



## Рефрактерный септический шок (часть 2)

Л. Л. ПЛОТКИН

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

Челябинская областная клиническая больница, г. Челябинск, РФ

РЕЗЮМЕ

Рефрактерный шок – это шок, не отвечающий на терапию вазопрессорами. У 6–7% пациентов в критическом состоянии диагностируется рефрактерный шок с краткосрочным показателем летальности более 50%. Существует объективная потребность в изучении методов интенсивной терапии рефрактерного септического шока.

**Цель исследования:** анализ данных литературы по интенсивной терапии рефрактерного септического шока.

**Результаты.** Во второй части статьи проведен анализ 37 отечественных и иностранных исследований, посвященных интенсивной терапии рефрактерного шока. В настоящее время на основании анализа литературы нельзя сделать обоснованные выводы о преимуществе того или иного метода интенсивной терапии рефрактерного шока (veno-venous hemofiltration, применения ангиотензина II и вазопрессина, а также метиленового синего, витамина B<sub>12</sub>, ЭКМО) перед базовой терапией.

**Ключевые слова:** рефрактерный шок, интенсивная терапия

**Для цитирования:** Плоткин Л. Л. Рефрактерный септический шок (часть 2) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 79-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-79-86

## Refractory Septic Shock (Part 2)

L. L. PLOTKIN

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

Refractory shock is the shock that does not respond to vasopressor therapy. Refractory shock with a short-term mortality rate of more than 50% is diagnosed in 6-7% of critically ill patients. There is an objective need to Investigate methods of intensive therapy for refractory septic shock.

The objective of the study: to analyze literature data on the intensive care of refractory septic shock.

**Results.** The second part of the article analyzes 37 studies, both Russian and foreign ones devoted to the intensive care of refractory shock. At present, based on the analysis of the publication, it is impossible to draw reasonable conclusions about the advantage of one or another method of intensive therapy for refractory shock (veno-venous hemofiltration, the use of angiotensin II and vasopressin, as well as methylene blue, vitamin B<sub>12</sub>, ECMO) over basic therapy.

**Key words:** refractory shock, intensive care

**For citations:** Plotkin L.L. Refractory septic shock (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 3, P. 79-86. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-79-86

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

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

**Высокопоточная вено-венозная гемофильтрация.** Острое повреждение почек, связанное с рефрактерным шоком, может ограничить клиренс ацидемии. Непрерывная почечная заместительная терапия может исправить метаболические расстройства и улучшить ответ на введение вазопрессоров у отдельных пациентов с рефрактерным шоком. Сокращение времени между началом применения вазопрессора и началом непрерывной заместительной почечной терапии может быть связано с улучшением исходов у пациентов с септическим шоком, у которых диагностировали тяжелое почечное повреждение. Исследования эффективности высокообъемной гемофильтрации с целью коррекции нарушений обмена веществ и элиминации медиаторов воспаления у пациентов с септическим шоком показали благоприятное влияние на гемодинамические показатели, но не на смертность. Наибольший эффект выражен при высоких объемах гемофильтрации [7, 12, 20]. G. Monti et al. (2016) ретроспективно проанализировали терапию 52 пациентов с потребностью в норэпинефрине и/или

адреналине (NEP + EP)  $\geq 0,5$  мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>, имеющих более двух органных дисфункций и с подозреваемой или подтвержденной грамтрицательной инфекцией из любого источника, не отвечающих на традиционную терапию и получавших 2 сеанса высокопоточной гемофильтрации. В начале исследования среднее артериальное давление (АД) составляло  $80 \pm 13$  мм рт. ст., а потребность в NEP + EP –  $1,11 \pm 0,56$  мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>. После двух сеансов гемофильтрации, через 72 ч, среднее АД значительно увеличилось, а потребность в NEP + EP снизилась на 12 и 76% соответственно. Снижение дозы NEP + EP на 50% в течение 24 ч после первого сеанса гемофильтрации продемонстрировали 30 (58%) пациентов (ранние респондеры), а 22 – умерли от рефрактерного шока за тот же период времени. Показатель 30-дневной смертности составил 29% в группе раннего ответа. Результаты этого исследования указывают на возможную роль гемофильтрации в улучшении гемодинамики, функции органов и снижении смертности при рефрактерном шоке с выживанием в течение 30 дней до 70% [25].

Однако N. Boussekey et al. не получили снижения показателя летальности у 51 пациента с рефрактерным септическим шоком в сравнении с прогнозируемой летальностью на основе оценки по шкале APACHE II [8].

Причина противоречивых результатов исследований прежде всего заключается в отсутствии метаанализа. К сожалению, опубликованы результаты небольших рандомизированных исследований, посвященных применению высокообъемной гемофильтрации. Однако они все же продемонстрировали значительное улучшение показателей гемодинамики в ранние сроки после применения этого метода и раннее прекращение вазопрессорной терапии [15]. Кроме того, по данным некоторых исследований, высокопоточная гемофильтрация способствует снижению частоты развития органных нарушений и продолжительности пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также увеличивает показатель выживаемости [15, 16, 18, 24]. Основные причины клинической эффективности высокообъемной гемофильтрации у пациентов с септическим шоком не до конца понятны, исследований механизма ее действия не проводили. Считается, что очищение крови помогает восстановить иммунный гомеостаз, снизить проявления системного воспаления. Существует несколько концепций, подтверждающих благоприятный эффект гемофильтрации. В начале С. Ronco et al. высказали предположение, что предупреждение цитокинового шторма в ранней фазе септического шока может прервать воспалительный каскад [31]. Затем Р. М. Nonogre и J. Matson выдвинули гипотезу пороговой иммуномодуляции. Они предположили, что снижение уровня цитокинов в крови приводит к уменьшению их концентрации во всех секторах организма [17]. Третьей стала гипотеза поставки медиаторов [13]. Согласно ей, гемофильтрация способствует увеличению лимфатического оттока и цитокины затягиваются в колонку для гемофильтрации и удаляются.

Существенным недостатком вено-венозной гемофильтрации является отсутствие точного определения ее дозы и продолжительности. Доза колеблется от пульсовых до  $120 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ , а продолжительность – от 8 ч до 4 сут. Согласно конференции в Пардубице (2007) предложена 24-часовая сессия с гемофильтрацией  $50\text{--}70 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ . В ходе исследования IVOIRE [18], в котором сравнивали параметры высокообъемной гемофильтрации  $35$  и  $70 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ , получены сопоставимые показатели 28- и 90-дневной смертности. Длительность искусственной вентиляции легких и период госпитализации в ОРИТ также не различались. Показатель восстановления функции почек через 90 дней был высоким (в диализе нуждались лишь 5% пациентов). К сожалению, в опубликованной литературе отсутствуют данные метаанализа, а небольшая выборка пациентов, которым проводили вено-венозную гемофильтрацию, не позволяет рекомендовать

этот метод для рутинной практики на сегодняшний день.

**Коррекция гипокальциемии.** Сокращение сердечной и сосудистой гладкой мускулатуры опосредуется внутриклеточной передачей сигналов кальцием, делая кальций жизненно необходимым. Гипокальциемия обычно наблюдается у пациентов в критическом состоянии, причинами которой могут быть: хелатирование кальция цитратом при переливании крови, приобретенная недостаточность околощитовидных желез, почечная 1 $\alpha$ -гидроксилазная недостаточность, дефицит витамина D и приобретенная кальцитриол-резистентность [34]. Тяжелая гипокальциемия может привести к депрессии сердечно-сосудистой системы и вызвать гипотонию. Болюсное введение хлорида кальция увеличивает среднее АД путем повышения тонуса сосудов без увеличения сердечного выброса, но потенциально может ослабить сердечный  $\beta$ -адренергический ответ. Нет доказательств того, что применение кальция улучшает ориентированные на пациента результаты, а клеточная перегрузка кальцием потенциально вредна у пациентов с шоком [18, 22, 36]. Исследования показали, что пациенты, принимающие блокаторы кальциевых каналов, у которых развивается сепсис, могут иметь меньший риск неблагоприятных исходов, что указывает на отрицательное отношение к использованию высоких доз кальция у пациентов с септическим шоком.

**Ангиотензин II** (препарат не зарегистрирован в России). Отсутствие побочных эффектов (тромбозов, персистенции инфекционного процесса) после применения ангиотензина II у 16 пациентов с рефрактерным шоком и с оценкой по шкале SOFA 16,5 балла показано в публикации A. Wong et al. [37]. Недавнее одобрение в США ангиотензина II основано на данных рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего эффективность этого препарата ( $n = 163$ ) с использованием плацебо ( $n = 158$ ) у пациентов с рефрактерным шоком, получавших высокие дозы других вазопрессоров. Ангиотензин II значительно увеличил достижение первичной конечной точки, ответа среднего АД через 3 ч после начала инфузии относительно использования плацебо (69,9% [ $n = 114$ ] против 23,4% [ $n = 37$ ],  $p < 0,0001$ ). Серьезные нежелательные явления имели место у 60,7% ( $n = 99$ ) и 67,1% ( $n = 106$ ) пациентов, получавших ангиотензин II и плацебо соответственно, включая венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения (12,9% [ $n = 21$ ] и 5,1% [ $n = 8$ ] соответственно). Никакого существенного влияния ангиотензина II на 7- или 28-дневную смертность не наблюдалось среди всех пациентов в исследовании ATHOS-3. Однако последующий анализ показал, что он может снизить смертность у пациентов с низким исходным уровнем ангиотензина. Таким образом, внутривенное введение ангиотензина II представляет собой новую стратегию лечения рефрактерного септического или другого вазодилататорного шока, хотя данные о безопас-

ности и эффективности не были воспроизведены и оптимальное место препарата в терапии пока остается неопределенным [37].

Исследование, проведенное в Италии, было посвящено применению ангиотензина II у пациентов с вазоплегическим шоком, осложнившим течение инфекции COVID-19. В качестве препарата первой линии 16 из 48 пациентов получали инфузию ангиотензина II в период с 12 по 18 марта 2020 г. При этом отмечены стабильные величины среднего АД, уровня лактата, креатинина. Кроме того, снижение концентрации С-реактивного белка и статистически значимое увеличение соотношения  $SpO_2/FiO_2$  позволило уменьшить  $FiO_2$  и РЕЕР. В динамике наблюдения отмечено, что в течение 7 дней выжило 14 пациентов [35].

**Вазопрессин.** Агонисты  $V_1$ -рецепторов (вазопрессин, терлипрессин и т. д.) применяют как альтернативное лечение в интенсивной терапии рефрактерного шока у взрослых и детей. Анализ 3 рандомизированных исследований, проведенный R. Masarwa et al., показал, что рефрактерный шок диагностирован у 68% пациентов (152/224), которым вводили агонисты  $V_1$ -рецепторов. Их использование не повлияло на показатель смертности (OR = 1,19; 95%-ный ДИ 0,71–2,00) и продолжительность госпитализации в ОРИТ (OR = -3,58 дня; 95%-ный ДИ -9,05–1,83). Применение этой группы препаратов увеличивало риск ишемии миокарда, кишечника (OR = 1,48; 95%-ный ДИ 0,47–4,62). Таким образом, авторы показали отсутствие эффективности лечения рефрактерного шока агонистами  $V_1$ -рецепторов [24]. И все же многие клиницисты с целью коррекции гипотензии у пациентов с рефрактерным шоком применяют некатехоламиновые вазопрессоры. Однако сроки их назначения очень разные. Их применение основано на четырех ключевых факторах: наличии препарата, опыта применения, профиля безопасности, ответа среднего АД на введение этого препарата. Среди некатехоаминовых вазопрессоров выделяют вазопрессин и ангиотензин II. Как показало исследование, проведенное L. S. Chawla et al., только 45% ( $n = 426$ ) пациентов с рефрактерным шоком были респондерами вазопрессина и 69,9% ( $n = 114$ ) – ангиотензина II. Показатель летальности был 56 и 71,7% соответственно у больных, которым применяли вазопрессин, 35 и 71% – у пациентов, которым вводили ангиотензин II [10]. Пациенты не отличались в оценке по шкале SOFA и возрасту. Разница была в уровне лактата ( $p = 0,001$  и  $p = 0,013$  соответственно) и среднего АД ( $p = 0,01$  и  $p = 0,0087$ ). Авторы публикации предлагают по аналогии с антибактериальной терапией проводить дезэскалационную терапию вазопрессорами, когда применяется их комбинация с последующей отменой одного из них и сохранение другого, к которому пациент остается чувствителен [10].

Исследователи из Нидерландов сравнили влияние вазопрессоров (норэпинефрина, фенилэфрина и вазопрессина) на макро- и микроциркуляцию

при системном воспалении у людей *in vivo*. Они провели рандомизированное контролируемое исследование, в котором 40 здоровых добровольцев мужского пола получили пятичасовую инфузию  $0,05 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  норэпинефрина ( $n = 10$ ), или  $0,5 \text{ мкг/кг}$  фенилэфрина ( $n = 10$ ), или  $0,04 \text{ МЕ/мин}$  вазопрессина ( $n = 10$ ), или физиологический раствор ( $n = 10$ ). Предварительно добровольцам вводили  $2 \text{ нг/кг}$  липополисахарида (LPS) за 1 ч до применения вазопрессоров. Макроциркуляцию контролировали с использованием параметров, полученных из артериального катетера, с дополнительным анализом контура формы волны кровяного давления до 4,5 ч после введения LPS. Плотность сублингвальной микроциркуляции и кровоток оценивали с помощью ручного видеомикроскопа до 6 ч после LPS. Оказалось, что LPS влиял на все макроциркуляторные и микроциркуляторные параметры. Индуцированное LPS снижение АД и системного сосудистого сопротивления было устойчивым к низким дозам норэпинефрина и фенилэфрина и в меньшей степени к вазопрессину. Только вазопрессин оказывал влияние на параметры макроциркуляции по сравнению с плацебо, уменьшая вызванное LPS снижение диастолического АД путем стабилизации ударного объема сердца и сердечного выброса. Индуцированное эндотоксемией снижение показателей микрососудистого кровотока не зависело от вазопрессорной терапии [33].

К. Т. Кпу et al. изучили влияние вазопрессина на показатели 3- и 30-дневной смертности у 80 пациентов с рефрактерным шоком, госпитализированных в университетскую клинику (декабрь 2014 г. – июнь 2017 г.). Средний возраст больных был 55 лет, оценка по шкале APACHE II превышала 20 баллов. Всем пациентам коррекцию показателей гемодинамики проводили норадреналином со скоростью введения  $1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ . Вазопрессин применяли после 5 дней введения норадреналина. Показатель 3-дневной смертности составил 75%, 30-дневной смертности – 86,2%. Авторы пришли к выводу, что вазопрессин неэффективен в случае рефрактерного септического шока [21].

Американские исследователи L. A. My et al. (2017) опубликовали результаты одноцентрового ретроспективного когортного исследования, в которое включены взрослые пациенты с циррозом печени, осложненным рефрактерным септическим шоком, госпитализированные в ОРИТ с марта 2011 г. по декабрь 2017 г. Вазопрессин применяли как препарат второй линии, при этом оценивали показатели 7- и 28-дневной смертности. В исследовании приняли участие 45 пациентов, у 21 из них применяли вазопрессин, а остальные 24 – получали фенилэфрин (10), дофамин (6), норэпинефрин (4), добутамин (2), милринон (2). В результате не получено никакой статистической разницы между группами в показателях 7-дневной смертности (52,4% против 58,3%;  $p = 0,408$ ) и 28-дневной смертности (81% против 87,5%;  $p = 0,371$ ) [27].

Тем не менее A. Polito et al., проведя метаанализ, в который включено более 3 000 пациентов, доказали эффективность применения вазопрессина (снижение показателя летальности до 40,6%) [28].

**Метиленовый синий.** Этот препарат является антагонистом натрий оксид синтетазы, обладает выраженным вазоконстрикторным эффектом. Систематический обзор литературы по использованию метиленового синего у пациентов с сепсисом показал его эффект в значимом увеличении доставки кислорода. Однако исследований, посвященных применению метиленового синего, недостаточно, чтобы рекомендовать его клиническое применение. Кроме того, В. S. Chan et al. продемонстрировали случай вазоплегического шока у пациента с передозировкой кветипина, амлодипина и рамиприла, который был рефрактерен введению норадреналина. С целью коррекции гемодинамики у этого больного использован метиленовый синий, на фоне которого развился нейрорептический синдром [9].

**Витамин В<sub>12</sub>.** Гидроксикобаламин – предшественник витамина В<sub>12</sub>, используемый в клинической практике для купирования токсичности оксида азота. Он действует как ингибитор оксида азота, который может обратить вспять NO-опосредованную вазодилатацию. Клинический опыт работы с этим препаратом, который при рефрактерном шоке применяется не по назначению, ограничен, но был описан эффект обратимости рефрактерного шока у отдельных пациентов [30].

**Декатехоламинизация.** Декатехоламинизация – это снижение эндогенной и экзогенной адренергической стимуляции. В рефрактерной фазе развития септического шока определенное профилактическое и терапевтическое влияние оказывают β-блокаторы. В литературе обсуждаются два аспекта их применения. Первый из них – это назначение группы этих препаратов больным, которые до начала заболевания длительное время их получали. Второй – это применение β-блокаторов в ситуации, когда резко падает чувствительность адренорецепторов к экзогенным катехоламинам.

Публикация С. Fuchs et al. посвящена первому варианту применения β-блокаторов. Авторы статьи указывают на то, что появляется все больше доказательств влияния β-блокаторов на показатель смертности у отдельных пациентов с сепсисом. Однако неясно, следует ли продолжать или прекратить ранее существовавшую хроническую пероральную терапию β-блокаторами во время острой фазы сепсиса и септического шока. С этой целью проведено одноцентровое исследование, в котором сравнивали показатели длительности нахождения в ОРИТ, смертность между группами пациентов, которым в случае развития септического шока прием β-блокаторов был продолжен либо прекращен. Острая фаза была определена как период от 2 до 3 дней после начала заболевания. Многовариантный регрессионный анализ Кокса выполнен для сравнения результатов выживания у пациентов, постоянно принимающих

β-блокаторы. В общей сложности 296 пациентов с септическим шоком и постоянно принимающих β-блокаторы в пероральной форме включены в исследование. Прием β-блокаторов был прекращен во время острой фазы сепсиса у 129 пациентов и продолжался у 167 пациентов. Продолжение терапии β-блокаторами статистически значимо связано со снижением длительности госпитализации ( $p < 0,03$ ), 28-дневной ( $p = 0,04$ ) и 90-дневной смертности (40,7% против 52,7%;  $p = 0,046$ ) в отличие от группы, где был прекращен прием β-блокаторов. Различия в выживании проверены с помощью теста Log-rank ( $p^{1/4} = 0,01$ ). Многовариантный анализ выявил продолжение постоянного приема β-блокаторов как независимый предиктор улучшения показателей выживаемости (ОШ = 0,67, 95%-ный ДИ 0,48, 0,95,  $p = 0,03$ ) [34]. Более того, J. Contenti et al. (2015) показали, что концентрация лактата в крови была значительно ниже у пациентов, ранее получавших β-блокаторы ( $3,9 \pm 2,3$  ммоль/л против  $5,6 \pm 3,6$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ). Эта разница значима с поправкой на смертность ( $p < 0,005$ ), на риск развития органной недостаточности ( $p < 0,05$ ) и оценку органной недостаточности по шкале SOFA ( $p < 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что долгосрочная терапия β-блокаторами уменьшает концентрацию лактата в крови септических больных, а использование лактата как инструмента сортировки при первичной оценке тяжести септических больных, принимающих β-блокаторы, может привести к недооценке степени тяжести сепсиса [11].

Эффективность применения β-блокаторов в интенсивной терапии септического шока (второй вариант) показана в исследовании А. Lira и М. R. Pinsky. Применение инфузии эсмолала позволило в конечном итоге снизить показатель 28-дневной смертности с 68,4 до 49,4% (скорректированное ОР – 0,39; 95%-ный ДИ – 0,26; 0,59;  $p < 0,001$ ) [23].

Остановимся на применении препаратов, применяемых для коррекции декатехоламинизации. Эсмолол – коротко действующий кардиоселективный β<sub>1</sub>-адреноблокатор, который апробирован при экспериментальном сепсисе и в предварительных исследованиях у пациентов с сепсисом [32]. В крупнейшее исследование А. Morelli et al. включены пациенты с септическим шоком, имеющие частоту сердечных сокращений более 95 уд/мин в течение 24 ч от момента госпитализации и требующие большие дозы норадреналина для поддержания среднего АД [26]. Показатель 28-дневной смертности в контрольной группе составил 80,5%. Титрование доз эсмолала в опытной группе больных позволило снизить показатель 28-дневной смертности до 49,4%.

Применение β-блокаторов уменьшает тахикардию, позволяет снизить дозу норадреналина, подавить выраженность иммунного ответа у пациентов с сепсисом, повысить чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, улучшить микроциркуляцию.

Дексмететомидин является высокоселективным агонистом альфа-2 адренорецепторов, он обладает седативным, анксиолитическим и опиоид-щадящим эффектом. Использование дексмететомидина при антиадренергической стратегии у пациентов с сепсисом будет оценено в незавершенном многоцентровом исследовании, проводимом в Японии.

**Экстракорпоральная мембранная оксигенация.** Публикаций по применению экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациентов с рефрактерным септическим шоком немного. Одно из них было направлено на анализ результатов вено-артериального ЭКМО у взрослых пациентов с септическим шоком, невосприимчивых к традиционному лечению. В исследование включены пациенты ( $n = 71$ ) с септическим шоком и перенесшие вено-артериальное ЭКМО. Клинические параметры сравнивали между выжившими и умершими. Результаты отлучения от аппарата ЭКМО и выживания этих пациентов сравнивали с контрольной группой из 253 пациентов, которые получали вено-артериальную ЭКМО при кардиогенном шоке. Средний возраст больных составил  $56,0 \pm 12,3$  года. Из 71 пациента с септическим шоком 11 (15,5%) были успешно отлучены от ЭКМО в среднем через 7,9 [6,3–10,2] дня, 5 (7%) из которых выжили до выписки. Уровень лактата артериальной крови до и через 6 ч после процедуры были значительно выше у выживших (11,6 [7,5–15,0] против 5,8 [4,3–5,9],  $p = 0,036$ ; 15,0 [11,1–15,0] против 5,2 [4,7–5,4],  $p = 0,002$ ). Показатели успешного отлучения от вено-артериального ЭКМО (15,5% против 45,5%) и выживаемости до выписки из больницы (7,0% против 28,9%) были значительно ниже при септическом шоке, чем у пациентов с кардиогенным шоком ( $n = 253$ ;  $p < 0,001$ ). Исходы ЭКМО у пациентов с рефрактерным септическим шоком были плохими с очень низкой вероятностью выживания. Этот вывод поднимает вопросы, касающиеся полезности применения ЭКМО для лечения рефрактерного септического шока [29].

Существует очень мало убедительных доказательств, определяющих тактику терапии рефрактерного шока. При этом летальность при данной стадии шока достигает 60%, а в случае увеличения дозы норадреналина более  $1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  увеличивается до 80–90%. Поэтому появляются публикации, в которых обосновывается опыт отдельных школ интенсивной терапии, направленных на лечение рефрактерного шока. Свою точку зрения на эту проблему высказали врачи-интенсивисты из Англии P. Nandhabalan et al. [27]. Их тактика заключается в следующих принципах.

1. Поддержание уровня альбумина более 30 г/л.
2. Применение гидрокортизона (болюсом 50 мг и продолженной инфузией со скоростью 8 мг/ч).
3. Прямое измерение АД в бедренной артерии.
4. Поддержание целевого среднего АД в пределах 50–55 мм рт. ст., несмотря на угрозу развития почечного повреждения. Эта тактика позволяет

снизить дозу норадреналина, учитывая, что потребность в заместительной почечной терапии и так существует у больных этой категории.

5. Минимизация седативной терапии. Препараты для седации обладают вазодилатирующим и миокард-депрессивным действием. Поэтому авторы предлагают сократить уровень седации больным с рефрактерным шоком, применяя опиаты и титруя дозу пропофола.

6. Применение аскорбиновой кислоты и тиамин (однако последний метаанализ не показал эффективности больших доз аскорбиновой кислоты) [14].

7. Дополнительное применение клиндамицина до получения микробиологических результатов.

8. Внутривенный иммуноглобулин.

9. Левосимендан.

10. Эндостеин и гепарин.

11. Ранее применение гемофильтрации.

**Российские исследования и публикации, посвященные изучению интенсивной терапии рефрактерного шока.** Основная публикация на русском языке, посвященная диагностике и лечению сепсиса «Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение» под редакцией Б. Р. Гельфанда. Однако если изучить список литературы, то редко можно увидеть ссылку на отечественные исследования, в частности, относящиеся к рефрактерному шоку [5]. Одно из них – применение инфузии терлипессина и добутамина в сравнении с комбинацией допамина и добутамина у пациентов с септическим шоком и исходным сердечным индексом, превышающим значение  $2,5 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^2$ . Включение терлипессина обеспечивало возможность более раннего достижения целевого уровня АД и сердечного выброса. При этом стабилизация АД сочетается с более высокими значениями параметров, отражающих инотропную функцию сердца. На фоне применения терлипессина наблюдается существенное снижение содержания в плазме крови монооксида азота и потребности во введении добутамина, чем в группе допамина. Включение терлипессина в схему гемодинамической поддержки у пациентов с септическим шоком повышает 10-дневную выживаемость, но не влияет на окончательные результаты лечения в ОРИТ [3]. Через 8 лет опубликованы результаты исследования А. А. Кочкина др. (2021), согласно которым применение терлипессина позволило: снизить среднесуточную потребность в норадреналине у пациентов с септическим шоком с  $0,68 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  в контрольной группе до  $0,55 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  в исследуемой группе ( $p = 0,015$ ); сократить длительность вазопрессорной поддержки с 8 сут [6,0–11,0] до 6 суток [5,0–8,0] в исследуемой группе ( $p = 0,023$ ). Однако применение терлипессина не привело к снижению необходимости в искусственной вентиляции легких, но позволило сократить ее продолжительность. Количество дней, свободных от искусственной вентиляции легких, у пациентов в контрольной группе составило

вило 6,0 [1,0–18,0], в исследуемой группе – 16,0 [2,0–22,0] ( $p = 0,039$ ). Авторы сделали вывод о том, что применение терлипессина, как дополнение к норадреналину, является эффективным и относительно безопасным методом лечения гипотензии при рефрактерном септическом шоке [1].

Необходимо остановиться на публикации В. А. Руднова и др., в которой обсуждаются ключевые положения по ведению пациентов с сепсисом на основе рекомендаций Европейского общества интенсивной терапии. Согласно этой публикации, препаратом выбора из вазопрессоров при септическом шоке стал норадреналин. Переход на чистый  $\alpha$ -миметик фенилэфрин (адреналин) обоснован только в случае возникновения тяжелых аритмий в исходном состоянии или на фоне применения норадреналина. Использование адреналина 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 норадреналина, но не влияет на выживаемость. Использование невысоких доз катехоламинов меньше повреждает миокард и дает более высокую выживаемость. Минимально достаточный уровень среднего АД – более 65 мм рт. ст. (70–75). Стремление повысить среднее АД выше 65–75 мм рт. ст. не оправдано [4].

Еще одно, но уже диссертационное исследование Н. О. Хромачевой (2020) показало, что проведение целенаправленной дегидратационной терапии у пациентов с сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) сопровождается ста-

билизацией показателей гемодинамики, повышением отношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , рН крови и актуального бикарбоната параллельно с уменьшением дефицита оснований ( $p < 0,05$ ). Дезэскалационная терапия сепсиса и ОРДС приводит к значимому снижению тяжести органной дисфункции по шкале SOFA; при этом в 2 раза уменьшается количество пациентов, получающих вазопрессоры ( $p < 0,03$ ) [6].

### Заключение

Несмотря на многовековую историю изучения сепсиса, он остается актуальной проблемой медицины в общем и медицины критических состояний в частности. Меняются диагностические и терапевтические подходы (1991, 2004, 2012, 2016), но все направленные усилия мало изменяют показатели распространенности и летальности. Ежегодно совершенствуются наши знания по патофизиологии сепсиса, иммунологии этого синдрома, но смертность остается на очень высоком уровне (в средне- и низкоразвитых странах). Результаты большого количества исследований и наш многолетний опыт лечения пациентов с сепсисом выделяют ключевое слово «ранний». Ранняя диагностика сепсиса, раннее начало хирургического лечения, раннее назначение антибактериальной терапии, раннее назначение норадреналина, раннее проведение вено-венозной гемодиализации. Главная задача – не допустить развития рефрактерного шока. В случае его развития опять же – ранняя агрессивная терапия [2]. Сможем ли мы победить сепсис? Скорей всего, нет. Однако снижение показателя летальности является реальной задачей.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кочкин А. А., Каданцева К. К., Лихванцев В. В. Двухкомпонентная вазопрессорная терапия септического шока // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 57–64. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64.
2. Плоткин Л. Л., Артамонов В. А., Чумаков П. и др. Рефрактерный септический шок. – Челябинск: ПИРС, 2020. – 96 с.
3. Плоткин Л. Л., Руднов В. А., Багин В. А. Оценка эффективности терлипессина для гемодинамической поддержки при септическом шоке // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 30–35.
4. 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.
5. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. Б. Р. Гельфанда. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 408 с.
6. Хромачева Н. О. Целенаправленная дегидратационная терапия при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме: Автореф. дис. – СПб., 2020. – 23 с.
7. Bjerregaard M. R., Hjortrup P. B., Perner A. Indications for fluid resuscitation in patients with septic shock: post-hoc analyses of the CLASSIC trial // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2019. – Vol. 63. – P. 337–343. doi: 10.1111/aas.13269.

### REFERENCES

1. Kochkin A.A., Kadantseva K.K., Likhvantsev V.V. Two-component vasopressor therapy for septic shock. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 57–64. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64.
2. Plotkin L.L., Artamonov V.A., Chumakov P. et al. *Refrakternyy septicheskiy shok*. [Refractory septic shock]. Chelyabinsk, PIRS Publ., 2020, 96 p.
3. Plotkin L.L., Rudnov V.A., Bagin V.A. Evaluation of the efficacy of terlipressin for hemodynamic support in septic shock. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2013, Vol. 10, no. 2, pp. 30–35. (In Russ.)
4. Rudnov V.A., Bagin V.A., Astafieva M.N. European Society Intensive Care Medicine and Society 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, pp. 54–62. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-54-62.
5. *Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lecheniye*. [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment]. B.R. Gelfand, eds., Moscow, Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2017, 408 p.
6. Khromacheva N.O. *Tselenapravlennoy degidratatsionnoy terapiyi pri sepsise i ostrom respiratornom distress-sindrome: Avtoref. dis.* [Targeted dehydration therapy for sepsis and acute respiratory distress syndrome. Synopsis of Diss.]. St. Petersburg, 2020, 23 p.
7. Bjerregaard M.R., Hjortrup P.B., Perner A. Indications for fluid resuscitation in patients with septic shock: post-hoc analyses of the CLASSIC trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2019, vol. 63, pp. 337–343. doi: 10.1111/aas.13269.

8. Boussekey N., Chiche A., Faure K. et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock // *Intens. Care Med.* – 2008. – Vol. 34, № 9. – P. 1646–1653. doi: 10.1007/s00134-008-1127-3.
9. Chan B.S., Becker T., Chiew A.L. et al. Vasoplegic shock treated with methylene blue complicated by severe serotonin syndrome // *J. Med. Toxicol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 100–103. doi: 10.1007/s13181-017-0637-1.
10. Chawla L. S., Marlies Ostermann, Lui Forni et al. Tidmarsh. Broad spectrum vasopressors: a new approach to the initial management of septic shock? // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 124–132. doi: 10.5935/0103-507X.20180060.
11. Contenti J., Occeci C., Corraze H. et al. Long-term  $\beta$ -blocker therapy decreases blood lactate concentration in severely septic patients // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 30. [Epub ahead of print]. doi:10.1097/CCM.0000000000001308.
12. Cornejo R., Downey P., Castro R. et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock // *Intens. Care Med.* – 2006. – Vol. 32, № 5. – P. 713–722. doi: 10.1007/s00134-006-0118-5.
13. Di Carlo J. V., Alexander S. R. Hemofiltration for cytokine – driven illnesses: the mediator delivery hypothesis // *Int. J. Artif. Organs.* – 2005. – Vol. 28. – P. 777–786. doi: 10.1177/039139880502800803.
14. 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. – Vol. 323, № 5. – P. 423–431. doi: 10.1001/jama.2019.22176. PMID: 31950979; PMCID: PMC7029761.
15. Herrera-Gutierrez M. E., Seller-Perez G., Arias-Verdu D. et al. Hemodynamic improvement after continuous renal replacement therapies: Not only immunomodulation // *J. Transl. Intern. Med.* – 2014. – № 2. – P. 11–17. doi:10.4103/2224-4018.129498.
16. Honore P. M., Jamez J., Wauthier M. et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 3581–3588. doi: 10.1097/00003246-200011000-00001.
17. Honore P. M., Matson J. R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level – The beginning of a new era for this treatment modality in septic shock // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32. – P. 896–897. doi: 10.1097/01.ccm.0000115262.31804.46.
18. Jankowski S., Vincent J. L. Calcium administration for cardiovascular support in critically ill patients: when is it indicated? // *J. Intensive Care Med.* – 1995. – Vol. 10, № 2. – P. 91–100. doi: 10.1177/088506669501000205.
19. Joannes-Boyau O., Rapaport S., Bazin R. et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock // *Asaio. J.* – 2004. – № 50. – P. 102–111. doi: 10.1097/01.mat.0000104846.27116.ea.
20. Joannes-Boyau O., Honore P. M., Gauche B. et al. High volume versus standard – volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial // *Intens. Care Med.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1535–1546. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z.
21. Kny K. T., Maria Angélica Pires Ferreira, Tatiane da Silva Da, Pizzol. Use of vasopressin in the treatment of refractory septic shock // *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* – 2018. – Vol. 30, № 4. – P. 423–428. doi: 10.5935/0103-507X.20180060.
22. Lee C. C., Lee M. G., Lee W. C. et al. Preadmission use of calcium channel blocking agents is associated with improved outcomes in patients with sepsis: a population-based propensity score-matched cohort study // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 9. – P. 1500–1508. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002550.
23. Lira A., Pinsky M. R. Should  $\beta$ -blockers be used in septic shock? // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 304–312.
24. Masarwa R., Paret G., Perlman A. et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, metaanalysis, and trial sequential analysis // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21. – P. 1–8. doi: 10.1186/s13054-016-1589-6.
25. Monti G., Terzi V., Calini A. et al. Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock // *Minerva Anestesiol.* – 2015. – Vol. 81, № 5. – P. 516–525. doi: 10.1186/s13613-016-0178-9.
26. Morelli A., Ertmer C., Westphal M. et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310. – P. 1683–1691. doi: 10.1001/jama.2013.278477.
27. Myc L. A., Stine J. G. et al. Vasopressin use in critically ill cirrhosis patients with catecholamine-resistant septic shock: The CVICU cohort, World // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 18, vol. 9, № 2. – P. 106–113. doi: 10.4254/wjh.v9.i2.106.
8. Boussekey N., Chiche A., Faure K. et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intens. Care Med.*, 2008, vol. 34, no. 9, pp. 1646–1653. doi: 10.1007/s00134-008-1127-3.
9. Chan B.S., Becker T., Chiew A.L. et al. Vasoplegic shock treated with methylene blue complicated by severe serotonin syndrome. *J. Med. Toxicol.*, 2018, vol. 14, pp. 100–103. doi: 10.1007/s13181-017-0637-1.
10. Chawla L.S., Marlies Ostermann, Lui Forni et al. Tidmarsh. Broad spectrum vasopressors: a new approach to the initial management of septic shock? *Crit. Care*, 2019, vol. 23, pp. 124–132. doi: 10.5935/0103-507X.20180060.
11. Contenti J., Occeci C., Corraze H. et al. Long-term  $\beta$ -blocker therapy decreases blood lactate concentration in severely septic patients. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 30. [Epub ahead of print]. doi:10.1097/CCM.0000000000001308.
12. Cornejo R., Downey P., Castro R. et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intens. Care Med.*, 2006, vol. 32, no. 5, pp. 713–722. doi: 10.1007/s00134-006-0118-5.
13. Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine – driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int. J. Artif. Organs.*, 2005, vol. 28, pp. 777–786. doi: 10.1177/039139880502800803.
14. 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, vol. 323, no. 5, pp. 423–431. doi: 10.1001/jama.2019.22176. PMID: 31950979; PMCID: PMC7029761.
15. Herrera-Gutierrez M.E., Seller-Perez G., Arias-Verdu D. et al. Hemodynamic improvement after continuous renal replacement therapies: Not only immunomodulation. *J. Transl. Intern. Med.*, 2014, no. 2, pp. 11–17. doi:10.4103/2224-4018.129498.
16. Honore P.M., Jamez J., Wauthier M. et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, pp. 3581–3588. doi: 10.1097/00003246-200011000-00001.
17. Honore P.M., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level – The beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, vol. 32, pp. 896–897. doi: 10.1097/01.ccm.0000115262.31804.46.
18. Jankowski S., Vincent J.L. Calcium administration for cardiovascular support in critically ill patients: when is it indicated? *J. Intensive Care Med.*, 1995, vol. 10, no. 2, pp. 91–100. doi: 10.1177/088506669501000205.
19. Joannes-Boyau O., Rapaport S., Bazin R. et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *Asaio. J.*, 2004, no. 50, pp. 102–111. doi: 10.1097/01.mat.0000104846.27116.ea.
20. Joannes-Boyau O., Honore P.M., Gauche B. et al. High volume versus standard – volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intens. Care Med.*, 2013, vol. 39, pp. 1535–1546. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z.
21. Kny K.T., Maria Angélica Pires Ferreira, Tatiane da Silva Da, Pizzol. Use of vasopressin in the treatment of refractory septic shock. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2018, vol. 30, no. 4, pp. 423–428. doi: 10.5935/0103-507X.20180060.
22. Lee C.C., Lee M.G., Lee W.C. et al. Preadmission use of calcium channel blocking agents is associated with improved outcomes in patients with sepsis: a population-based propensity score-matched cohort study. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 9, pp. 1500–1508. doi: 10.1097/CCM.0000000000002550.
23. Lira A., Pinsky M.R. Should  $\beta$ -blockers be used in septic shock? *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 304–312.
24. Masarwa R., Paret G., Perlman A. et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, metaanalysis, and trial sequential analysis. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, pp. 1–8. doi: 10.1186/s13054-016-1589-6.
25. Monti G., Terzi V., Calini A. et al. Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock. *Minerva Anestesiol.*, 2015, vol. 81, no. 5, pp. 516–525. doi: 10.1186/s13613-016-0178-9.
26. Morelli A., Ertmer C., Westphal M. et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, vol. 310, pp. 1683–1691. doi: 10.1001/jama.2013.278477.
27. Myc L.A., Stine J.G. et al. Vasopressin use in critically ill cirrhosis patients with catecholamine-resistant septic shock: The CVICU cohort, World. *J. Hepatol.*, 2017, vol. 18, vol. 9, no. 2, pp. 106–113. doi: 10.4254/wjh.v9.i2.106.

28. Polito A., Parisini E., Ricci Z. et al. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 9–19. doi: 10.1007/s00134-011-2407-x.
29. Ro S.K., Kim W.K., Lim J.Y. et al. Extracorporeal life support for adults with refractory septic shock // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 156, № 3. – P. 1104–1109. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.03.123.
30. Roderique J. D., VanDyck K., Holman B. et al. The use of high-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 97, № 5. – P. 1785–1786. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.050.
31. Ronco C., Tetta C., Mariano F. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapies in sepsis: the peck concentration hypothesis // *Artif. Organs.* – 2003. – Vol. 27. – P. 792–801. doi: 10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x.
32. Rudiger A. Beta-block the septic heart // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 608–620. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f204ca.
33. Van Loon L. M., Stolk R. F., van der Hoeven J. G. et al. Effect of vasopressors on the macro- and microcirculation during systemic inflammation in humans *in vivo* // *Shock.* – 2019. – Vol. 16. doi: 10.1097/SHK.0000000000001357.
34. Zaloga G. P., Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis // *Ann. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 107, № 1. – P. 36–41. doi: 10.7326/0003-4819-107-1-36.
35. Zangrillo A., Landoni G., Beretta L. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19-associated vasodilatory shock: a case series // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 227–234. doi: 10.1186/s13054-020-02928-0.
36. Wiewel M. A., van Vught L. A., Scicluna B. P. et al. Prior use of calcium channel blockers is associated with decreased mortality in critically ill patients with sepsis: a prospective observational study // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 454–463. doi: 10.1097/CCM.0000000000002236.
37. Wong A., Alkazemi A., Eche I. M. et al. A retrospective review of angiotensin ii use in adult patients with refractory distributive shock // *J. Intens. Care Med.* – 2019. – Vol. 35, № 12. – P. 1490–1496. doi: 10.1177/0885066619872720.
28. Polito A., Parisini E., Ricci Z. et al. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.*, 2012, vol. 38, no. 1, pp. 9–19. doi: 10.1007/s00134-011-2407-x.
29. Ro S.K., Kim W.K., Lim J.Y. et al. Extracorporeal life support for adults with refractory septic shock. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2018, vol. 156, no. 3, pp. 1104–1109. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.03.123.
30. Roderique J.D., VanDyck K., Holman B. et al. The use of high-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome. *Ann. Thorac. Surg.*, 2014, vol. 97, no. 5, pp. 1785–1786. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.050.
31. Ronco C., Tetta C., Mariano F. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapies in sepsis: the peck concentration hypothesis. *Artif. Organs.*, 2003, vol. 27, pp. 792–801. doi: 10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x.
32. Rudiger A. Beta-block the septic heart. *Crit. Care Med.*, 2010, vol. 38, pp. 608–620. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f204ca.
33. Van Loon L.M., Stolk R.F., van der Hoeven J.G. et al. Effect of vasopressors on the macro- and microcirculation during systemic inflammation in humans *in vivo*. *Shock*, 2019, vol. 16. doi: 10.1097/SHK.0000000000001357.
34. Zaloga G.P., Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann. Intern. Med.*, 1987, vol. 107, no. 1, pp. 36–41. doi: 10.7326/0003-4819-107-1-36.
35. Zangrillo A., Landoni G., Beretta L. et al. Angiotensin II infusion in COVID-19-associated vasodilatory shock: a case series. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, pp. 227–234. doi: 10.1186/s13054-020-02928-0.
36. Wiewel M.A., van Vught L.A., Scicluna B.P. et al. Prior use of calcium channel blockers is associated with decreased mortality in critically ill patients with sepsis: a prospective observational study. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 454–463. doi: 10.1097/CCM.0000000000002236.
37. Wong A., Alkazemi A., Eche I. M. et al. A retrospective review of angiotensin ii use in adult patients with refractory distributive shock. *J. Intens. Care Med.*, 2019, vol. 35, no. 12, pp. 1490–1496. doi: 10.1177/0885066619872720.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Плоткин Леонард Львович**

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

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

**Leonard L. Plotkin**

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