



European Society Intensive Care Medicine и Society Critical Care Medicine: 6 ключевых положений по ведению пациентов с сепсисом. Куда идем дальше?

В. А. РУДНОВ^{1,2}, В. А. БАГИН^{1,2}, М. Н. АСТАФЬЕВА^{1,2}

¹Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург, РФ

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ обоснованности рекомендаций специального научного комитета European Society Intensive Care Medicine (ESICM) и Society Critical Care Medicine (SCCM), касающихся наиболее важных положений по ведению пациентов с сепсисом и септическим шоком, с выделением предикторов долгосрочной нуждемости в оказании медицинской помощи и летальности.

Материалы и методы. Выполнен анализ источников литературы, на основании которых экспертами по ведению больных сепсисом выделены ключевые положения рекомендаций.

Результаты. Акцентировано внимание на шести положениях: эмпирическая комбинированная антибиотикотерапия, индивидуальная по объему инфузия, быстрая диагностика инфекции, оценка органно-системной дисфункции, выделение предикторов долгосрочной нуждемости в оказании медицинской помощи и летальности, попытки внедрения и перспективы точной/персонализированной медицины. Показано, что значения шкалы SOFA, ЧСС, сист. АД, содержание лактата и альбумина должны отражать сбалансированность групп по данным параметрам. Молекулярная классификация больных с сепсисом, предусматривающая наличие различных эндотипов, создает условия для лучшей селекции пациентов в клинических исследованиях.

Ключевые слова: сепсис, быстрая диагностика, шкалы органной дисфункции, эндотипы сепсиса, фенотипический прогноз

Для цитирования: Руднов В. А., Багин В. А., Астафьева М. Н. European Society Intensive Care Medicine и Society Critical Care Medicine: 6 ключевых положений по ведению пациентов с сепсисом. Куда идем дальше? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 54-62. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-54-62

European Society of Intensive Care Medicine и Society of Critical Care Medicine: 6 key provisions for management of sepsis patients. Where do we go next?

V. A. RUDNOV^{1,2}, V. A. BAGIN^{1,2}, M. N. ASTAFIEVA^{1,2}

¹Municipal Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze the validity of recommendations of the special research committee of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and Society of Critical Care Medicine (SCCM) concerning the most important provisions for the management of patients with sepsis and septic shock identifying predictors of long-term need for medical care and lethality.

Subjects and methods. The article analyses the publications based on which experts in sepsis management identified the key provisions of the above recommendations.

Results. Attention is focused on six issues: empirical combined antibiotic therapy, individual infusion volume, express diagnosis of infection, assessment of organ and systemic dysfunction, identification of predictors of long-term need for medical care and lethality, and implementation attempts and prospects of precise/personalized medicine. It has been shown that the values of SOFA score, heart rate, syst. blood pressure, lactate and albumin levels should reflect the balance of the groups in these parameters. Molecular classification of patients with sepsis providing different endotypes allows better patients enrollment in clinical trials.

Key words: sepsis, express diagnostics, organ dysfunction scores, sepsis endotypes, phenotypic prognosis

For citations: Rudnov V.A., Bagin V.A., Astafieva M.N. European Society of Intensive Care Medicine and Society of Critical Care Medicine: 6 key provisions for management of sepsis patients. Where do we go next? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 6, P. 54-62. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-54-62

Для корреспонденции:

Руднов Владимир Александрович
E-mail: vrudnov@mail.ru

Correspondence:

Vladimir A. Rudnov
Email: vrudnov@mail.ru

Данные современной литературы свидетельствуют не только о росте числа случаев сепсиса, но также указывают на увеличение необходимости стационарного лечения и возрастание частоты повторной госпитализации [24]. В Германии это 22,6% от всех поступивших. В Европе в целом с 2002 по 2012 г. доля пациентов не изменилась, но увеличилась тяжесть их состояния [17, 41]. Для понимания затрат общества и пациентов следует отметить, что стоимость лечения пациента с сепсисом и органной

дисфункцией составляет около 25 тыс. долларов, при этом средняя стоимость одного случая нозокомиального сепсиса превышает 50 тыс. долларов [30]. Неудивительно, что в этих условиях каждые четыре года выходят международные рекомендации по ведению больных с сепсисом, а общее количество публикаций по данной проблеме постоянно увеличивается и составляет уже около 8 000 тыс. в год [13–15, 25, 33]. Подобная информация является крайне полезной для выбора индивидуальной стра-

тегии рационального лечения, хотя, безусловно, на оценку ответа на терапию влияют степень тяжести сепсиса, возраст пациента, локализация первичного очага и возможность его полноценной санации, фоновая сопутствующая патология и специфика лечебного учреждения.

Цель: анализ обоснованности рекомендаций специального научного комитета European Society Intensive Care Medicine (ESICM) и Society Critical Care Medicine (SCCM) 2018 г., касающихся шести ключевых положений по ведению пациентов с сепсисом и септическим шоком [10]. Созданный специальный научный комитет ESICM и SCCM выделил шесть ключевых направлений интенсивной терапии сепсиса и септического шока. Это персонализированная/точная медицина, подходы которой будут работать у каждого пациента; эмпирическая комбинированная антибиотикотерапия (кАБТ); идеальная конечная точка инфузионной терапии и то, как должно осуществляться титрование объема инфузии; быстрые диагностические тесты инфекции; индикаторы органной дисфункции; предикторы долгосрочной нуждаемости в оказании медицинской помощи и летальности.

Эмпирическая комбинированная антибиотикотерапия

Вне всякого сомнения, чем раньше начата адекватная антибактериальная терапия (АБТ), тем лучше для пациента. Однако отсутствуют убедительные доказательства того, что старт АБТ в 1-й ч от постановки диагноза снижает летальность по сравнению с ее началом в течение 3 ч. Это проблема носит далеко не академический характер, поскольку отражена документально в рекомендациях по оценке качества оказания медицинской помощи при сепсисе, в которых указано, что «АБТ должна быть начата в течение часа от поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)» [1]. Не меньшее значение имеет и время выполнения санации первичного очага и то, как с ним должна соотноситься АБТ.

Наше обсуждение акцентировано на целесообразности комбинированной антибиотикотерапии (кАБТ). Имеется два повода для ее проведения. Первый из них заключается в ускорении клиренса патогенов, второй – в повышении чувствительности микроорганизма к антибиотикам вследствие возросшей антибиотикорезистентности. Наиболее часто кАБТ включает комбинацию цефалоспоринов с аминогликозидами, фторхинолонами и макролидами. Выбор комбинации определяется локальным уровнем резистентности возбудителя, вызывающим инфекцию той или иной локализации. Получены доказательства снижения летальности на 25% у пациентов с септическим шоком при совместном назначении бета-лактамов и фторхинолонов и бета-лактамов и макролидов [21]. Наряду с этим, имеются сведения о сравнимой эффективности монотерапии и комбинации антибиотиков: не наблюдалось снижения летальности и длительности органной

дисфункции [4]. В недавно опубликованном мета-анализе не получено преимуществ кАБТ, например, в случае добавки аминогликозидов (гентамицин, амикацин, нетилмицин) к бета-лактамным антибиотикам [31, 40]. Вместе с тем отмечено повышение нефротоксичности при использовании этой комбинации препаратов. Сходные результаты установлены даже при краткосрочном применении аминогликозидов в Нидерландах – в течение 2 сут [26]. Данные результаты послужили основанием к расширению показаний для деэскалационной АБТ при доступности и точности результатов микробиологических исследований [20]. Таким образом, несмотря на то, что большинство экспертов выступают за проведение кАБТ, в особенности при шоке, в силу ускорения микробного клиренса, уровень имеющихся клинических рекомендаций довольно слабый, как и низкое качество приведенных доказательств. Вне всякого сомнения, в идеале больные с сепсисом и органной дисфункцией в силу своей разнородности нуждаются в антибактериальном мониторинге в связи с высоким объемом распределения, изменяющимся сердечным выбросом, печеночно-почечной недостаточностью, утечкой альбумина. И эти факторы действуют разнонаправленно, их вектор меняется во времени с течением патологического процесса. Дополнительным фактором потерь препарата служат методы заместительной почечной терапии. По этой причине содержание антибиотика в очаге инфекта может быть низким и обуславливать неэффективность лечения сепсиса. В этой связи режим дозирования антибиотиков должен подбираться именно на основании измерения динамики их содержания в плазме. Оставаясь в рамках данной технологии, в сопоставлении с клиническими данными может быть решен вопрос об эффективности/неэффективности пролонгированной инфузии бета-лактамов. В отношении противовирусных препаратов у больных с сепсисом следует подчеркнуть следующее: роль реактивации вирусов типа цитомегаловируса, Эпштейна – Барр, вируса герпеса в условиях иммуносупрессии до сих пор не определена. Необходимо отметить, что наши представления об иммунном статусе человека достаточно примитивны. Неясно, вирусы – маркер тяжести патологического процесса, связанного с бактериями, или они вносят самостоятельно дополнительный негативный вклад. Оказалось, что летальность больных в критическом состоянии, имеющих симптоматику вирусной инфекции и пролеченных противовирусными препаратами, была выше [6, 12, 19, 27].

Инфузия

Внутривенное введение растворов, как правило, улучшает циркуляцию, тканевую перфузию и доставку кислорода. Однако следует находить баланс между пользой и нанесением потенциального вреда, связанного с отеком легких, абдоминальным компартмент-синдромом, накоплением жидкости в тканях. Рекомендации Surviving Sepsis Campaign (SSC) – 2016 предлагают объемную скорость инфу-

зии 30 мл/кг за 3 ч. Однако с позиций сегодняшнего дня очевидно, что существует категория больных, для которых такой темп будет излишним. Это может касаться больных с выраженной сердечной недостаточностью или тяжелым острым дистресс-синдромом. Вместе с тем влияние на выживаемость каждого из компонентов остается неясным. Так, C. Seymour et al. не отметили различия между пролонгированной (3 ч и более) и быстрой инфузией [36]. Более того, установлено, что протокол, включающий указанный объем рано вводимой жидкости, применение вазопрессоров, введение эритроцитарной массы и инвазивный мониторинг, не ассоциирует с летальностью [2]. Динамические индексы преднагрузки могут лучше предсказывать ответ на инфузию, чем статические, но редко используются на практике [7]. К ним относятся пассивный подъем ног, изменения пульсового артериального давления, ударного объема сердца, респираторного паттерна. Однако возникают трудности в использовании этих параметров на фоне сохраненного спонтанного дыхания и отсутствия постоянного мониторинга сердечного выброса. Обозначенные параметры могут быть искажены при низком дыхательном объеме, вазоплегии, повышенном абдоминальном давлении, движениях пациента. Ограничения к их применению при сепсисе и шоке как с технических, так и клинических позиций понятны. Вместе с тем они достаточно распространены, в особенности в ОРИТ с лимитированной ресурсной базой.

Для практики остаются насущными три вопроса: каков идеальный клинический параметр, указывающий на адекватное восполнение дефицита объема циркулирующей крови? Какова величина нагрузочного объема при проведении титрования и каков оптимальный первоначальный объем раствора? Последующее введение раствора является в настоящих условиях более трудной задачей, чем определение первоначального объема. Традиционный подход (30 мл/кг) явно устарел, конечная точка инфузионной терапии должна быть индивидуализирована под особенности системы кровообращения пациента [10].

Что выбрать для восполнения: альбумин или кристаллоидный раствор? Нет различия в отношении 28-дневной летальности при использовании изонкотического 4%-ного раствора альбумина (SAFE – study) и 0,9%-ного физиологического раствора. Но убедительная тенденция к более высокой выживаемости получена у пациентов с сепсисом при инфузии альбумина в субпопуляционном *post hoc*-анализе [16]. При сравнении эффективности инфузии больным с сепсисом гиперонкотического 20%-ного раствора альбумина в сравнении с кристаллоидами (ALBIOS – study) также не получено преимуществ альбумина в общей популяции больных [5]. Однако для пациентов с септическим шоком статистически значимое различие установлено. В итоге альбумин появился в инфузионных протоколах сепсиса. При длительной или массивной

инфузии помимо альбумина среди кристаллоидов на смену физиологическому раствору пришли сбалансированные растворы (плазмалит, рингер-лактат и др.), имеющие более близкий электролитный состав к плазме крови. Их главное преимущество заключается в снижении частоты острого почечного повреждения и применения методов заместительной почечной терапии [38].

Вазопрессоры

Из вазопрессоров препаратом выбора при септическом шоке стал норадrenalин [33]. Переход на чистый α -миметик фенилэфрин (адrenalин) обоснован только в случае возникновения тяжелых аритмий в исходном состоянии или на фоне применения норадrenalина. Использование адrenalина возможно для инотропной стимуляции как альтернатива добутамину. Между тем его значимое преимущество перед добутамином в плане инотропного действия и снижения летальности не доказано. Применение некатехоламинового вазопрессора – вазопрессина и его аналогов снижает потребление норадrenalина, но не влияет на выживаемость [33]. Использование невысоких доз катехоламинов меньше повреждает миокард и дает более высокую выживаемость. Минимально достаточный уровень среднего артериального давления – более 65 мм рт. ст. (70–75) [10]. Стремление повысить среднее артериальное давление выше 65–75 мм рт. ст. не оправдано.

Влияние сорбции липополисахарида и медиаторов сепсиса на летальность

Несмотря на многочисленные попытки использования сорбционных технологий, однозначного успеха по снижению летальности при сепсисе на данном направлении нет. Существенным недостатком метаанализа, выполненного J. Kellum et al., включившего 16 наиболее значимых работ за 1966–2012 гг., опубликованных в Medline, Embase и библиотеке Cochrane, было объединение данных по гемодиализу, плазмообмену, гемоперфузии и гемофильтрации в один пул. Тем не менее эффективность технологии была показана – 35,7% против 50,1% ($p < 0,001$) – прежде всего за счет исследований по гемоперфузии (включено 557 пациентов – 0,63 [0,50–0,80]) и плазмообмена ($n = 128$, 0,62 [0,42–0,96]; $p = 0,03$). Однако после исключения гемоперфузии на полимиксине В объединение оставшихся исследований ($n = 457$) не дало в метаанализе статистически значимых изменений – 0,89 [95% CI 0,71–1,13]; $p = 0,36$ [44], тогда как коллеги из Тайваня указали на возможность снижения летальности при использовании гемоперфузии на полимиксине В [8]. D. Cruz et al. обратили внимание на необходимость ранней постановки диагноза и использования сорбции [11]. Однако эффективность использования полимиксина В не получила подтверждения в международных клинических испытаниях, и для повседневной практики он пока не рекомендуется [10, 12, 18, 33].

Быстрая диагностика инфекции

Сепсис – времязависимый патологический процесс, определяющий исход. Быстрая диагностика мо-

жет снизить летальность, сократить время пребывания в ОРИТ и в стационаре в целом, а также затраты на ведение пациента [10]. Однако у значительного числа больных мы можем только подозревать наличие инфекции, никогда не получив позитивной гемокультуры. И еще одно существенное обстоятельство – срок ожидания результатов микробиологического исследования при наличии только культурального метода может составлять до 7 дней. Следует констатировать, что биомаркеры, как правило, малодоступны, да и в диагностике инфекции неидеальны. Технология времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI – TOF MS) позволяет ускорить диагностику, но аппарат слишком дорог для рутинного применения в рядовых лабораториях. Эти обстоятельства служат одной из причин злоупотребления на практике антибактериальной терапией и, в частности, антибиотиками широкого спектра действия. В этих условиях привлекают внимание австралийские критерии, указывающие на сочетание факторов риска сепсиса в анамнезе и «красных и желтых» маркеров – критериев его развития, выстроенных в алгоритм диагностики сепсиса [9].

Факторы риска: нейтропения; инвазивное устройство (*например, длительно стоящий центральный венозный катетер*); недавняя операция; лихорадка в анамнезе; повторное обращение за медицинской помощью; беспричинное падение; клиническая симптоматика (боли, рана, целлюлит, кашель, дизурия и др.).

«Желтые» критерии: < 10 частота дыхания > 25 ; < 50 ЧСС > 120 ; $SpO_2 < 95\%$; снижение уровня сознания; АД_{сис.} < 100 мм рт. ст.; $< 35,5^\circ\text{C}$ Т тела $> 38,5^\circ\text{C}$.

При наличии факторов риска и двух желтых критериев и более обращаются к красным критериям, проводят анализ КОС и лактата крови.

Красные критерии: BE < -5 ; лактат ≥ 4 ммоль/л; возраст > 65 лет; клинические или анамнестические признаки иммуносупрессии.

Безусловно, отмеченные факторы риска и критерии сепсиса неидеальны, но они достаточно просты и удобны для повседневного рутинного применения. Они особенно приемлемы при отсутствии биомаркеров (прокальцитонина, проадренормедулина, С-реактивного белка и др.) и обращают дополнительное внимание на полезность анализа КОС и лактата крови для определенных категорий пациентов, имеющих особенности анамнеза, синдром системной воспалительной реакции (СВР) и пожилой возраст. Опора на анамнестические, клинические данные и лабораторные признаки позволит уже в большинстве случаев установить диагноз. В будущем улучшение результатов лечения сепсиса, так же как и обоснованность антимикробной терапии, логично связывать с клинической микробиологией и появлением доступных лабораторных экспресс-тестов, указывающих на то, что критическое состояние связано с инфекцией.

Индикаторы органной дисфункции

Пожалуй, одни из первых предвестников синдрома СВР и органной дисфункции появились в 1989 г. в публикации R. Bone et al. в ведущем международном журнале Critical Care Medicine. Авторы указывали на клиническую значимость для диагностики сепсиса колебаний температуры тела – менее $35,6^\circ\text{C}$ и более $38,3^\circ\text{C}$, тахикардии (> 90 ударов в минуту), тахипноэ (20 дыханий в 1 мин) у взрослых пациентов. Кроме того, они скринировали пациентов на наличие органной состоятельности (дисфункции), выделив изменения ментального статуса, снижение диуреза, гипоксемию, повышение содержания лактата [3].

Сегодня с позиций наличия/отсутствия органной дисфункции проводится характеристика пациента, находящегося в ОРИТ (ОАР). Дело в том, что в отсутствие органной недостаточности исход практически всегда положительный, и этот параметр служит обоснованием нахождения в данном подразделении. Исключением может быть внезапное развитие инфаркта, тромбоза легочной артерии или инсульта. С внедрением в практику критериев «Сепсис-3» значимость констатации органной дисфункции возросла [39]. В этом отношении первостепенное значение в диагностике сепсиса и органной дисфункции как у взрослых, так и у детей имеют шкалы Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) и pediatric SOFA [23, 42]. Самое главное в использовании шкал в повседневной практике заключается в аргументации выбора места оказания помощи в стационаре – ОРИТ или профильное отделение. Более того, структура органной дисфункции будет диктовать характер и объем мониторинга в процессе интенсивной терапии. Наряду с перечисленным, применение данных шкал позволяет проводить и тарификацию случая системой территориального фонда медицинского страхования. Для выявления пациентов с подозрением на сепсис как на госпитальном, так и на догоспитальном этапах оказания помощи предложена шкала Quick SOFA (экспресс-SOFA). Она валидирована на массиве, превышающем 700 тыс. больных [39]. Во внимание приняты три простых и быстро оцениваемых клинических признака без ожидания получения лабораторных параметров: частота дыхания ≥ 22 ; изменение ментального статуса; АД_{сис.} ≤ 100 мм рт. ст. При наличии вне ОРИТ двух из трех признаков предиктивная значимость в отношении последующего риска летального исхода оказалась сравнимой со шкалой SOFA (AUROC = 0,81; 95% CI 0,80–0,82). Однако в ОРИТ шкала экспресс-SOFA оказалась менее надежной, чем классический вариант. К настоящему времени появились основания утверждать, что септический шок представляет собой клиническую форму течения сепсиса, характеризующуюся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, и, несмотря на адекватную инфузию, требующей введения вазопрессоров для поддер-

жания среднего артериального давления более 65 мм рт. ст. Характеризуя септический шок, эксперты посчитали необходимым не ограничиваться признаком кардиоваскулярной дисфункции и добавить присутствие расстройств клеточного метаболизма, ориентируясь в том числе и на содержание лактата в крови, повышение которого более 2 ммоль/л отражает развитие клеточной дисфункции. Одним из главных аргументов в пользу внесения коррекции в критерии септического шока служил более высокий риск смерти при сочетании гипотонии и гиперлактатемии [6].

Предикторы долгосрочной нуждаемости в оказании медицинской помощи и летальности при сепсисе

На долгосрочную нуждаемость в медицинской помощи и риск смерти указывают возраст, мужской пол, табакокурение, развитие госпитальной пневмонии, использование иммуносупрессоров, ВИЧ-инфекция, рак, предсуществующая хроническая патология системы кровообращения. Острая патология в виде дисфункции по трем системам и более, наряду с высокими значениями индекса Charlson, связанного с тяжелыми органными нарушениями в силу длительно существующей патологии, может служить фактором риска смерти и у более молодых пациентов. Из органных дисфункций наиболее значимыми являются шок и острая дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких [28, 37]. Между тем тяжесть синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) и острой дыхательной недостаточности в остром периоде болезни не являются надежным критерием тяжести в более позднем периоде, ее длительности и общего исхода [32]. Следует отметить, что дополнительная летальность связывалась с предшествующим общим состоянием, достаточностью материального оснащения в ОРИТ и смешанными факторами. Необходимы исследования, оценивающие комплексные подходы к предикции, учитывающие сопутствующую патологию, степень ее компенсации, тяжесть острого органного повреждения, паттерн госпитализации, раннюю и позднюю реабилитацию. Проведение последнего далеко не всегда и не везде возможно.

Что в будущем: персонализированная/точная медицина?

Персонализированная/точная медицина – несомненно, лечебно-диагностическая стратегия отдаленного будущего, корни которой растут от времен Гиппократов. Еще он указывал, что при лечении больного нужно принимать во внимание возраст, время года, вид патологического процесса и особенности питания. Вне всякого сомнения, реальное практическое внедрение точной медицины еще впереди и мы смотрим на нее лишь издали. В настоящее время мы только прикоснулись к генетике и встали перед проблемой ее использования на практике, прежде всего, с позиций доступности.

Давайте вспомним, что сепсис – это комплексный и динамичный патологический процесс ответа на

агрессивный микробный агент, и он таким был и останется в будущем. В силу возраста, сопутствующей патологии, иммунного статуса, генетической предрасположенности пациенты отличаются друг от друга, и один и тот же больной с сепсисом по своей реакции уже не тот же самый пациент в разные фазы (стадии) болезни. Не является «безмолвным» свидетелем и микроорганизм, который также оказывает влияние на течение болезни. Так, стафилококковый сепсис отличается от синегнойного или вызванного представителями семейства энтеробактерий. Если первый характерен прежде всего для внебольничных условий и образования пиемических очагов, то второй-третий типичны для легочных инфекций, инфекций кровотока, а также уроинфекций. Безусловно, этот список, отражающий микробный спектр, можно продолжить. О гетерогенности ответа самого макроорганизма свидетельствуют хотя бы результаты исследования MONARCS, где на терапию моноклональными анти-TNF-антителами наблюдалось снижение летальности только у лиц с содержанием в плазме крови IL-6 более 1 000 пг/мл [29]. Сходная ситуация наблюдается и при попытках проведения целенаправленной терапии глюкокортикоидами при септическом шоке. Они не дают однозначного результата их эффективности, вероятно, в силу блокады или сохранного аффинитета периферических рецепторов у разных пациентов с септическим шоком [43]. Главная трудность заключается еще в прикроватной дифференциальной диагностике гипервоспаления и иммуносупрессии, сохраненной или восстановленной чувствительности рецепторного аппарата. В том числе именно на этом будет строиться дальнейшая персонализированная терапия. В настоящее время мы все больше внедряемся в самого пациента, в его реакцию, так называемую омику (геномику, эпигеномику, транскриптомику, протеомику и др.). Данное обстоятельство прежде всего связано с развитием направленности фундаментальной науки в целом, получением новых знаний и их практическим использованием. Пожалуй, В. Scicluna был одним из первых, кто выделил и опубликовал материал о четырех различных эндотипах у больных сепсисом на основе исследования, проведенного в ОРИТ лечебных учреждений Нидерландов с 01.2011 г. по 20.07.2012 г. [34]. В основе исследования находился генетический профиль заболевших сепсисом пациентов. В качестве когорты валидации авторы использовали данные 29 отделений интенсивной терапии Великобритании о пациентах с внебольничной пневмонией, осложненной сепсисом. Принимая во внимание экспрессию 140 генов при развитии сепсиса, выделено четыре отличавшихся друг от друга эндотипа, обозначенных как MARS (molecular diagnosis and risk stratification of sepsis). Использование геномного анализа и выделение эндотипов улучшало предикцию исхода сепсиса и септического шока – 0,33 (0,09–0,58; $p = 0,008$). Чтобы облегчить процесс клинического использо-

вания, для каждого эндотипа выделены биомаркеры, указывающие на генетические мутации, в частности для Mars 1 – *BPGM (bisphosphoglyceromutase)*.

В итоге можно утверждать, что молекулярная классификация больных с сепсисом, предусматривающая четыре эндотипа, позволяет в определенной степени проводить персонализированную терапию и создает лучшую селекцию пациентов в клинических исследованиях. В дальнейшем V. Liu et al. выделили две независимые группы больных с сепсисом с различной летальностью при одинаковом фенотипе [22]. Данное обстоятельство также заставляет подумать о роли генетики. Однако у подавляющего большинства специалистов отсутствует возможность изучения генотипа и выделения по нему лиц с высоким риском смерти. По этой причине в 2019 г. C. Seymour et al. исследовали фенотип у 20 189 человек с сепсисом, соответствующих критериям «Сепсис-3». Выделено четыре фенотипа сепсиса, которые были названы буквами греческого алфавита – α , β , γ , δ . Общий индекс тяжести органной дисфункции SOFA при поступлении составлял 3,9 [SD = 2,4] балла. Их биологические параметры и клинический исход были сопоставлены со второй тотальной базой данных, собранной в 2013–2014 гг., насчитывающей 43 086 пациентов, у которых сепсис был связан с пневмонией ($n = 583$) или другими причинами ($n = 4 737$) [35]. Тяжесть ПОН по шкале SOFA – 3,6 [SD = 2,0]. В основной группе на α -фенотип приходилось 33% пациентов, и они характеризовались крайне низкой частотой шока; β -фенотип составлял 27%, и типичным для него было наличие возрастной хронической патологии в сочетании с ренальной дисфункцией. На γ -фенотип приходилось также 27%, и у данных пациентов имел место синдром выраженной воспалительной реакции и острой дыхательной недостаточности. При наличии фенотипа δ (13%) развивались острая печеночная недостаточность и септический шок. Распределение фенотипов оказалось подобным в группе сравнения. Летальность в группах заметно отличалась и составляла 5% у лиц, обладающих фенотипом α ; 13% – при

фенотипе β ; 24% – при наличии фенотипа γ и 40%, если пациент был обладателем фенотипа δ . При наличии данного фенотипа годовая выживаемость была также статистически значимо ниже, чем при трех других. Смерть больных наступала в результате прогрессирования органной дисфункции и воспалительной реакции. О риске смерти в 24% случаев и более свидетельствуют следующие клинико-лабораторные параметры фенотипа: ≥ 4 баллов по шкале SOFA; ЧСС ≥ 109 в 1 мин; АД_{сис.т.} < 99 мм рт. ст.; лактат крови $> 1,8$ ммоль/л; содержание альбумина в крови менее 24 г/л. Учет фенотипа сепсиса в известных клинических исследованиях (PROWESS – activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis; ProCESS – protocolized care for early septic shock; EGOT – early goal directed therapy и др.) вносит свои изменения в интерпретацию результатов [35]. Стала очевидной необходимость балансировки групп в клинических исследованиях по фенотипу сепсиса, отражающему ответ на инфекционный агент.

Заключение

При оказании медицинской помощи больным с сепсисом следует уделять первоочередное внимание быстрой диагностике инфекции, комбинированной антибактериальной терапии, индивидуальной по объему инфузии, анализу наличия органно-системной недостаточности, выделению предикторов долгосрочной нуждаемости в оказании медицинской помощи и летальности, внедрению методик точной/персонализированной медицины. Молекулярная классификация больных с сепсисом, предусматривающая наличие различных эндотипов, создает условия для лучшей селекции пациентов в клинических исследованиях. В качестве фенотипа, свидетельствующего в пользу высокого риска смерти, следует использовать комбинацию значения шкалы SOFA, ЧСС, сист. АД, содержание лактата и альбумина крови, учитывать сбалансированность групп по данным параметрам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ МЗ РФ № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Электронный ресурс: [https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880] дата обращения: 29.06.2020.
2. Andrews B., Semler M. W., Muchemwa L. et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial // *Jama*. – 2017. – Vol. 318, № 13. – P. 1233–1240.
3. Bone R. C., Fisher C. J. Jr., Clemmer T. P. et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone severe sepsis study group // *Crit. Care Med.* – 1989. – Vol. 17, № 5. – P. 389–393.
4. Brunkhorst F. M., Oppert M., Marx G. et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ

REFERENCES

1. Edict no. 203n by the Russian Ministry of Health as of 10.05.2017 On Approval of Criteria for Assessing the Quality of Medical Care. (In Russ.) Available: [https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880] Accessed: 29.06.2020.
2. Andrews B., Semler M.W., Muchemwa L. et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *Jama*, 2017, vol. 318, no. 13, pp. 1233-1240.
3. Bone R.C., Fisher C.J.Jr., Clemmer T.P. et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone severe sepsis study group. *Crit. Care Med.*, 1989, vol. 17, no. 5, pp. 389-393.
4. Brunkhorst F.M., Oppert M., Marx G. et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ

- dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial // *Jama*. – 2012. – Vol. 307, № 22. – P. 2390–2399.
5. Caironi P, Tognoni G., Masson S. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock // *New Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 15. – P. 1412–1421.
 6. Casserly B., Phillips G. S., Schorr C. et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 567–573.
 7. Cecconi M., Hofer C., Teboul J.-L. et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study // *Intens. Care Med.* – 2015. – Vol. 41, № 9. – P. 1529–1537.
 8. Chang T., Tu Y.-K., Lee C.-T. et al. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 8. – P. e858–e864.
 9. Clinical Excellence Commission (CEC). Sepsis Toolkit, Sepsis Program Implementation Guide for NSW Healthcare Facilities. 2013 Sydney, CEC. Электронный ресурс: [<http://news.unchealthcare.org/empnews/att/2015/february/code-sepsis-sepsis-toolkit-new-south-wales>] дата обращения: 29.06.2020.
 10. Coopersmith C. M., de Baker D., Deutschman C. S. et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 9. – P. 1400–1426.
 11. Cruz D. N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial // *Jama*. – 2009. – Vol. 301, № 23. – P. 2445–2452.
 12. 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. – Vol. 320, № 14. – P. 1455–1463.
 13. Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 858–873.
 14. Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 296–327.
 15. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 580–637.
 16. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 22. – P. 2247–2256.
 17. Fleischmann-Struzek C., Mikolajetz A., Schwarzkopf D. et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 11. – P. 1826–1835.
 18. Iwagami M., Yasunaga H., Doi K. et al. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, № 5. – P. 1187–1193.
 19. Kalil A. C., Florescu D. F. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 8. – P. 2350–2358.
 20. Klompas M. Monotherapy is adequate for septic shock due to gram-negative organisms // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 11. – P. 1930–1932.
 21. Kumar A., Zarychanski R., Light B. et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 9. – P. 1773–1785.
 22. Liu V., Escobar G. J., Greene J. D. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts // *Jama*. – 2014. – Vol. 312, № 1. – P. 90–92.
 23. Matics T. J., Sanchez-Pinto L. N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children // *JAMA Pediatrics*. – 2017. – Vol. 171, № 10. – P. e172352–e172352.
 24. Meyer N., Harhay M. O., Small D. S. et al. Temporal trends in incidence, sepsis-related mortality, and hospital-based acute care after sepsis // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 354–360.
 25. Möller M.H., Alhazzani W., Shankar-Hari M. Focus on sepsis // *Intens. Care Med.* – 2019. – Vol. 45, № 10. – P. 1459–1461.
 26. 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 dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *Jama*, 2012, vol. 307, no. 22, pp. 2390-2399.
 5. Caironi P., Tognoni G., Masson S. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *New Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, no. 15, pp. 1412-1421.
 6. Casserly B., Phillips G.S., Schorr C. et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 43, no. 3, pp. 567-573.
 7. Cecconi M., Hofer C., Teboul J.L. et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study. *Intens. Care Med.*, 2015, vol. 41, no. 9, pp. 1529-1537.
 8. Chang T., Tu Y.K., Lee C.T. et al. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 8, pp. e858-e864.
 9. Clinical Excellence Commission (CEC). Sepsis Toolkit, Sepsis Program Implementation Guide for NSW Healthcare Facilities. 2013 Sydney, CEC. Available: [<http://news.unchealthcare.org/empnews/att/2015/february/code-sepsis-sepsis-toolkit-new-south-wales>] Accessed: 29.06.2020.
 10. Coopersmith C.M., de Baker D., Deutschman C.S. et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 9, pp. 1400-1426.
 11. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *Jama*, 2009, vol. 301, no. 23, pp. 2445-2452.
 12. 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, vol. 320, no. 14, pp. 1455-1463.
 13. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, vol. 32, no. 1, pp. 858-873.
 14. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2008, vol. 36, no. 1, pp. 296-327.
 15. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, no. 2, pp. 580-637.
 16. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, no. 22, pp. 2247-2256.
 17. Fleischmann-Struzek C., Mikolajetz A., Schwarzkopf D. et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 11, pp. 1826-1835.
 18. Iwagami M., Yasunaga H., Doi K. et al. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, no. 5, pp. 1187-1193.
 19. Kalil A.C., Florescu D.F. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, no. 8, pp. 2350-2358.
 20. Klompas M. Monotherapy is adequate for septic shock due to gram-negative organisms. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 11, pp. 1930-1932.
 21. Kumar A., Zarychanski R., Light B. et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit. Care Med.*, 2010, vol. 38, no. 9, pp. 1773-1785.
 22. Liu V., Escobar G.J., Greene J.D. et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *Jama*, 2014, vol. 312, no. 1, pp. 90-92.
 23. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatrics*, 2017, vol. 171, no. 10, pp. e172352-e172352.
 24. Meyer N., Harhay M.O., Small D.S. et al. Temporal trends in incidence, sepsis-related mortality, and hospital-based acute care after sepsis. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 3, pp. 354-360.
 25. Möller M.H., Alhazzani W., Shankar-Hari M. Focus on sepsis. *Intens. Care Med.*, 2019, vol. 45, no. 10, pp. 1459-1461.
 26. 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. – Vol. 64, № 12. – P. 1731-1736.
27. Osawa R., Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. R68.
28. Ou S.-M., Chu H., Chao P.-W. et al. Long-term mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors. A nationwide population-based study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 194, № 2. – P. 209-217.
29. Panacek E. A., Marshall J. C., Albertson T. E. et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 11. – P. 2173-2182.
30. Paoli C. J., Reynolds M. A., Sinha M. et al. Epidemiology and costs of sepsis in the United States - an analysis based on timing of diagnosis and severity level // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 12. – P. 1889-1897.
31. Paul M., Lador A., Grozinsky-Glasberg S. et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2006. – № 1. – P. CD003344.
32. Prescott H. C., Sjoding M. W., Langa K. M. et al. Late mortality after acute hypoxic respiratory failure // *Thorax.* – 2018. – Vol. 73, № 7. – P. 618-625.
33. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304-377.
34. Scicluna B. P., Van Vught L. A., Zwinderman A. H. et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5, № 10. – P. 816-826.
35. Seymour C. W., Kennedy J. N., Wang S. et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis // *Jama.* – 2019. – Vol. 321, № 20. – P. 2003-2017.
36. Seymour C. W., Gesten F., Prescott H. C. et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis // *New Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376, № 23. – P. 2235-2244.
37. Shankar-Hari M., Ambler M., Mahalingasivam V. et al. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 101.
38. Shaw A. D., Schermer C. R., Lobo D. N. et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 334.
39. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *Jama.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801-810.
40. Sjövall F., Perner A., Möller M. H. Empirical mono-versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // *J. Infect.* – 2017. – Vol. 74, № 4. – P. 331-344.
41. Vincent J.-L., Lefrant J.-Y., Kotfis K. et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP) // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 3. – P. 337-344.
42. Vincent J.-L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On Behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // *Intens. Care Med.* – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707-710.
43. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N. et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, № 3. – P. 309-315.
44. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 9. – P. 2209-2220.
- septic shock: a prospective observational cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 64, no. 12, pp. 1731-1736.
27. Osawa R., Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit. Care*, 2009, vol. 13, no. 3, pp. R68.
28. Ou S.M., Chu H., Chao P.W. et al. Long-term mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors. A nationwide population-based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 194, no. 2, pp. 209-217.
29. Panacek E.A., Marshall J.C., Albertson T.E. et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit. Care Med.*, 2004, vol. 32, no. 11, pp. 2173-2182.
30. Paoli C.J., Reynolds M.A., Sinha M. et al. Epidemiology and costs of sepsis in the United States - an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 12, pp. 1889-1897.
31. Paul M., Lador A., Grozinsky-Glasberg S. et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, no. 1, pp. CD003344.
32. Prescott H.C., Sjoding M.W., Langa K.M. et al. Late mortality after acute hypoxic respiratory failure. *Thorax*, 2018, vol. 73, no. 7, pp. 618-625.
33. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intens. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304-377.
34. Scicluna B.P., Van Vught L.A., Zwinderman A.H. et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.*, 2017, vol. 5, no. 10, pp. 816-826.
35. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S. et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *Jama*, 2019, vol. 321, no. 20, pp. 2003-2017.
36. Seymour C.W., Gesten F., Prescott H.C. et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *New Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, no. 23, pp. 2235-2244.
37. Shankar-Hari M., Ambler M., Mahalingasivam V. et al. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, pp. 101.
38. Shaw A.D., Schermer C.R., Lobo D.N. et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 334.
39. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801-810.
40. Sjövall F., Perner A., Möller M.H. Empirical mono-versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J. Infect.*, 2017, vol. 74, no. 4, pp. 331-344.
41. Vincent J.L., Lefrant J.Y., Kotfis K. et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 3, pp. 337-344.
42. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On Behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intens. Care Med.*, 1996, vol. 22, no. 7, pp. 707-710.
43. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N. et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 3, pp. 309-315.
44. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, no. 9, pp. 2209-2220.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

МАУЗ «Городская клиническая больница № 40»,
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189.

Руднов Владимир Александрович
доктор медицинских наук, профессор.
Тел.: +7 (343) 266-95-06.
E-mail: vrudnov@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Municipal Clinical Hospital no. 40,
189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102.

Vladimir A. Rudnov
Doctor of Medical Sciences, Professor.
Phone: +7 (343) 266-95-06.
Email: vrudnov@mail.ru

Багин Владимир Анатольевич

заведующий отделением анестезиологии и реанимации.

Тел.: +7 (343) 266-95-03.

E-mail: baginvla@gmail.com

Vladimir A. Bagin

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Phone: +7 (343) 266-95-03.

Email: baginvla@gmail.com

Астафьева Мария Николаевна

врач отделения анестезиологии и реанимации.

Тел.: +7 (343) 266-95-03.

E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

Maria N. Astafieva

Doctor of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Phone: +7 (343) 266-95-03.

Email: mariaastafyeva@gmail.com