1136/bmj.f839
- [109] *Moeller C., Fleischmann C., Thomas-Rueddel D., et al.* How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care.* 2016; 35: 75–83. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.04.011
- [110] *Martin G.S., Bassett P.* Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2019; 50: 144–54. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.031
- [111] *Park C.H.L., de Almeida J.P., de Oliveira G.Q., et al.* Lactated Ringer's Versus 4% Albumin on Lactated Ringer's in Early Sepsis Therapy in Cancer Patients: A Pilot Single-Center Randomized Trial. *Crit Care Med.* 2019; 47(10): e798–e805. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003900
- [112] *Kakaei F., Hashemzadeh S., Asheghvatan A., et al.* Albumin As a Resuscitative Fluid in Patients with Severe Sepsis: A Randomized Clinical Trial. *Australian International Academic Centre.* 2017; 5(4): 8–16. DOI: 10.7575/aiac.abcm.17.05.04.02
- [113] *Caironi P., Tognoni G., Masson S., et al.* Albumin Replacement in Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014; 370(15): 1412–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1305727
- [114] *Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group.* *N Engl J Med.* 1999; 340(6): 409–17. DOI: 10.1056/NEJM199902113400601
- [115] *Rygård S.L., Holst L.B., Wetterslev J., et al.* Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42(11): 1685–94. DOI: 10.1007/s00134-016-4437-x
- [116] *Holst L.B., Haase N., Wetterslev J., et al.* Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 371(15): 1381–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1406617
- [117] *Hirano Y, Miyoshi Y, Kondo Y, et al.* Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2019; 23(1): 262. DOI: 10.1186/s13054-019-2543-1
- [118] *Asfar P., Meziani F., Hamel J.F., et al.* High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370(17): 1583–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1312173
- [119] *Bourgoin A., Leone M., Delmas A., et al.* Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* 2005; 33(4): 780–6. DOI: 10.1097/01.ccm.0000157788.20591.23
- [120] *He H.W., Liu W.L., Zhou X., et al.* Effect of mean arterial pressure change by norepinephrine on peripheral perfusion index in septic shock patients after early resuscitation. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(18): 2146–52. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001017
- [121] *LeDoux D., Astiz M.E., Carpati C.M., Rackow E.C.* Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000; 28(8): 2729–32. DOI: 10.1097/00003246-200008000-00007
- [122] *Leone M, Asfar P., Radermacher P., et al.* Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit Care.* 2015; 19(1): 101. DOI: 10.1186/s13054-015-0794-z
- [123] *Hylands M., Moller M.H., Asfar P., et al.* A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth.* 2017; 64(7): 703–15. DOI: 10.1007/s12630-017-0877-1
- [124] *Lamontagne F., Meade M.O., Hébert P.C., et al.* Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42(4): 542–50. DOI: 10.1007/s00134-016-4237-3
- [125] *Lamontagne F., Richards-Belle A., Thomas K., et al.* Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 323(10): 938–49. DOI: 10.1001/jama.2020.0930
- [126] *Delaney A., Finnis M., Bellomo R., et al.* Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: A retrospective cohort study. *Emerg Med Australas.* 2020; 32(2): 210–19. DOI: 10.1111/1742-6723.13394
- [127] *Ricard J.D., Salomon L., Boyer A., et al.* Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2013; 41(9): 2108–15. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a42c5
- [128] *Cardenas-Garcia J., Schaub K.F., Belchikov Y.G., et al.* Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med.* 2015; 10(9): 581–5. DOI: 10.1002/jhm.2394
- [129] *Tian D.H., Smyth C., Keijzers G., et al.* Safety of peripheral administration of vasopressor medications: A systematic review. *Emerg Med Australas.* 2020; 32(2): 220–7. DOI: 10.1111/1742-6723.13406
- [130] *Loubani O.M., Green R.S.* A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care.* 2015; 30(3): 653.e9–17. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.01.014
- [131] *Beck V., Chateau D., Bryson G.L., et al.* Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care.* 2014; 18(3): R97. DOI: 10.1186/cc13868
- [132] *Black L.P., Puskarich M.A., Smotherman C., et al.* Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020; 1(3): 222–30. DOI: 10.1002/emp2.12060
- [133] *Li Y., Li H., Zhang D.* Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020; 24(1): 488. DOI: 10.1186/s13054-020-03204-x
- [134] *Avni T., Lador A., Lev S., et al.* Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0129305. DOI: 10.1371/journal.pone.0129305

- [135] *Ruslan M.A., Baharuddin K.A., Noor N.M., et al.* Norepinephrine in septic shock: A systematic review and meta-analysis. *West J Emerg Med.* 2021; 22(2): 196–203. DOI: 10.5811/westjem.2020.10.47825
- [136] *Elbouhy M.A., Soliman M., Gaber A., et al.* Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early. *Arch Med Res.* 2019; 50(6): 325–32. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.10.003
- [137] *Sandilands A.J., O'Shaughnessy K.M., Brown M.J.* Greater inotropic and cyclic AMP responses evoked by noradrenaline through Arg389 beta 1-adrenoceptors versus Gly389 beta 1-adrenoceptors in isolated human atrial myocardium. *Br J Pharmacol.* 2003; 138(2): 386–92. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705030
- [138] *Ammar M.A., Ammar A.A., Wieruszewski P.M., et al.* Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2022; 12(1): 47. DOI: 10.1186/s13613-022-01021-9
- [139] *Colon Hidalgo D., Patel J., Masic D., et al.* Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care.* 2020; 55: 145–8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.11.004
- [140] *De Backer D., Creteur J., Silva E., Vincent J.L.* Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med.* 2003; 31(6): 1659–67. DOI: 10.1097/01.CCM.0000063045.77339.B6
- [141] *Myburgh J.A., Higgins A., Jovanovska A., et al.* A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34(12): 2226–34. DOI: 10.1007/s00134-008-1219-0
- [142] *Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G., et al.* The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2017; 37: 91–8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010
- [143] *Walley K.R.* Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(4): 292–9. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000507
- [144] *Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M., et al.* Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med.* 2016; 375(17): 1638–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1609409
- [145] *Bhattacharjee S., Soni K.D., Maitra S., Baidya D.K.* Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2017; 39: 67–72. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.03.011
- [146] *Ferrer R., Artigas A., Suarez D., et al.* Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(9): 861–6. DOI: 10.1164/rccm.200812-1912OC
- [147] *Kalil A.C., Johnson D.W., Lisco S.J., Sun J.* Early Goal-Directed Therapy for Sepsis: A Novel Solution for Discordant Survival Outcomes in Clinical Trials. *Crit Care Med.* 2017; 45(4): 607–14. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002235
- [148] *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; 376(23): 2235–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058
- [149] *Klompas M., Calandra T., Singer M.* Antibiotics for Sepsis-Finding the Equilibrium. *JAMA.* 2018; 320(14): 1433–4. DOI: 10.1001/jama.2018.12179
- [150] *Prescott H.C., Iwashyna T.J.* Improving Sepsis Treatment by Embracing Diagnostic Uncertainty. *Ann Am Thorac Soc.* 2019; 16(4): 426–9. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201809-646PS.
- [151] *Hammond N.E., Kumar A., Kaur P., et al.* Estimates of Sepsis Prevalence and Outcomes in Adult Patients in the ICU in India: A Cross-sectional Study. *Chest.* 2022; 161(6): 1543–54. DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.673
- [152] *Baggs J., Jernigan J.A., Halpin A.L., et al.* Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days After a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(7): 1004–12. DOI: 10.1093/cid/cix947
- [153] *Branch-Elliman W., O'Brien W., Strymish J., et al.* Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg.* 2019; 154(7): 590–8. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0569
- [154] *Hranjec T., Rosenberger L.H., Swenson B., et al.* Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(10): 774–80. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70151-2
- [155] *Ong D.S.Y., Frencken J.F., Klein Klouwenberg P.M.C., et al.* Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(12): 1731–6. DOI: 10.1093/cid/cix186
- [156] *Tamma P.D., Avdic E., Li D.X., et al.* Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(9): 1308–15. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1938
- [157] *Teshome B.F., Vouri S.M., Hampton N., et al.* Duration of Exposure to Antipseudomonal β -Lactam Antibiotics in the Critically Ill and Development of New Resistance. *Pharmacotherapy.* 2019; 39(3): 261–70. DOI: 10.1002/phar.2201
- [158] *Klein Klouwenberg P.M.C., Cremer O.L., van Vught L.A., et al.* Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: A cohort study. *Crit Care.* 2015; 19(1): 319. DOI: 10.1186/s13054-015-1035-1
- [159] *Heffner A.C., Horton J.M., Marchick M.R., Jones A.E.* Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(6): 814–20. DOI: 10.1086/650580
- [160] *Contou D., Roux D., Jochmans S., et al.* Septic shock with no diagnosis at 24 hours: a pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit Care.* 2016; 20(1): 360. DOI: 10.1186/s13054-016-1537-5
- [161] *Liu V.X., Fielding-Singh V., Greene J.D., et al.* The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(7): 856–63. DOI: 10.1164/rccm.201609-1848OC
- [162] *Wirz Y., Meier M.A., Bouadma L. et al.* Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2018; 22(1): 191. DOI: 10.1186/s13054-018-2125-7

- [163] *Layios N., Lambermont B., Canivet J.L., et al.* Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2012; 40(8): 2304–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318251517a
- [164] *Jensen J.U., Hein L., Lundgren B., et al.* Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2011; 39(9): 2048–58. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821e8791
- [165] *Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5): 426–35. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
- [166] *Gornet M., Leroux P., Ramont L., et al.* Lack of admission biomarkers' clinical utility in outcomes prediction in patients suspected with infection in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021; 47: 109–14. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.03.050
- [167] Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Перо, 2018. 156 с. ISBN 978-5-00122-157-9 [The AMS program (Strategy for Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient care: Russian clinical recommendations / Eds. S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. Moscow: Pero Publishing House, 2018. 156 p. ISBN 978-5-00122-157-9 (In Russ)]
- [168] *Aliberti S., Reyes L.F., Faverio P., et al.* Global initiative for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(12): 1364–76. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30267-5
- [169] *Rhee C., Kadri S.S., Dekker J.P., et al.* Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(4): e202899. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2899
- [170] *Callejo-Torres F., Bouza J.M.E., Astigarraga P.O., et al.* Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Infez Med.* 2016; 24(3): 201–9.
- [171] *Shorr A.F., Myers D.E., Huang D.B., et al.* A risk score for identifying methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients presenting to the hospital with pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 268. DOI: 10.1186/1471-2334-13-268
- [172] *Wooten D.A., Winston L.G.* Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respir Med.* 2013; 107(8): 1266–70. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.006
- [173] *Gasch O., Camoez M., Dominguez M.A., et al.* Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(6): 1423–30. DOI: 10.1093/jac/dkt016
- [174] *Gasch O., Camoez M., Dominguez M.A., et al.* Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(11): 1049–57. DOI: 10.1111/1469-0691.12108
- [175] *Lodise T.P., McKinnon P.S., Swiderski L., Rybak M.J.* Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(11): 1418–23. DOI: 10.1086/375057
- [176] *Paul M., Kariv G., Goldberg E., et al.* Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(12): 2658–65. DOI: 10.1093/jac/dkq373
- [177] *Schramm G.E., Johnson J.A., Doherty J.A., et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med.* 2006; 34(8): 2069–74. DOI: 10.1097/01.CCM.0000227655.41566.3E
- [178] *Cowley M.C., Ritchie D.J., Hampton N., et al.* Outcomes Associated With De-escalating Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Culture-Negative Nosocomial Pneumonia. *Chest.* 2019; 155(1): 53–9. DOI: 10.1016/j.chest.2018.10.014
- [179] *Paonessa J.R., Shah R.D., Pickens C.I., et al.* Rapid Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in BAL: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2019; 155(5): 999–1007. DOI: 10.1016/j.chest.2019.02.007
- [180] *Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3): 304–77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
- [181] *Alevizakos M., Karanika S., Detsis M., Mylonakis E.* Colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48(6): 647–54. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.021
- [182] *Arulkumaran N., Routledge M., Schlebusch S., et al.* Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020; 46(2): 225–35. DOI: 10.1007/s00134-020-05929-3
- [183] *Gonçalves-Pereira J., Póvoa P.* Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care.* 2011; 15(5): R206. DOI: 10.1186/cc10441
- [184] *de Jong E., van Oers J.A., Beishuizen A., et al.* Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(7): 819–27. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0
- [185] *Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Davis J.S., et al.* Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(6): 681–91. DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC
- [186] *Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Maliaros A., et al.* Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(1): 108–20. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30615-1

- [187] Chumbita M., Puerta-Alcalde P., Gudiol C., et al. Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66(2): e0174421. DOI: 10.1128/AAC.01744-21
- [188] Roberts J.A., Paratz J., Paratz E., et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30(1): 11–8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.02.002
- [189] De Waele J.J., Lipman J., Carlier M., Roberts J.A. Subtleties in practical application of prolonged infusion of β -lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; 45(5): 461–3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.01.007
- [190] Kollef M., Micek S., Hampton N., et al. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(12): 1739–46. DOI: 10.1093/cid/cis305
- [191] Garey K.W., Rege M., Pai M.P., et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(1): 25–31. DOI: 10.1086/504810
- [192] Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. *N Engl J Med.* 2022; 386(24): 2348. DOI: 10.1056/NEJMx210023
- [193] Méan M., Marchetti O., Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Crit Care.* 2008; 12(1): 204. DOI: 10.1186/cc6212
- [194] Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(4): e1–50. DOI: 10.1093/cid/civ933
- [195] Marriott D.J.E., Playford E.G., Chen S., et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care.* 2009; 13(4): R115. DOI: 10.1186/cc7964
- [196] Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(9): 3640–5. DOI: 10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005
- [197] Clancy C.J., Nguyen M.H. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol.* 2018; 56(5): e01909–17. DOI: 10.1128/JCM.01909-17
- [198] Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015; 373(15): 1445–56. DOI: 10.1056/NEJMra1315399
- [199] Sandven P., Qvist H., Skovlund E., et al. Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med.* 2002; 30(3): 541–7. DOI: 10.1097/00003246-200203000-00008
- [200] Hachem R., Hanna H., Kontoyannis D., et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: Candida glabrata and Candida krusei as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer.* 2008; 112(11): 2493–9. DOI: 10.1002/cncr.23466
- [201] Horn D.L., Neofytos D., Anaissie E.J., et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(12): 1695–703. DOI: 10.1086/599039
- [202] Andes D.R., Safdar N., Baddley J.W., et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(8): 1110–22. DOI: 10.1093/cid/cis021
- [203] Kett D.H., Azoulay E., Echeverria P.M., et al. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011; 39(4): 665–70. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206c1ca
- [204] Cleveland A.A., Harrison L.H., Farley M.M., et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of Candida resistance in two US metropolitan areas, 2008–13: results from population-based surveillance. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0120452. DOI: 10.1371/journal.pone.0120452
- [205] Zhang A.Y., Shrum S., Williams S., et al. The Changing Epidemiology of Candidemia in the United States: Injection Drug Use as an Increasingly Common Risk Factor-Active Surveillance in Selected Sites, United States, 2014–2017. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(7): 1732–7. DOI: 10.1093/cid/ciz1061
- [206] Blumberg H.M., Jarvis W.R., Soucie J.M., et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis.* 2001; 33(2): 177–86. DOI: 10.1086/321811
- [207] Clumeck N., Sonnet J., Taelman H., et al. Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N Engl J Med.* 1984; 310(8): 492–7. DOI: 10.1056/NEJM198402233100804
- [208] Chow J.K., Golan Y., Ruthazer R., et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008; 36(7): 1993–8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31816fc4cd
- [209] Ostrosky-Zeichner L., Pappas P.G. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006; 34(3): 857–63. DOI: 10.1097/01.CCM.0000201897.78123.44
- [210] Vergidis P., Clancy C.J., Shields R.K., et al. Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153247. DOI: 10.1371/journal.pone.0153247
- [211] Ballard N., Robley L., Barrett D., et al. Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care.* 2006; 15(1): 86–94.
- [212] Horvath E.E., Murray C.K., Vaughan G.M., et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg.* 2007; 245(6): 978–85. DOI: 10.1097/01.sla.0000256914.16754.80
- [213] Murray C.K., Loo F.L., Hospenthal D.R., et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns.* 2008; 34(8): 1108–12. DOI: 10.1016/j.burns.2008.04.007
- [214] Kim H., Chung S.P., Choi S.H., et al. Impact of timing to source control in patients with septic shock: A prospective multi-center observational study. *J Crit Care.* 2019; 53: 176–82. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.06.012
- [215] Martínez M.L., Ferrer R., Torrents E., et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017; 45(1): 11–9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002011

- [216] *Azuhata T., Kinoshita K., Kawano D., et al.* Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care*. 2014; 18(3): R87. DOI: 10.1186/cc13854
- [217] *Bloos F., Thomas-Rüddel D., Rüddel H., et al.* Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014; 18(2): R42. DOI: 10.1186/cc13755
- [218] *Jimenez M.F., Marshall J.C.* Source control in the management of sepsis *Intensive Care Med*. 2001; 27 Suppl 1: S49–62. DOI: 10.1007/pl00003797
- [219] *Bloos F., Rüddel H., Thomas-Rüddel D., et al.* Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017; 43(11): 1602–12. DOI: 10.1007/s00134-017-4782-4
- [220] *Buck D.L., Vester-Andersen M., Møller M.H.* Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg*. 2013; 100(8): 1045–9. DOI: 10.1002/bjs.9175
- [221] *Dhala A., Sasangohar F., Kash B., et al.* Rapid Implementation and Innovative Applications of a Virtual Intensive Care Unit During the COVID-19 Pandemic: Case Study. *J Med Internet Res*. 2020; 22(9): e20143. DOI: 10.2196/20143
- [222] *Chao W.N., Tsai C.F., Chang H.R., et al.* Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 2013; 206(1): 32–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.08.008
- [223] *Karvellas C.J., Abraldes J.G., Zepeda-Gomez S., et al.* The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44(7): 755–66. DOI: 10.1111/apt.13764
- [224] *Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., et al.* Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010; 11(1): 79–109. DOI: 10.1089/sur.2009.9930
- [225] *Horlocker T.T., Wedel D.J., Rowlingson J.C., et al.* Regional Anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010; 35(1): 64–101. DOI: 10.1097/aap.0b013e3181c15c70
- [226] *Mermel L.A., Allon M., Bouza E., et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(1): 1–45. DOI: 10.1086/599376
- [227] *Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др.* Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 2: 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 [Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N., et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020; 2: 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 (In Russ)]
- [228] *Tasaka S., Ohshimo S., Takeuchi M., et al.* ARDS Clinical Practice Guideline 2021. *J Intensive Care*. 2022; 10(1): 32. DOI: 10.1186/s40560-022-00615-6
- [229] Acute Respiratory Distress Syndrome Network, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342(18): 1301–8. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
- [230] *Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E., et al.* Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(6): 1831–8. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9801044
- [231] *Brower R.G., Shanholtz C.B., Fessler H.E., et al.* Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 1999; 27(8): 1492–8. DOI: 10.1097/00003246-199908000-00015
- [232] *Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149(3 Pt 1): 818–24. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
- [233] ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307(23): 2526–33. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
- [234] *Papazian L., Aubron C., Brochard L., et al.* Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019; 9(1): 69. DOI: 10.1186/s13613-019-0540-9
- [235] *Laffey J.G., Bellani G., Pham T., et al.* Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*. 2016; 42(12): 1865–76. DOI: 10.1007/s00134-016-4571-5
- [236] *Villar J., Martín-Rodríguez C., Domínguez-Berrot A.M., et al.* A Quantile Analysis of Plateau and Driving Pressures: Effects on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Lung-Protective Ventilation. *Crit Care Med*. 2017; 45(5): 843–50. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002330
- [237] *Parsons P.E., Eisner M.D., Thompson B.T., et al.* Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005; 33(1): 1–6; discussion 230–2. DOI: 10.1097/01.ccm.0000149854.61192.dc
- [238] *Gajic O., Dara S.I., Mendez J.L., et al.* Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004; 32(9): 1817–24. DOI: 10.1097/01.ccm.0000133019.52531.30
- [239] *Neto A.S., Nagtzaam L., Schultz M.J.* Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20(1): 25–32. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000044
- [240] *Goligher E.C., Hodgson C.L., Adhikari N.K.J., et al.* Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am*

- Thorac Soc. 2017; 14(Suppl. 4): S304-S311. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-340OT
- [241] *Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M., et al.* Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006; 354(17): 1775–86. DOI: 10.1056/NEJMoa052052
- [242] *Hodgson C.L., Cooper D.J., Arabi Y., et al.* Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(11): 1363–72. DOI: 10.1164/rccm.201901-0109OC
- [243] *Cavalcanti A.B., Suzumura E.A., Laranjeira L.N., et al.* Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(14): 1335–45. DOI: 10.1001/jama.2017.14171
- [244] *Suzumura E.A., Amato M.B.P., Cavalcanti A.B.* Understanding recruitment maneuvers. *Intensive Care Med.* 2016; 42(5): 908–11. DOI: 10.1007/s00134-015-4025-5
- [245] *Smetkin A.A., Kuzkov V.V., Suborov E.V., et al.* Increased extravascular lung water reduces the efficacy of alveolar recruitment maneuver in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract.* 2012; 2012: 606528. DOI: 10.1155/2012/606528
- [246] *Caironi P., Cressoni M., Chiumello D., et al.* Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(6): 578–86. DOI: 10.1164/rccm.200905-0787OC
- [247] *Rygård S.L., Butler E., Granholm A., et al.* Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018; 44(7): 1003–16. DOI: 10.1007/s00134-018-5197-6
- [248] *Huang L., Zhang S., Chang W., et al.* Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20(1): 58. DOI: 10.1186/s12871-020-00965-4
- [249] *Gordon A.C., Mason A.J., Thirunavukkarasu N., et al.* Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 316(5): 509–18. DOI: 10.1001/jama.2016.10485
- [250] *Malbrain M.L.N.G., Van Regenmortel N., Saugel B., et al.* Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2018; 8(1): 66. DOI: 10.1186/s13613-018-0402-x
- [251] *Wang H., Cui N., Su L., et al.* Prognostic value of extravascular lung water and its potential role in guiding fluid therapy in septic shock after initial resuscitation. *J Crit Care.* 2016; 33: 106–13. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.02.011
- [252] *Vignon P., Begot E., Mari A., et al.* Hemodynamic Assessment of Patients With Septic Shock Using Transpulmonary Thermodilution and Critical Care Echocardiography: A Comparative Study. *Chest.* 2018; 153(1): 55–64. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.022
- [253] *Annane D., Renault A., Brun-Buisson C., et al.* Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018; 378(9): 809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716
- [254] *Venkatesh B., Finfer S., Cohen J., et al.* Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018; 378(9): 797–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835
- [255] *Madsen M.B., Hjørtrup P.B., Hansen M.B., et al.* Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017; 43(11): 1585–93. DOI: 10.1007/s00134-017-4786-0
- [256] *Welte T., Dellinger R.P., Ebel H., et al.* Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med.* 2018; 44(4): 438–48. DOI: 10.1007/s00134-018-5143-7
- [257] *Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., et al.* Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med.* 1994; 330(6): 377–81. DOI: 10.1056/NEJM199402103300601
- [258] *Krag M., Marker S., Perner A., et al.* Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med.* 2018; 379(23): 2199–208. DOI: 10.1056/NEJMoa1714919
- [259] *Granholm A., Zeng L., Dionne J.C., et al.* Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019; 45(10): 1347–59
- [260] *D'Silva K.M., Mehta R., Mitchell M., et al.* Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; S1198-743X(21)00035-5. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.01.008
- [261] *Cook D., Crowther M., Meade M., et al.* Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med.* 2005; 33(7): 1565–71. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171207.95319.b2.
- [262] *Alhazzani W., Lim W., Jaeschke R.Z., et al.* Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013; 41(9): 2088–98. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828cf104
- [263] *Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., et al.* Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e195S–e226S. DOI: 10.1378/chest.11-2296
- [264] *Arabi Y.M., Al-Hameed F., Burns K.E.A., et al.* Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med.* 2019; 380(14): 1305–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816150
- [265] *Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., et al.* The NICE-SUGAR Study. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360(13): 1283–97. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625
- [266] *Badawi O., Waite M.D., Fuhrman S.A., et al.* Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med.* 2012; 40(12): 3180–8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182656ae5
- [267] *Krinsley J.S.* Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36(11): 3008–13. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2

- [268] Siegelaar S.E., Hermanides J., Oudemans-van Straaten H.M., et al. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2010; 14(6): R224. DOI: 10.1186/cc9369
- [269] Lu Z., Tao G., Sun X., et al. Association of Blood Glucose Level and Glycemic Variability With Mortality in Sepsis Patients During ICU Hospitalization. *Front Public Health*. 2022; 10: 857368. DOI: 10.3389/fpubh.2022.857368
- [270] American Diabetes Association. Diabetes in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1): S144-S151. DOI: 10.2337/dc18-S014
- [271] Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345(19): 1359–67. DOI: 10.1056/NEJMoa011300
- [272] Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008; 358(2): 125–39. DOI: 10.1056/NEJMoa070716
- [273] Preiser J.C., Devos P., Ruiz-Santana S., et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009; 35(10): 1738–48. DOI: 10.1007/s00134-009-1585-2
- [274] Griesdale D.E.G., de Souza R.J., van Dam R.M., et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009; 180(8): 821–7. DOI: 10.1503/cmaj.090206
- [275] Song F., Zhong L.J., Han L., et al. Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 698265. DOI: 10.1155/2014/698265
- [276] Jaber S., Paugam C., Futier E., et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018; 392(10141): 31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31080-8
- [277] Fujii T., Luethi N., Young P.J., et al. VITAMINS Trial Investigators: Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 323(5): 423–31. DOI: 10.1001/jama.2019.22176
- [278] Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C., et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(20): 2190–9. DOI: 10.1001/jama.2016.5828
- [279] Network VNARFT; Palevsky P.M., Zhang J.H., et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008; 359(1): 7–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0802639
- [280] Payen D., Mateo J., Cavillon J.M., et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009; 37(3): 803–10. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181962316
- [281] Ricci Z, Romagnoli S, Reis T, et al. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2022; 48(10): 1397–408. DOI: 10.1007/s00134-022-06810-1
- [282] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 1–126. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
- [283] Zarbock A., Nadim M.K., Pickkers P., et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2023; 19(6): 401–17. DOI: 10.1038/s41581-023-00683-3
- [284] Ким Т.Г., Проценко Д.Н., Магомедов М.А., и др. Динамика уровня активности эндотоксина и концентрации цитокинов в крови у пациентов с септическим шоком и острым повреждением почек при применении различных методов экстракорпоральной детоксикации. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; 5: 36–45. [Kim T.G., Protsenko D.N., Magomedov M.A., et al. Dynamics of endotoxin activity and cytokine concentration in patients with septic shock and acute kidney injury undergoing various methods of extracorporeal detoxification. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022; 5: 36–45. (In Russ)] DOI:10.17116/anaesthesiology202205136
- [285] Ostermann M., Bellomo R., Burdmann E.A. et al. Conference Participants Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference *Kidney Int*. 2020; 98(2): 294–309. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.020
- [286] Putzu A., Schorer R., Lopez-Delgado J.C. et al. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. *Anesthesiology*. 2019; 131(3): 580–93. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002820.
- [287] Snow T.A.C., Littlewood S., Corredor C., et al. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Blood Purif*. 2021; 50(4–5): 462–72. DOI: 10.1159/000510982
- [288] Chen J.-Y., Chen Y.-Y., Pan H.-C. et al. Accelerated versus watchful waiting strategy of kidney replacement therapy for acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Kidney Journal*. 2022; 15(5): 974–84. DOI: 10.1093/ckj/sfac011
- [289] Gaudry S., Hajage D., Martin-Lefevre L. et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10281): 1293–300. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0
- [290] Kishikawa T., Fujieda H., Sakaguchi H. Comprehensive analysis of cytokine adsorption properties of polymethyl methacrylate (PMMA) membrane material. *J Artif Organs*. 2022; 25(4): 343–9. DOI: 10.1007/s10047-022-01323-6
- [291] Ferrari F., Husain-Syed F., Milla P., et al. Clinical Assessment of Continuous Hemodialysis with the Medium Cutoff EMiC®2 Membrane in Patients with Septic Shock. *Blood Purif*. 2022; 51(11): 912–22. DOI: 10.1159/000522321.

- [292] *Lumlertgul N, Hall A, Camporota L, et al.* Clearance of inflammatory cytokines in patients with septic acute kidney injury during renal replacement therapy using the EMIC2 filter (Clic-AKI study). *Crit Care*. 2021; 25(1): 39. DOI: 10.1186/s13054-021-03476-x.
- [293] *Broman M.E., Hansson F., Vincent J.L., et al.* Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. *PLoS One*. 2019; 14(8): e0220444. DOI: 10.1371/journal.pone.0220444
- [294] *Schwindenhammer V., Girardot T., Chaulier K., et al.* oXiris use in septic shock: experience of two French centres. *Blood Purif*. 2019; 47 (Suppl 3): 1–7. DOI: 10.1159/000499510
- [295] *Guan M., Wang H., Tang X., et al.* Continuous Renal Replacement Therapy With Adsorbing Filter oXiris in Acute Kidney Injury With Septic Shock: A Retrospective Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 789623. DOI: 10.3389/fmed.2022.789623.
- [296] *Ye Z., Wang Y., Ge L. et al.* Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 2021; 3(5): e0399. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000399.
- [297] *Rabindranath K., Adams J., Macleod A.M. et al.* Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD003773. DOI: 10.1002/14651858.CD003773.pub3
- [298] *Hawchar F., László I., Öveges N., et al.* Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care*. 2019; 49: 172–8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.003
- [299] *Kogelmann K., Hübner T., Schwameis F., et al.* First Evaluation of a New Dynamic Scoring System Intended to Support Prescription of Adjuvant CytoSorb Hemoadsorption Therapy in Patients with Septic Shock. *J Clin Med*. 2021; 10(13): 2939. DOI: 10.3390/jcm10132939
- [300] *Arslan B., Kucukbingoz C., Kutuk M., Gunduz H.M.* A single-center experience with resin adsorption hemoperfusion combined with continuous veno-venous hemofiltration for septic shock patients. *Medicine Science*. 2019; 8(2): 390–4. DOI: 10.5455/medscience.2018.07.8950
- [301] *Kaçar C.K., Uzundere O., Kandemir D., Yektaş A.* Efficacy of HA330 Hemoperfusion Adsorbent in Patients Followed in the Intensive Care Unit for Septic Shock and Acute Kidney Injury and Treated with Continuous Venovenous Hemodiafiltration as Renal Replacement Therapy. *Blood Purif*. 2020; 49(4): 448–56. DOI: 10.1159/000505565
- [302] *Dellinger R.P., Bagshaw S.M., Antonelli M. et al.* Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320(14): 1455–63. DOI: 10.1001/jama.2018.14618
- [303] *Klein D.J., Foster D., Walker P.M. et al.* Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med*. 2018; 44(12): 2205–12. DOI: 10.1007/s00134-018-5463-7
- [304] *Fujimori K., Tarasawa K., Fushimi K.* Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: A nationwide observational study. *Ann Intensive Care*. 2021; 11(1): 141. DOI: 10.1186/s13613-021-00928-z.
- [305] *Rey S., Kulabukhov V., Popov A., et al.* Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock*. 2023; 59(6): 846–54. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002121.
- [306] *Busund R., Koukline V., Utrobin U., Nedashkovsky E.* Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2002; 28(10): 1434–9. DOI: 10.1007/s00134-002-1410-7
- [307] *Rimmer E., Houston B.L., Kumar A. et al.* The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014; 18(6): 699. DOI: 10.1186/s13054-014-0699-2
- [308] *Keith P.D., Wells A.H., Hodges J. et al.* The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. *Critical Care*. 2020; 24(1): 518. DOI: 10.1186/s13054-020-03241-6
- [309] *David S., Russell L., Castro P., et al.* Research priorities for therapeutic plasma exchange in critically ill patients. *Intensive Care Med Exp*. 2023; 11(1): 26. DOI: 10.1186/s40635-023-00510-w.
- [310] *Белкин А.А., Алашеев А.М., Белкин В.А. и др.* Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеаБИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 2: 7–40. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40 [Belkin A.A., Alashev A.M., Belkin V.A., et al. Rehabilitation in the intensive care unit (RehABICU). Clinical practice recommendations of the national Union of Physical and Rehabilitation Medicine Specialists of Russia and of the national Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2022; 2: 7–40. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40]
- [311] *Rhee C., Yu T., Wang R., et al.* Association Between Implementation of the Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle Performance Measure and Outcomes in Patients With Suspected Sepsis in US Hospitals. *JAMA Netw Open* 2021; 4(12): e2138596. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.38596
- [312] *Madushani R.W.M.A., Patel V., Loftus T., et al.* Early Biomarker Signatures in Surgical Sepsis. *J Surg Res*. 2022; 277: 372–83. DOI: 10.1016/j.jss.2022.04.052
- [313] *van Engelen T.S.R., Wiersinga W.J., Scicluna B.P., van der Poll T.* Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018; 34(1): 139–52. DOI: 10.1016/j.ccc.2017.08.010
- [314] *Varis E., Pettilä V., Poukkanen M., et al.* Evolution of Blood Lactate and 90-Day Mortality in Septic Shock. A Post Hoc Analysis of the FINNAKI Study. *Shock*. 2017; 47(5): 574–81. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000772
- [315] *Yu B., Tian H., Hu Z., et al.* Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis. *Zhonghua Wei*

- Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2013; 25(10): 578–83. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10.002
- [316] Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 762–74. DOI: 10.1001/jama.2016.0288
- [317] Ghanpur R., Santamaria J, Dixon B. Plastic blood gas syringes and measurement error in central venous oxygen saturations. Shock. 2016; 46(3): 287–9. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000622
- [318] Vogler J, Hart L., Holmes S., et al. Rapid Source-Control Laparotomy: Is There a Mortality Benefit in Septic Shock? Surg Infect (Larchmt). 2018; 19(2): 225–9. DOI: 10.1089/sur.2017.191
- [319] Ordoñez C.A., Parra M., Garcia A.F., et al. Damage Control Surgery may be a Safe Option for Severe Non Trauma Peritonitis Management: Proposal of a New Decision Making Algorithm. World J Surg. 2021; 45(4): 1043–52. DOI:10.1007/s00268-020-05854-y
- [320] Демко А.Е., Шляпников С.А., Батыршин И.М. и др. Применение тактики «Damage control» в лечении пациентов с распространенным перитонитом и септическим шоком. Вестник хирургии. 2021; 180 (6): 74–7. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-74-79 [Demko A.E., Shlyapnikov S.A., Batyrshin I.M., et al. Use of "Damage control" tactics in the treatment of patients with widespread peritonitis and septic shock. Grekov s Bulletin of Surgery. 2021; 180 (6): 74–7. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-74-79]