

РАННЯЯ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА: РЕЗУЛЬТАТ МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА

Л. Л. Плоткин¹, И. Ю. Смоленский², Н. Н. Тимченко², И. П. Шапко³, Н. Н. Сафонова⁴, А. Г. Конашев⁵, И. С. Эдельштейн⁶

EARLY TARGETED TREATMENT OF SEPTIC SHOCK: RESULTS OF MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

L. L. Plotkin¹, I. Yu. Smolensky², N. N. Timchenko², I. P. Shapko³, N. N. Safronova⁴, A. G. Konashev⁵, I. S. Edelshtein⁶

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет

²Дорожная клиническая больница, г. Челябинск

³Областная больница, г. Костанай, Республика Казахстан

⁴Челябинская областная клиническая больница № 1

⁵Городская клиническая больница № 8, г. Челябинск

⁶Челябинская областная клиническая больница № 2

¹South Ural State Medical University, RF

²Road Clinical Hospital, Chelyabinsk, RF

³Regional Hospital, Kostanay, Republic of Kazakhstan

⁴Chelyabinsk Regional Clinical Hospital no.1, RF

⁵Municipal Clinical Hospital no.8, Chelyabinsk, RF

⁶Chelyabinsk Regional Clinical Hospital no.2, RF

Проведено многоцентровое, ретроспективное, когортное исследование, в которое включено 727 больных с септическим шоком, осложнившим течение распространённого перитонита (абдоминального сепсиса). Лечение пациентов осуществлялось в восьми отделениях реанимации и интенсивной терапии разных лечебных учреждений. Сравнивали исходы заболевания в зависимости от применённой тактики (использование алгоритма ранней целенаправленной терапии септического шока, основанного на международных рекомендациях, и локальных подходов, характерных для данного учреждения). Установлено, что алгоритм ранней целенаправленной терапии септического шока был применён необоснованно редко (у 27% пациентов изучаемой субпопуляции). Однако его использование позволило снизить летальность на 12% и увеличить 28-дневную выживаемость.

Ключевые слова: септический шок, ранняя целенаправленная терапия.

Multicenter, retrospective, cohort study was conducted enrolling 727 patients suffering from septic shock as a complication of extensive peritonitis (abdominal sepsis). Patients were treated in eight intensive care departments of eight medical units. Outcomes were compared depending on the applied tactics (using algorithm of early targeted therapy of septic shock in accordance with international recommendations and local approaches typical for a certain unit). It has been found out that the algorithm of early targeted therapy was used unreasonably rarely (in 27% of patients in the study subpopulation). However its application allowed reducing the mortality by 12% and increasing 28-day survival period.

Key words: septic shock, early targeted therapy.

Шок – одна из наиболее частых причин, наряду с послеоперационным синдромом, госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), он имеет место практически у трети больных [18]. Из всей совокупности пациентов с шоком достоверно чаще встречается дистрибутивный шок. По данным J-L Vincent и D. de Backer (2013), частота этого вида шока составляет 66%, причём в 62% случаев – это септический шок, который оставляет позади кардиогенный (16%), гиповолемический (16%) и обструктивный шок (2%) [20].

В 2001 г. E. Rivers et al. предложили алгоритм ранней целенаправленной терапии (РЦТ) тяжёлого сепсиса и септического шока, применение которого позволило снизить показатель летальности у больных данной клинической субпопуляции на 16% [15]. Этот алгоритм вошёл во все рекомендации по лечению тяжёлого сепсиса и септического шока (Surviving Sepsis Campaign 2004, 2008, 2012 г.). Через 10 лет создатели этого алгоритма подтвердили эффективность РЦТ [16]. Национальные рекомендации по диагностике и лечению сепсиса также

предлагают РЦТ как стартовый алгоритм интенсивной терапии [2]. Соблюдаются ли принципы РЦТ в отечественных ОРИТ, какова её эффективность (аналогичный вопрос касался и ОРИТ Казахстана) – вот проблема, которая недостаточно освещена в доступной литературе.

Цель исследования – провести анализ правильности соблюдения и эффективности алгоритма РЦТ септического шока.

Материалы и методы

С января 2009 г. по ноябрь 2014 г. проведено многоцентровое, ретроспективное, когортное исследование, в котором было изучено 607 историй болезни пациентов с распространённым перитонитом (абдоминальным сепсисом), осложнённым септическим шоком, на основании которого составляли протокол качества медицинской помощи (ООО СМК «Астра-Металл»). Все больные госпитализированы в указанный период времени в 4 ОРИТ лечебных учреждений г. Челябинска (коочный фонд 12–30 коек) и в 4 ОРИТ городских больниц Челябинской области (коочный фонд 3–6 коек). Одновременно проводили ретроспективный анализ интенсивной терапии пациентов с септическим шоком ($n = 120$), которые были госпитализированы в ОРИТ Дорожной клинической больницы г. Челябинска и Областной больницы г. Костаная (Казахстан). Всего в исследование включено 727 больных с септическим шоком.

Критерии включения: 1) возраст старше 18 лет; 2) диагностируемый септический шок на момент госпитализации в ОРИТ на основе критериев диагностики сепсиса [6] у пациента с распространённым перитонитом (индекс брюшной полости более 13 баллов [1]); 3) длительность госпитализации в ОРИТ более 24 ч; 4) оценка по шкале APACHE II более 17 баллов [12]. Для включения в исследование необходимо наличие всех критериев.

Критерий исключения: отсутствие хотя бы одного критерия включения. Из исследования было исключено 8% (160/887) пациентов.

Оценку органных нарушений проводили по шкале SOFA [19], а коморбидного состояния – по шкале Charlson [7].

Критериями оценки соблюдения основных положений метода РЦТ являлись: время начала РЦТ, применение объёмной нагрузки (состав и количество), сроки начала оперативного лечения, время начала антибиотикотерапии, объём и качественный состав инфузионной терапии в первые 24 ч от момента госпитализации, применение вазопрессоров (начало и длительность), методы коррекции насыщения венозной крови (ScvO_2) (переливание крови и/или инотропные препараты), которые заносили в единую регистрационную карту исследователя. Период исследования был ограничен 24 ч от момента госпитализации в ОРИТ.

Уровень лактата крови и ScvO_2 измеряли с помощью ABL Radiometr 800 Flex или лактат определяли колориметрическим методом с помощью реагентов фирмы Biocon, Lactat PAP.

Нулевая гипотеза: применение алгоритма РЦТ не имеет преимуществ перед принятыми локальными алгоритмами интенсивной терапии септического шока в отношении исхода заболевания.

Основным целевым показателем служил показатель 28-дневной выживаемости. Оценивали также несколько суррогатных показателей: длительность искусственной вентиляции лёгких, время отмены вазопрессоров, показатель летальности.

Статистические методы анализа. Полученные данные из историй болезни заносили в электронную таблицу формата Excel (2007). Для анализа данных использовали программу Atte Stat. Все количественные показатели оценивали на нормальность их распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Все нормально распределённые количественные показатели проверены согласно правилу Томсона. Непараметрические показатели проверены с использованием правила отклонения от медианы более чем на полуторный межквартильный интервал. Параметрические данные представлены в виде среднего значения (M) и ошибки средней (m). Сравнительный анализ параметрических данных между группами сравнения выполняли с помощью критерия Уэлча, а непараметрических данных – критерия Манна – Уитни. Качественные признаки сравнивали с использованием критерия χ^2 [3].

Результаты и обсуждение

Все пациенты ($n = 727$), включённые в исследование, разделены на две группы: 1-я группа ($n = 196$; 27%) образована из больных с септическим шоком, в лечении которых применяли алгоритм РЦТ; 2-ю группу составили пациенты ($n = 531$; 73%), которым интенсивную терапию проводили по протоколу, принятому в данном ОРИТ. Характеристика пациентов в изучаемых группах на момент поступления представлена в табл. 1.

Согласно полученным данным, группы были сопоставимы по 10 из 12 изучаемым показателям, различия были выявлены лишь в количестве пациентов, которых во 2-й группе было достоверно больше ($\chi^2 = 43,195$; $p = 0,025$), и значении центрального венозного давления (ЦВД), которое было у пациентов этой группы статистически значимо ниже ($p = 0,04$). Уровень лактата крови у пациентов в группах исследования незначительно колебался в пределах 4 ммоль/л, что позволило включить их в исследование, учитывая и тот факт, что лактат не рекомендуется использовать как единственный маркер потребности в гемодинамической поддержке [11].

Таблица 1

Характеристика пациентов с септическим шоком на момент поступления в ОРИТ, $n = 727$

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Количество пациентов, $n/\%$	196/27	531/73	0,025
Возраст, лет	$48,0 \pm 12,6$	$52,0 \pm 10,3$	0,2
Пол (мужчины), $n/\%$	149/76	414/78	–
Оценка по шкале Charlson	$2,8 \pm 0,3$	$2,60 \pm 0,17$	0,17
APACHE II, баллы	$22,0 \pm 2,5$	$19,0 \pm 3,1$	0,08
SOFA, баллы	$4,0 \pm 1,2$	$6,0 \pm 1,5$	0,065
ЦВД, мм рт. ст.	$5,0 \pm 1,2$	$2,0 \pm 1,0$	0,04
Среднее АД, мм рт. ст.	Данных нет		
САД, мм рт. ст.	$70,0 \pm 2,6$	$68,0 \pm 5,4$	0,2
Лактат, ммоль/л	$3,7 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,6$	0,075
ScvO ₂ , %	$58,0 \pm 6,4$	$56,0 \pm 3,8$	0,12
Доставлено из операционной, $n/\%$	54/28	175/33	–

За следующую фиксированную точку исследования был взят конец шестичасового пребывания в ОРИТ. Значения изучаемых показателей в указанный период времени представлены в табл. 2. Согласно данным табл. 2, за 6 ч пребывания в условиях интенсивной терапии не наблюдали динамики показателей тяжести состояния (оценки по шкале APACHE II) и органных нарушений (оценка по шкале SOFA). Кроме того, зафиксированы статистически незначимое уменьшение уровня лактата крови и увеличение ScvO₂ в обеих группах как в изучаемый период, так и в сравнении с исходными значениями этих показателей. Однако уровень венозного давления и систолического артериального давления (САД) повысился в сравнении с исходным и статистически значимо выше был у пациентов 1-й группы к концу шестичасового пребывания в ОРИТ. Общее количество больных, которым были

проведены мероприятия по контролю за источником инфекции, составило 78 и 89% соответственно в 1-й и 2-й группах. У больных, в лечении которых применён алгоритм РЦТ, достоверно раньше начата антимикробная терапия. Кроме того, пациенты 1-й группы получили за 6 ч статистически незначимо, но большую объёмную нагрузку в сравнении с больными 2-й группы. Более того, статистически значимо большему числу пациентов 1-й группы были назначены вазопрессоры.

Определённый интерес представлял вопрос «какими инфузионными растворами проводили объёмную нагрузку, какие вазопрессоры применяли и каким способом увеличивали сатурацию венозной крови?».

Качественный состав инфузионной терапии в группах сравнения представлен на рис. 1. Прог-

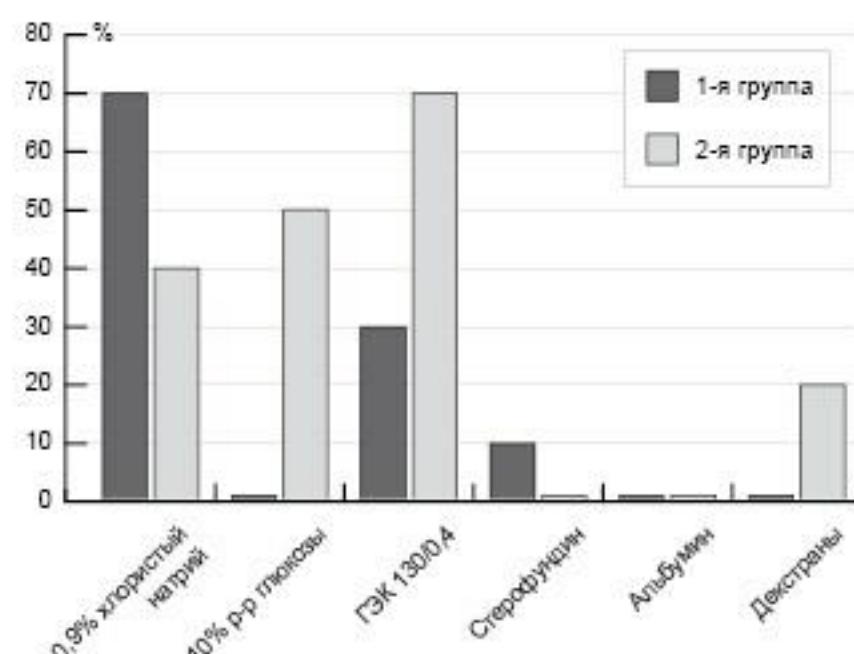


Рис. 1. Качественный состав программы инфузионной терапии (%) больных с септическим шоком в первые 6 ч нахождения в ОРИТ

Таблица 2

Характеристика пациентов через 6 ч от момента поступления в ОРИТ, $n = 727$

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Количество пациентов, $n/\%$	196/27	531/73	0,025
APACHE II, баллы	$20,0 \pm 1,4$	$22,0 \pm 1,1$	0,1
SOFA, баллы	$4,0 \pm 0,7$	$4,0 \pm 0,5$	0,2
ЦВД, мм рт. ст.	$8,0 \pm 0,4$	$3,0 \pm 1,5$	0,03
Среднее АД, мм рт. ст.	$60,0 \pm 4,2$	Данных нет	
САД, мм рт. ст.	$98,0 \pm 4,5$	$82,0 \pm 3,2$	0,028
Лактат, ммоль/л	$2,3 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,7$	0,075
ScvO ₂ , %	$67,0 \pm 1,5$	$64,0 \pm 1,5$	0,057
Диурез, мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹	$0,23 \pm 0,06$	$0,340 \pm 0,018$	0,064
Оперировано, $n/\%$	98/50	297/56	–
ИВЛ, %	100	100	–
Начало антимикробной терапии, ч	$2,0 \pm 0,5$	$6,0 \pm 1,5$	0,035
Объём инфузионной терапии, л	$2,4 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,7$	0,06
Вазопрессоры, $n/\%$	145/74	144/46	0,048

рамма инфузционной терапии у пациентов 1-й группы в первые 6 ч госпитализации была ограничена 0,9% раствором хлористого натрия (137/70%), стерофундином (20/10%) и у 59 (30%) больных применяли 6% ГЭК 130/0,4. Спектр инфузионных сред, применяемых во 2-й группе за изучаемый период времени, был более широк и, наряду с 0,9% раствором хлористого натрия (205/40%) ($\chi^2 = 55,758; p = 0,045$ в сравнении с 1-й группой) и 6% ГЭК 130/0,4 (359/70%) ($\chi^2 = 46,949; p = 0,025$ в сравнении с 1-й группой), включал 10% раствор глюкозы (257/50%) и декстраны (102/20%). Общим для обеих групп было отсутствие в программе инфузионной терапии альбумина.

В изучаемых группах больных применяли различные вазопрессорные препараты (рис. 2). Норадреналин доминировал (102/52%) в 1-й группе пациентов и статистически значимо чаще назначался,

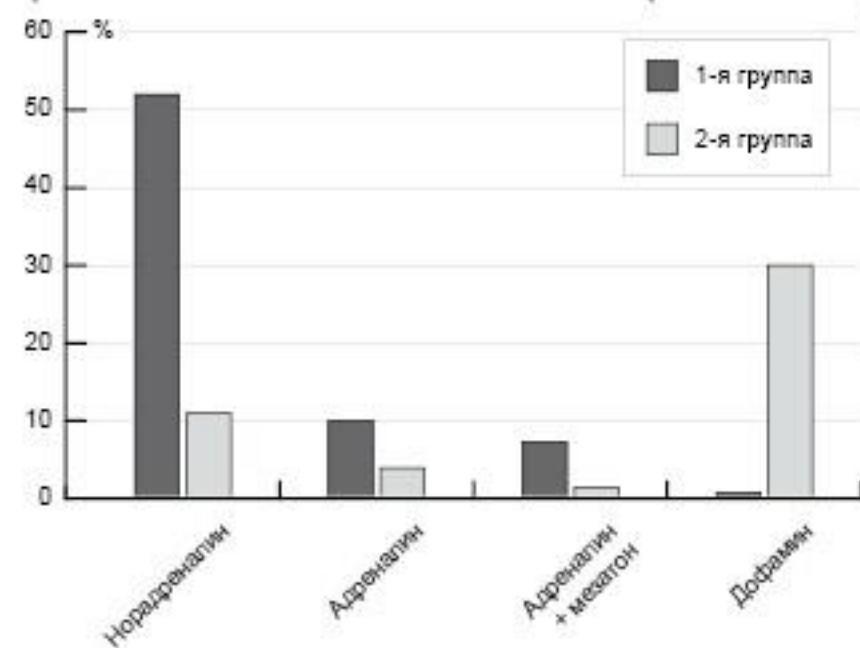


Рис. 2. Частота назначения вазопрессоров (%) у пациентов с септическим шоком в первые 6 ч госпитализации в ОРИТ

чем у больных 2-й группы (64/12%) ($\chi^2 = 71,420; p = 0,025$). Адреналин на 6% чаще назначали в 1-й группе пациентов. Однако совсем противоположная ситуация была с назначением дофамина. Во 2-й группе таких больных (159/30%) было достоверно больше, чем в 1-й (2/1%) ($\chi^2 = 53,672; p = 0,005$).

Показатель сатурации венозной крови в группах сравнения увеличивался за счёт переливания эритроцитарной массы. Показанием для трансфузии являлось снижение уровня гемоглобина в пределах 75 ± 5 г/л.

Следующей фиксированной точкой исследования был конец 24-часового пребывания в ОРИТ. Значения изучаемых показателей в указанный период времени представлены в табл. 3. За изучаемый период времени (18 ч) произошла определённая динамика в оценке органных нарушений. Она касалась больных 2-й группы, у которых достоверно увеличилось количество баллов по шкале SOFA в сравнении с аналогичным показателем у пациентов 1-й группы. Общая оценка органных дисфункций с момента поступления в ОРИТ во 2-й группе больных свидетельствовала о прогрессировании синдрома органных нарушений, что отличалось от пациентов 1-й группы, где этот показатель был стабильным. К концу 24-часовой интенсивной терапии у пациентов 1-й группы статистически значимо снизился уровень лактата крови и увеличился темп диуреза в сравнении с аналогичными показателями во 2-й группе.

Что касается самой интенсивной терапии к концу 24 ч, то всем больным в обеих группах проводили механическую вентиляцию лёгких, все они были оперированы и все получали антимикробную терапию. Объём инфузионной терапии у пациентов 1-й группы в изучаемый период времени был статистически значимо больше, чем во 2-й группе.

Таблица 3

Характеристика пациентов через 24 ч от момента поступления в ОРИТ, $n = 727$

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Количество пациентов, $n / \%$	196/27	531/73	0,025
SOFA, баллы	$4,0 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,5$	0,025
ЦВД, мм рт. ст.	$12,0 \pm 1,0$	$14,0 \pm 0,8$	0,1
САД, мм рт. ст.	140 ± 14	132 ± 18	0,17
Лактат, ммоль/л	$1,60 \pm 0,15$	$2,5 \pm 0,2$	0,04
$SvO_2, \%$	$71,0 \pm 3,5$	$74,0 \pm 1,0$	0,089
Диурез, $мл \cdot кг^{-1} \cdot ч^{-1}$	$0,70 \pm 0,12$	$0,25 \pm 0,14$	0,048
ИВЛ, %	100	100	-
Объём инфузионной терапии, л	$5,6 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,2$	0,03
Вазопрессоры, $n / \%$	23/12	302/57	0,005
Переливание крови, $n / \%$	89/45	254/48	0,08
Инотропные препараты, $n / \%$	24/12	46/9	0,1
Показатель летальности, $n / \%$ (24 ч)	11/5,6	38/7,2	0,056
Общий показатель летальности, $n / \%$	69/35	249/47	0,042

Кроме того, к концу 24-часового наблюдения количество больных 1-й группы, у которых показатели гемодинамики поддерживали введением вазопрессоров, сократилось на 62% (что свидетельствовало о купировании шока) в сравнении с пациентами 2-й группы, где их количество было статистически значимо выше ($p = 0,005$).

Качественный состав программ инфузционной терапии к концу 24 ч наблюдения представлен на рис. 3. Спектр используемых инфузионных

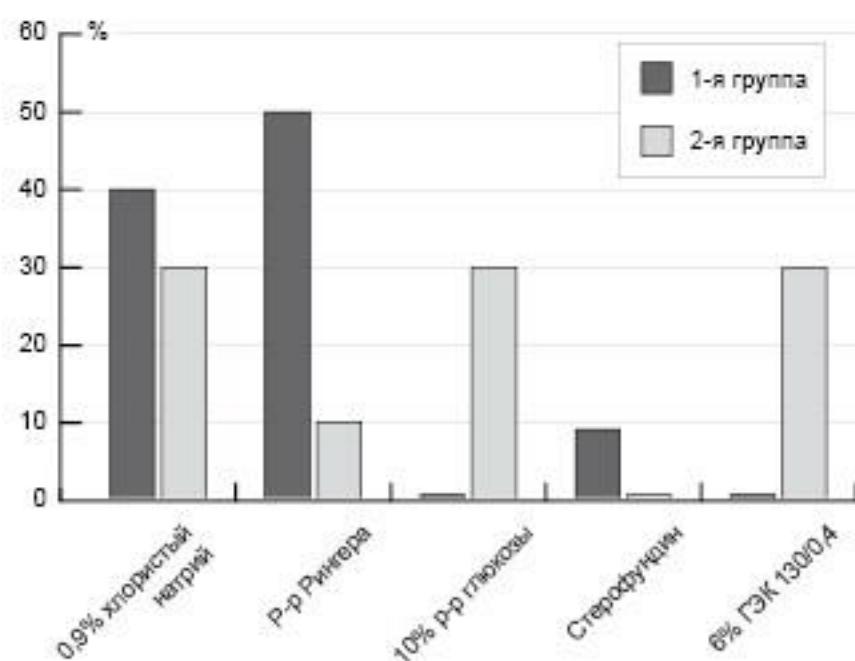


Рис. 3. Качественный состав программы инфузционной терапии (%) больных с септическим шоком к концу 24 ч нахождения в ОРИТ

растворов был довольно широк. Отличие между группами заключалось в том, что у 98 (59%) пациентов 1-й группы применяли раствор Рингера и стерофундин и очень редко, у 20 (1%) больных, 6% ГЭК 130/0,4. Программа инфузционной терапии у больных 2-й группы практически включала 0,9% раствор хлористого натрия (30%), 10% раствор глюкозы (30%) и 6% ГЭК 130/0,4 (30%). Таким образом, инфузционную терапию в 1-й группе преимущественно проводили кристаллоидами, а во 2-й группе – сочетанием кристаллоидов и коллоидов в соотношении 1 : 1.

Целевой показатель ScvO_2 поддерживали переливанием эритроцитарной массы и применением добутамина, и лишь двум пациентам назначали левосимендан. Статистически значимых различий между группами в методах коррекции ScvO_2 не получено.

Показатель летальности к концу 24-часового наблюдения был сопоставим в обеих группах. Однако общий показатель летальности был на 12% ниже в 1-й группе больных. Показатель 28-дневной выживаемости был выше у пациентов 1-й группы, которым проводили РЦТ септического шока (рис. 4).

Оценка 28-дневной выживаемости пациентов с абдоминальным сепсисом, осложненным шо-

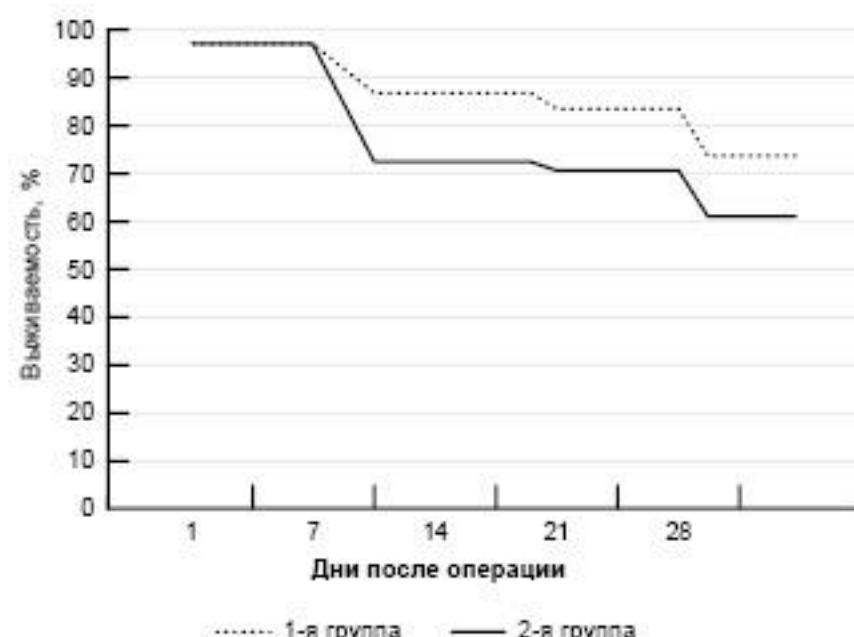


Рис. 4. Кривая выживаемости Каплана – Мейера у больных с септическим шоком

ком, имеет определенные ограничения. Это связано прежде всего с временем начала мероприятий по контролю за источником инфекции. В одном из исследований, результаты которого недавно опубликованы, указывается на критический период, необходимый для оперативного вмешательства, в пределах 6 ч от момента установки диагноза [4]. В рекомендациях по лечению тяжелого сепсиса и септического шока [9, 10] говорится о раннем дренировании источника инфекции. Кроме того, у пациентов с абдоминальным сепсисом может быть ряд фатальных осложнений (кровотечение, ТЭЛА), которые также влияют на показатель выживаемости. В настоящем исследовании операции проведены в шестичасовой промежуток времени лишь у 78% пациентов 1-й группы и 89% пациентов 2-й группы. Веской причины отказа от раннего вмешательства не установлено.

Вторым, не менее важным, фактором выживаемости пациентов с сепсисом является время начала антимикробной терапии. Согласно рекомендациям по лечению тяжелого сепсиса и септического шока, антимикробную терапию следует назначать в течение первого часа от момента постановки диагноза [10]. По данным А. Китаги et al. (2006), в течение 6 ч каждый час задержки назначения антибиотиков у пациентов с септическим шоком уменьшает выживаемость на 7,6% [13]. Согласно полученным нами данным, у пациентов 2-й группы антимикробную терапию в среднем назначали на 4 ч позже, чем у больных 1-й группы, у которых применяли алгоритм РЦТ.

Что касается ранней (стартовой) терапии септического шока, то настоящее исследование показало прежде всего очень низкий процент (27%) применения врачами ОРИТ алгоритма РЦТ. Хотя даже неполное выполнение протокола РЦТ позволяет снизить показатель летальности [14]. Конечно, уже на протяжении

более 10 лет вопрос применения этого алгоритма широко обсуждается. Более того, имеется достаточное количество исследований, подтверждающих его эффективность, равно как и эффективность альтернативных схем ранней интенсивной терапии септического шока. Однако и те, и другие схемы нашли определенный компромисс в объеме стартовой инфузционной терапии и раннем назначении вазопрессоров [5]. В настоящем исследовании отмечен более низкий стартовый объем переливаемой жидкости у пациентов 2-й группы, а также достоверно более редкое ($p = 0,048$) назначение им вазопрессоров в течение первых 6 ч госпитализации в ОРИТ. Объяснимо частое назначение гидроксиэтилкрахмалов, они были рекомендованы Surviving Sepsis Campaign (2008) [9], однако этих рекомендаций нет в последнем руководстве (SSC 2012), где отдаётся предпочтение кристаллоидам. В случае необходимости больших объемов переливаемой жидкости в программу инфузционной терапии включается альбумин [10].

Все же препаратом выбора среди вазопрессоров в лечении септического шока является норадреналин [10]. Более того, показано, что дофамин часто вызывает нарушения ритма сердца и влияет на выживаемость критических пациентов [8], поэтому при анализе историй болезни вызвала определенное удивление частота назначения дофамина.

Коррекцию сатурации венозной крови преимущественно проводили переливанием эритроцитарной массы в обеих группах и в основном выполняли рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока [9, 10].

Выводы

1. Алгоритм РЦТ септического шока применяется необоснованно ограничено (у 27% пациентов изучаемой субпопуляции).

2. Результат сравнения исходов течения абдоминального сепсиса у пациентов, которым был применён алгоритм РЦТ и у которых использовали локальный алгоритм терапии септического шока, показал в первом случае снижение показателя летальности (на 12%) и увеличение 28-дневной выживаемости.

3. Существует необходимость оптимизации локальных протоколов интенсивной терапии септического шока.

4. Существует потребность в обучении всей команды врачей и медицинских сестер, участвующих в лечении больных сепсисом.

Ограничение исследования. В настоящем исследовании не учтён период от момента заболева-

ния до момента госпитализации, который также существенно влияет на выживаемость пациентов с абдоминальным сепсисом, и не выделены отдельно группы больных с внебольничным и нозокомиальным абдоминальным сепсисом. Кроме того, пациенты не были разделены в зависимости от адекватности применения антибиотиков и их качества (оригинальные препараты, генерики), что также могло повлиять на исход заболевания [16].

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Плоткин Леонард Львович

Южно-Уральский государственный
медицинский университет,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской хирургии.
454048 г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
E-mail: plotcin@yandex.ru

Дорожная клиническая больница,
454048, г. Челябинск, ул. Доватора, д. 23.

Смоленский Игорь Юрьевич

заведующий отделением анестезиологии и реанимации.

Тимченко Надежда Николаевна
врач анестезиолог-реаниматолог.

Шапко Ирина Павловна

Областная больница, г. Костанай,
врач анестезиолог-реаниматолог.
110000, Казахстан, г. Костанай, ул. 1 Мая, д. 151.
E-mail: irina_shapko@mail.ru

Сафонова Наталья Николаевна

Челябинская областная клиническая больница № 1,
кандидат медицинских наук, заведующая центром
анестезиологии и реаниматологии.
454076, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
E-mail: saphnati@inbox.ru

Конашев Алексей Геннадьевич

Городская клиническая больница № 8,
кандидат медицинских наук,
заведующий отделением реанимации.
454007, г. Челябинск, ул. Горького, д. 28.
E-mail: vladkag@chelcom.ru

Эдельштейн Игорь Семенович

Челябинская областная клиническая больница № 2,
заведующий отделением анестезиологии и реанимации.
454000 г. Челябинск, ул. Гагарина, д. 10.
E-mail: edig@inbox.ru

Литература

- Савельев В. С., Филимонов М. И., Подачин П. В. и др. Выбор лечебной тактики при распространённом перитоните // Анналы хирургии. – 1998. – № 6. – С. 32–36.
- Сепсис в начале XXI в. Классификация, клиника – диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2004. – 130 с.
- Сергеенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР «Медицина». – 2000. – 160 с.
- Azuhata T., Kinoshita K., Kawano D. et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock // Crit. Care. – 2014. – Vol. 18. – P. R87.
- Beck V., Chateau D., Bryson G. L. et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study // Crit. Care. – 2014. – Vol. 18. – P. R97.
- Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.
- Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron Dis. – 1987. – Vol. 40. – P. 373–383.
- de Backer D., Biston P., Devriendt J. et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 779–789.
- Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 296–327.
- Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 580–637.
- Dugus A. F. Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressers in septic shock // Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 344–348.
- Knaus W. A., Sun V., Nystrom P.-O. et al. Evaluation of definition for sepsis // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1656–1662.
- Kumar A., Roberts D., Wood K. E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 1589–1596.
- Nguen H. B., Carbett S. W., Steeler R. et al. Implementation of a bundle of quality indicator for the early management of severe sepsis and septic shock in associated with decreased mortality // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 1105–1112.
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock // N. Eng. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1368–1377.
- Rivers E. P., Katran J. L., Jaehne K. A. et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of evidence one decade later // Minerva Anesthesiology. – 2012. – Vol. 78. – P. 712–724.
- Ruiz S. J. Antimicrobial therapy with generic meropenem is a risk factor for mortality in ICU-acquired Infections by *Pseudomonas aeruginosa* in Colombia // ICRAAC. – 2010. – P. 327.
- Sakr Y., Reinhart K., Vincent J. L. et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 89–97.
- Vincent J.-L., de Backer D. Circulatory shock // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 1726–1734.

References

1. Saveliev V.S., Filimonov M.I., Podachin P.V. et al. Choice of treatment tactics for extensive peritonitis. *Annaly Khirurgii*. 1998, no. 6, pp. 32–36. (In Russ.)
2. Sepsis v nachale XXI v. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontsepsiya i lecheniye. Patologoanatomicheskaya diagnostika: prakticheskoye rukovodstvo. [Sepsis in early XXI cen. Classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Postmortem diagnostics: manual]. Moscow, NTSSH im. A. N. Bakuleva RAMN Publ., 2004, 130 p.
3. Sergeenko V.I., Bondareva I.B. Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh. [Mathematical statistics for clinical trials]. Moscow, GEOTAR Meditsina Publ., 2000, 160 p.
4. Azuhata T., Kinoshita K., Kawano D. et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit. Care*. 2014, vol. 18, pp. R87.
5. Beck V., Chateau D., Bryson G.L. et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit. Care*. 2014, vol. 18, pp. R97.
6. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference. *Chest*. 1992, vol. 101, pp. 1644–1655.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron Dis*. 1987, vol. 40, pp. 373–383.
8. de Backer D., Biston P., Devriendt J. et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N. Engl. J. Med.* 2010, vol. 362, pp. 779–789.
9. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008, vol. 36, pp. 296–327.
10. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013, vol. 41, pp. 580–637.
11. Dugus A.F. Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressers in septic shock. *Crit. Care Med.* 2012, vol. 27, no. 4, pp. 344–348.
12. Knaus W.A., Sun V., Nystrom P.O. et al. Evaluation of definition for sepsis. *Chest*. 1992, vol. 101, pp. 1656–1662.
13. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006, vol. 34, pp. 1589–1596.
14. Nguen H.B., Carbett S.W., Steeler R. et al. Implementation of a bundle of quality indicator for the early management of severe sepsis and septic shock in associated with decreased mortality. *Crit. Care Med.* 2007, vol. 35, pp. 1105–1112.
15. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Eng. J. Med.* 2001, vol. 345, pp. 1368–1377.
16. Rivers E.P., Katran J.L., Jaehne K.A. et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of evidence one decade later. *Minerva Anesthesiology*. 2012, vol. 78, pp. 712–724.
17. Ruiz S.J. Antimicrobial therapy with generic meropenem is a risk factor for mortality in ICU-acquired Infections by *Pseudomonas aeruginosa* in Colombia. ICRAAC. 2010, pp. 327.
18. Sakr Y., Reinhart K., Vincent J.L. et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit. Care Med.* 2006, vol. 34, pp. 89–97.
19. Vincent J.-L., de Mendonsa A., Cantraine T. et al. Use SOFA scores to assess the incidence of organ dysfunction failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on' sepsis problems of the European Society of Intensive Care. *Crit. Care Med.* 1998, vol. 26, pp. 1793–1800.
20. Vincent J.L., de Backer D. Circulatory shock. *N. Engl. J. Med.* 2013, vol. 369, pp. 1726–1734.