frontiers in Medicine

TYPE Review
PUBLISHED 23 September 2026
DOI 10.3389/fmed.2026.1909143

Septic shock in the era of precision medicine: rethinking fluids, vasopressors, and immunomodulation

Jialiang Du[1], Huizhen Feng[2], Shuangyong Dong[2,3], Chao Yang[2], Abdullah Al-Danakh[4*] and Siding Zhou[2]

Септический шок в эпоху прецизионной медицины: переосмысление подходов к инфузионной терапии, применению вазопрессоров и иммуномодуляции

Перевод В.С. Гороховского

Септический шок в эпоху прецизионной медицины: переосмысление подходов к инфузионной терапии, применению вазопрессоров и иммуномодуляции

Jialiang Du, Huizhen Feng, Shuangyong Dong, Chao Yang, Abdullah Al-Danakh, Siding Zhou

Несмотря на достижения в ранней диагностике, антимикробной терапии, контроле источника инфекции и протоколированной интенсивной терапии, септический шок остается синдромом с высокой смертностью. Основным ограничением современной практики является то, что септический шок часто рассматривается как единое клиническое состояние, в то время как пациенты, соответствующие одним и тем же диагностическим критериям, могут существенно различаться по гемодинамическому фенотипу, повреждению эндотелия, микроциркуляторной функции, иммунному состоянию, активации свертывания крови, толерантности к жидкости и реакции на вазопрессоры. Эти различия помогают объяснить, почему биологически обоснованные методы лечения часто оказываются неэффективными при тестировании на невыбранных группах пациентов. В данном обзорном исследовании обобщаются данные, подтверждающие прецизионный подход к лечению септического шока в трех терапевтических областях — инфузионной терапии, вазопрессорной поддержке и иммуномодуляции — с использованием двух сквозных прецизионных уровней: биологического фенотипирования и прикроватных прецизионных инструментов. Мы различаем клинические фенотипы, определяемые у постели больного, и биологические эндотипы и объясняем, как эта структура может улучшить решения по реанимации. Инфузионная терапия рассматривается как титрованное вмешательство, требующее оценки как реакции на жидкость, так и толерантности к ней. В данном разделе обсуждается вазопрессорная терапия, выходящая за рамки единого целевого уровня среднего артериального давления, с акцентом на время начала применения, выбор препарата, перфузию тканей и индивидуальное снижение дозы. Иммунное, эндотелиальное и коагуляционное фенотипирование представлены как биологические мосты между физиологией у постели больного и целенаправленной терапией, в то время как иммуномодуляция рассматривается как многообещающее, но все еще находящееся на стадии исследования направление, требующее стратификации пациентов. Наконец,

мы предлагаем прагматичную концепцию прецизионной реанимации, которая интегрирует кинетику лактата, время капиллярного наполнения, ультразвуковое исследование у постели больного, оценку застойных явлений и иммунные/эндотелиальные биомаркеры, где это возможно. Прецизионная помощь не должна задерживать критически важные по времени вмешательства при сепсисе; скорее, она должна превратить протоколированное лечение в динамический процесс раннего лечения, повторной оценки и коррекции, основанной на фенотипе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: септический шок, прецизионная медицина, реакция на введение жидкости, вазопрессоры, иммуномодуляция, эндотелиальная дисфункция, иммунофенотипирование, микроциркуляция

1 Введение

Септический шок остается одним из наиболее сложных синдромов в интенсивной терапии. Современные определения рассматривают септический шок как подтип сепсиса, характеризующийся нарушениями кровообращения, клеточного состава и метаболизма, связанными с более высоким риском смерти, чем сепсис сам по себе (1, 2). Смертность остается высокой во всех системах здравоохранения, со значительными различиями, связанными с тяжестью заболевания, источником инфекции, бременем сопутствующих заболеваний, доступом к интенсивной терапии и своевременностью устранения источника инфекции (3, 4). Согласно Третьему международному консенсусному определению сепсиса и септического шока, сепсис определяется как угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции реакции организма на инфекцию. Клинически органная дисфункция определяется как острое увеличение как минимум на 2 балла по шкале оценки последовательной органной недостаточности вследствие инфекции. Септический шок представляет собой более тяжелую форму сепсиса и клинически определяется необходимостью применения вазопрессорной терапии для поддержания среднего артериального давления не менее 65 мм рт. ст. в сочетании с концентрацией лактата в сыворотке крови более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную волемическую реанимацию. Эти оперативные критерии облегчают быстрое распознавание, но не отражают существенную гемодинамическую, эндотелиальную, метаболическую и иммунную гетерогенность, существующую среди пациентов, соответствующих одному и тому же диагностическому определению (1, 2, 5). Современные международные рекомендации стандартизируют критически важные

по времени методы лечения, включая антимикробную терапию, планирование контроля источника инфекции, инфузионную терапию, вазопрессорную поддержку, серийную оценку перфузии и повторную оценку состояния (6). Несмотря на эти достижения, сохраняется центральная проблема: септический шок не является единым патофизиологическим состоянием. У пациентов с одним и тем же диагнозом могут наблюдаться различные комбинации вазоплегии, миокардиальной дисфункции, повреждения эндотелия, деградации гликокаликса, повышенной проницаемости капилляров, микроциркуляторной недостаточности, митохондриальной дисфункции, гипервоспаления и иммуносупрессии, вызванной сепсисом. Эта гетерогенность влияет на прогноз и эффективность лечения. Она также объясняет, почему вмешательства, обоснованные убедительными биологическими аргументами, могут давать нейтральные результаты при применении к широким, неселективным группам населения (7–10). Кампания по борьбе с сепсисом определила персонализированные и прецизионные подходы к медицине в качестве приоритетных направлений исследований, особенно для определения того, какие вмешательства приносят пользу каким пациентам и в какие моменты времени (11). Недавние данные, полученные при сравнении стратегий ограниченного и либерального введения жидкостей, не выявили универсального преимущества ни одного из этих подходов в отношении смертности. Это подчеркивает необходимость адаптации объема инфузионной терапии с учетом реакции организма на введение жидкости, ее переносимости и динамики перфузии (12). Аналогичным образом, систематические обзоры, посвященные раннему применению норадреналина, указывают на возможные преимущества для отдельных групп пациентов — за счет более быстрой стабилизации гемодинамики и уменьшения объема вводимых жидкостей, — однако при этом подчеркивается важность тщательного отбора пациентов (13). Данные наблюдения свидетельствуют в пользу перехода от жестких протоколов эскалации терапии к реанимационным мероприятиям, основанным на физиологических показателях. Существующие научные обзоры, как правило, затрагивают лишь отдельные аспекты проблемы прецизионного (персонализированного) подхода при сепсисе: например, выделение субфенотипов сепсиса, вопросы терагностики (9), сроки начала терапии норадреналином (13), модуляцию ответа организма (14) или более широкие аспекты иммунотерапии (15). Новизна данного обзора заключается не в предложении нового фенотипа, эндотипа или биомаркера, а в клинически ориентированной интеграции трех терапевтических

направлений — инфузионной терапии, вазопрессорной поддержки и иммуномодуляции — с учетом двух сквозных компонентов прецизионного подхода: биологического фенотипирования и мониторинга непосредственно у постели больного. Такая структура связывает классификацию состояния пациента с конкретными решениями: выбором тактики лечения, установлением критериев для прекращения терапии, проведением повторных оценок состояния и деэскалацией лечения, при этом сохраняя приоритет оказания неотложной помощи в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

2 Поиск и отбор доказательств.

Данный обзор литературы был подготовлен на основе целенаправленного поиска в базах данных PubMed/MEDLINE и Cochrane Library, охватывающего период с момента их создания по 4 августа 2026 года. Поиск дополнялся анализом списков литературы в отобранных клинических руководствах, исследованиях и обзорах, а также отслеживанием последующих цитирований ключевых работ. Поисковые запросы включали сочетания терминов «сепсис» или «септический шок» с понятиями, относящимися к прецизионной медицине и гетерогенности («прецизионная медицина», «персонализированная медицина», «фенотип», «субфенотип», «эндотип»); инфузионной терапии («инфузионная реанимация», «реакция на инфузию», «переносимость инфузии», «сбалансированные кристаллоиды», «альбумин», «деэскалация инфузионной терапии»); вазопрессорной терапии («норадреналин», «вазопрессин», «ангиотензин II», «ренин»); иммуномодуляции («иммунопаралич», «mHLA-DR», «анакинра», «интерферон-гамма», «интерлейкин-7»); а также оценки состояния эндотелия или методов обследования у постели больного («эндотелиальная дисфункция», «гликокаликс», «микроциркуляция», «время наполнения капилляров», «ультразвуковое исследование у постели больного», «венозный застой»). Последнее обновление поиска было выполнено 4 августа 2026 года. Источники отбирались целенаправленно — с учетом их клинической значимости и уровня доказательности. Приоритет отдавался актуальным международным клиническим руководствам, согласованным определениям, рандомизированным клиническим исследованиям у взрослых, вторичным анализам (включая анализ на уровне отдельных пациентов), систематическим обзорам, метаанализам, а также исследованиям механизмов заболевания или биомаркеров, которые непосредственно влияют на выбор методов

лечения или биологическую стратификацию пациентов. Если в клиническом руководстве или обзоре содержалась терапевтическая рекомендация, проводился также поиск первоисточников — основных исследований, на которых она базировалась. Знаковые исследования прошлых лет сохранялись в обзоре, если они оставались фундаментальными, в то время как рекомендации, утратившие актуальность, были обновлены с учетом современных данных. Основное внимание уделялось доказательствам, касающимся сепсиса и септического шока у взрослых; исследования с участием детей или трансляционные исследования включались только в том случае, если они содержали уникальные данные о фенотипах или механизмах развития заболевания, отсутствующие в исследованиях на взрослых. Рассматривались полнотекстовые публикации на английском языке. Поскольку данная работа представляет собой обзор литературы (а не систематический обзор), протокол исследования не регистрировался, формализованная оценка риска систематических ошибок (предвзятости) не проводилась, а сам поиск не претендовал на исчерпывающую полноту.

3. Септический шок как гетерогенный синдром: клинические фенотипы и биологические эндотипы.

В рамках «оценки у постели больного» септический шок распознается как связанная с инфекцией циркуляторная недостаточность с необходимостью применения вазопрессоров и нарушением перфузии тканей. Это оперативное определение имеет важное значение для неотложного лечения, но оно объединяет различные биологические факторы в один термин. Пациенты могут различаться по возрасту, сопутствующим заболеваниям, возбудителю, источнику инфекции, времени с начала заболевания, предшествующему воздействию антимикробных препаратов, сердечному резерву, функции почек, целостности эндотелия, исходному уровню иммунной компетентности и воздействию кортикостероидов, химиотерапии или других иммуносупрессивных методов лечения (16). Эти различия не просто описательны; они влияют на траекторию шока, органную недостаточность, реакцию на инфузионную терапию, дозу вазопрессоров, восприимчивость к вторичной инфекции и вероятность пользы или вреда от дополнительной терапии. Клиническая гетерогенность часто проявляется на ранних стадиях. У некоторых пациентов наблюдается выраженная вазоплегия и теплые конечности, несмотря ни на что сохраненный или даже высокий

сердечный выброс. У других наблюдается септическая дисфункция миокарда, дисфункция правого желудочка, патофизиология низкого сердечного выброса или смешанный шок (17). Траектории лактата также могут не соответствовать системной гемодинамике; их механистическая интерпретация рассматривается в разделе 8 (18, 19). Источник инфекции также имеет значение: некротизирующие инфекции мягких тканей могут быстро прогрессировать при задержке контроля источника, а хирургическое лечение в ранние сроки связано с более низкой смертностью (20). Таким образом, один и тот же диагноз может потребовать разных основных приоритетов: контроль источника, осторожное введение жидкости, раннее применение вазопрессоров, инотропная поддержка под контролем эхокардиографии, оптимизация вентиляции, почечная поддержка или стратификация иммунного риска. Биологическая гетерогенность менее заметна, но не менее важна. Сепсис включает гипервоспаление и одновременную иммуносупрессию; последовательная иммуносупрессия может сосуществовать с продолжающимся воспалительным повреждением (14, 21). Эндотелиальная дисфункция и повреждение гликокаликса способствуют проницаемости капилляров, отеку тканей, микрососудистому тромбозу, адгезии лейкоцитов, нарушению доставки кислорода и непереносимости жидкости (22–25). Транскриптомные и биомаркерные исследования подтверждают существование эндотипов сепсиса с различными иммунными, воспалительными, метаболическими и прогностическими профилями (10, 26, 27). Таким образом, полезная точная система позволяет различать клинические фенотипы и биологические эндотипы. Клинические фенотипы — это наблюдаемые у постели больного паттерны, определяемые по жизненно важным показателям, дисфункции органов, эхокардиографии, ультразвуковому исследованию, оценке перфузии и ответу на лечение. Биологические эндотипы относятся к лежащим в основе механизмам, таким как гипервоспалительные, иммунопарализованные, эндотелиально-поврежденные, интерферон-зависимые, иммунометаболические или адаптивные иммунодепрессивные состояния. Эти два понятия не обязательно совпадают: у пациентов со схожими значениями среднего артериального давления, потребностью в вазопрессорах или фенотипами у постели больного могут быть разные иммунные, эндотелиальные или метаболические факторы. Поэтому для точной терапии септического шока необходима интеграция быстрого фенотипирования у постели больного с повторной оценкой и, где это возможно, уточнением биомаркеров (26–30). Несколько опубликованных систем классификации

иллюстрируют, почему фенотип и эндотип не следует рассматривать как взаимозаменяемые понятия. Анализ SENECA выявил четыре клинических фенотипа (альфа, бета, гамма и дельта) на основе данных, доступных в рамках рутинной практики; Дельта-фенотип был дополнен септическим шоком, печеночной дисфункцией и высокой смертностью (28). В отличие от этого, транскриптомные исследования выявили две сигнатуры ответа на сепсис (SRS1 и SRS2), причем SRS1 показал относительную иммуносупрессию, толерантность к эндотоксину, истощение Т-клеток и более высокую раннюю смертность (29), в то время как программа MARS выявила четыре молекулярных эндотипа, из которых MARS1 показал выраженную иммуносупрессию и наихудший профиль исхода (26). Прямое сравнение у 522 пациентов в критическом состоянии выявило ограниченное соответствие на уровне пациента между клиническими, плазменно-биомаркерными, MARS и SRS классификациями, несмотря на частичное совпадение биологических путей (27). Таким образом, эти схемы отражают взаимодополняющие уровни гетерогенности, а не единую валидированную таксономию, и ни одна из них в настоящее время не установлена в качестве рутинного классификатора лечения в рамках «оценки у постели больного». На рисунке 1 представлена взаимосвязь между наблюдаемыми клиническими фенотипами и лежащими в их основе биологическими эндотипами, а в таблице 1 показаны связи между репрезентативными фенотипами и эндотипами, а также их основными клиническими признаками и приоритетами терапии. Терапевтический вывод очевиден: вопрос «Есть ли у пациента септический шок?» должен сместиться на вопрос «Каков доминирующий механизм шока в данный момент, и какое вмешательство с наибольшей вероятностью поможет, не причиняя предотвратимого вреда?». Такое динамическое сопоставление терапевтических подходов обеспечивает основу для прецизионной инфузионной терапии, точного применения вазопрессоров и целенаправленной иммуномодуляции.

4 Прецизионная инфузионная терапия

4.1 Переосмысление внутривенного введения жидкостей как титрованной терапии

Внутривенное введение жидкостей остается центральным элементом ранней реанимации при септическом шоке, особенно когда гипоперфузия отражает относительную гиповолемию или резерв преднагрузки. Кампания «Выживание при сепсисе» 2026 года рекомендует вводить не менее 30 мл/кг внутривенного

кристаллоидного раствора в течение первых 3 часов взрослым с гипоперфузией, вызванной сепсисом, или септическим шоком, но достоверность доказательств низка (6). В рамках прецизионной инфузионной терапии эту рекомендацию лучше понимать как начальную рекомендацию на уровне популяции, а не как предписание для непрерывного, неконтролируемого введения жидкости. Срочность и общий объем начальной реанимации должны быть сбалансированы с сопутствующими заболеваниями, тяжестью гипоперфузии, меняющейся потребностью в вазопрессорах и повторной оценкой того, улучшает ли каждое клинически значимое увеличение перфузию без возникновения застоя. В текущих рекомендациях также указано, что после введения 30 мл/кг и сохранения гипоперфузии можно выбрать либо либеральную, либо ограничительную стратегию в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и системы здравоохранения (6). Жидкости не являются безобидными: после исчерпания резерва преднагрузки дополнительный объем может увеличить венозное давление, отек тканей, застой в легких, застой в почечных венах и физиологию брюшной полости без улучшения прямого кровотока (31, 32). Во время сепсиса повреждение эндотелия и деградация гликокаликса снижают внутрисосудистую персистенцию жидкости и способствуют ее накоплению в интерстиции, что приводит к непереносимости жидкости у некоторых пациентов на ранних стадиях заболевания (22).

Точная инфузионная терапия начинается с оценки реакции на введение жидкости: вероятности того, что увеличение преднагрузки приведет к увеличению ударного объема или сердечного выброса. Динамическая оценка более информативна, чем статическое давление наполнения, поскольку она проверяет реакцию сердечно-сосудистой системы. Пассивное поднятие ног, мини-тест с введением жидкости, вариабельность ударного объема, вариабельность пульсового давления, тест на окклюзию в конце выдоха и эхокардиографические измерения, такие как LVOT-VTI, могут помочь определить, вероятно ли, что болюсное введение улучшит прямой кровоток (33–35). В исследовании FRESH инфузионная терапия, ориентированная на тест с пассивным поднятием ног при гипотензии и шоке, связанных с сепсисом, снизила чистый баланс жидкости за 72 часа и была связана с более низкими показателями заместительной почечной терапии и механической вентиляции по сравнению с обычным лечением (36). Систематический обзор 2025 года девяти рандомизированных исследований с участием 698 пациентов показал, что динамическая реанимация, вероятно, снижает 28-дневную смертность (доказательства умеренной степени достоверности) и может снизить острое повреждение почек и кумулятивный баланс жидкости на 3-й день (доказательства низкой степени достоверности), в то время как влияние на

смертность в отделении интенсивной терапии и несколько исходов органной поддержки остается неопределенным (37).

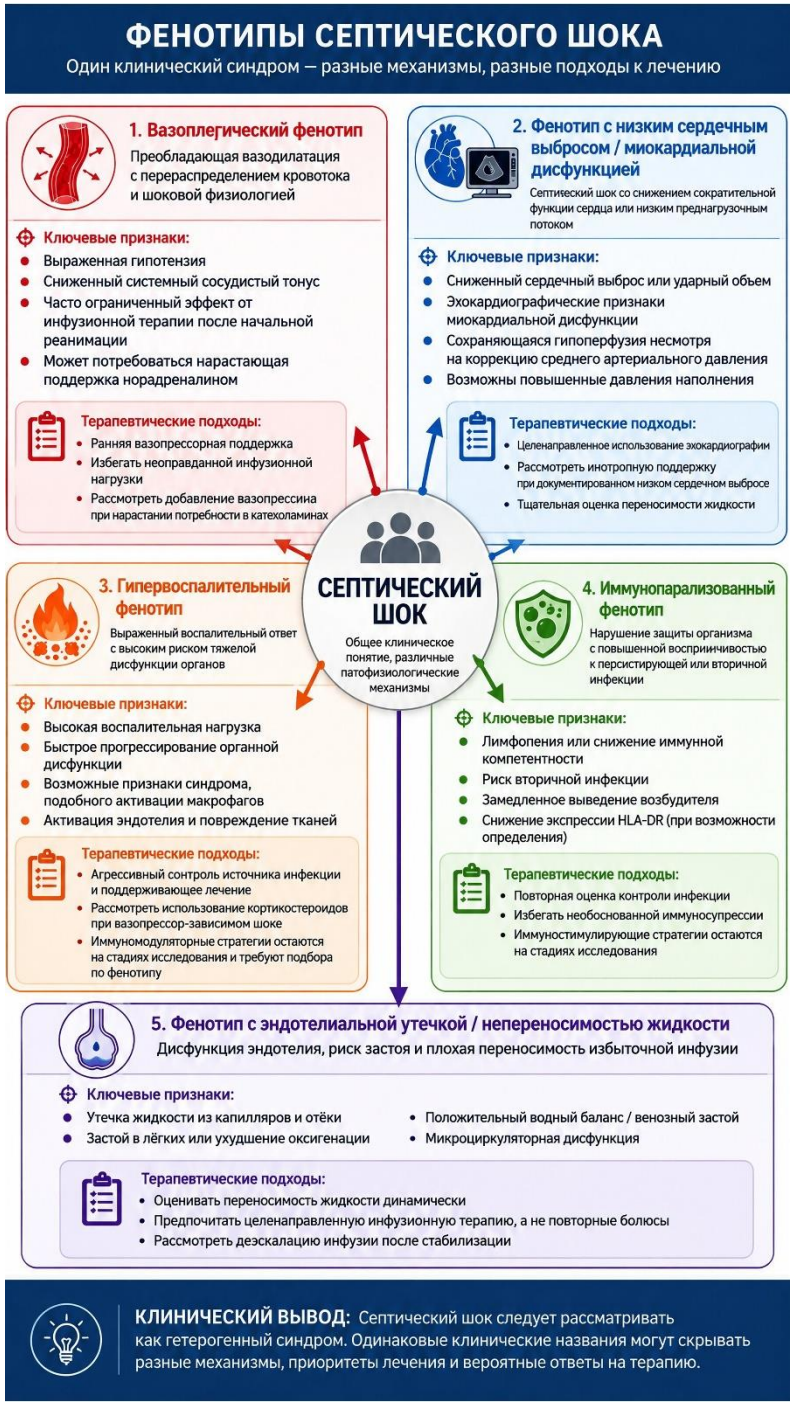


Рисунок 1 Гетерогенность септического шока: один синдром, различные клинические фенотипы и биологические эндотипы. Концептуальный обзор клинической и биологической гетерогенности, лежащей в основе септического шока. Хотя пациенты могут соответствовать одним и тем же диагностическим критериям, их доминирующие патофизиологические состояния могут существенно различаться. Клинические фенотипы включают вазоплегический шок, низкий сердечный выброс или дисфункцию миокарда, а также эндотелиальную проницаемость или непереносимость жидкости. Биологические эндотипы включают гипервоспалительные, иммунопарализованные, эндотелий-индуцированные, иммунотромботические и иммунометаболические состояния. Эти категории могут перекрываться и изменяться со временем. Рисунок подчеркивает, что для точной терапии необходимо выйти за рамки одного синдромного диагноза и перейти к идентификации доминирующего механизма, вызывающего шок в данный момент времени. САД — среднее артериальное давление; mHLA-DR — моноцитарный человеческий лейкоцитарный антиген-DR.

ТАБЛИЦА 1. Матрица терапии септического шока, основанная на клинических фенотипах и биологических эндотипах.

Доминирующий фенотип или эндотип	Типичные признаки	Физиологическая интерпретация	Основные терапевтические приоритеты
Вазоплегический фенотип	Выраженная гипотензия, теплые конечности, высокое пульсовое давление, растущая потребность в вазопрессорах, ограниченная эффективность повторных инфузий.	Нормальный или высокий сердечный выброс при низком сосудистом тонусе; среднее артериальное давление ниже целевого, при этом чувствительность к преднагрузке может быть снижена.	Раннее введение норадреналина с динамической оценкой перфузии и отказом от неэффективных инфузий; добавление вазопрессина при повышении потребности в норадреналине и применение ангиотензина II при рефрактерном вазодилататорном шоке.
Фенотип с низким сердечным выбросом/дисфункцией миокарда	Холодные конечности, слабый пульс, узкое пульсовое давление, стойкая гипоперфузия, несмотря на коррекцию среднего артериального давления, эхокардиографическая дисфункция.	Снижение ударного объема или сердечного выброса; застойные явления могут сочетаться с гипоперфузией.	Целенаправленная эхокардиография, отказ от бесконтрольного введения жидкостей при наличии застойных явлений, применение инотропных препаратов при подтверждении низкого сердечного выброса и гипоперфузии.
Биологический эндотип с гипервоспалительной реакцией	Быстрое ухудшение состояния, высокая температура, ранняя полиорганная дисфункция, возможные признаки активации макрофагов.	Часто вазоплегический или смешанный, с повышенной проницаемостью капилляров и ранней непереносимостью жидкости.	Срочный контроль источника инфекции и поддерживающая терапия; избегать неспецифической иммуносупрессии при отсутствии признаков гипервоспалительной реакции; рассматривать возможность применения иммунонаправленной терапии на основе клинических исследований или по протоколу только при наличии критериев эндотипа.
Иммунопарализованный биологический эндотип	Рецидивирующие или вторичные инфекции, нарушение выведения патогенов, стойкое критическое состояние, лимфопения.	Не имеет единого гемодинамического паттерна; может сочетаться с поздней вазоплегией или органной дисфункцией.	Пересмотрите меры инфекционного контроля, избегайте ненужной иммуносупрессии, следите за развитием вторичной инфекции и рассматривайте иммуностимулирующие стратегии только в том случае, если соблюдены критерии иммунопаралича.
Эндотелиальная проницаемость/непереносимость жидкости	Быстрый отек после введения небольшого количества жидкости, ухудшение оксигенации при введении болюсов, положительный водный баланс, венозный застой.	Временная или отсутствующая реакция на введение жидкости при плохой переносимости; преобладает легочный или системный застой.	Прекратите введение жидкости, если она не приносит пользы, при необходимости используйте вазопрессоры, оцените застойные явления и рассмотрите возможность

			снижения дозы вазопрессоров после стабилизации состояния.Не существует препаратов, нацеленных на эндотелий, для рутинного применения; использование препаратов на основе биомаркеров должно оставаться в рамках клинических исследований.
Смешанный/переходный фенотип	Признаки более чем одного фенотипа; несоответствие между показателем САД, уровнем лактата, скоростью наполнения капилляров, органной дисфункцией и классификацией по биомаркерам; некоторые пациенты не могут быть отнесены к какой-либо категории по дискретным иммунным порогам.	Механизмы меняются в течение нескольких часов или дней; клинические и биологические классификаторы могут охватывать разные уровни и не всегда позволяют однозначно отнести пациента к той или иной категории.	Проведите повторное фенотипирование, назначьте лечение в соответствии с преобладающим на данный момент механизмом, не относите пациентов с неопределенным статусом к одной из двух иммунных категорий и рассмотрите возможность расширенной стратификации или участия в клинических исследованиях, если таковые доступны.

Одной лишь реакции на введение жидкости недостаточно. Пациент может реагировать на введение жидкости, но при этом не переносить дополнительную жидкость без клинически значимого вреда. Под переносимостью инфузионной терапии понимают степень, в которой пациент может получать жидкость без развития дисфункции органов; данное понятие было предложено как дополнение к оценке реакции на инфузию, а не как ее замена. (38). Практическая оценка должна включать оксигенацию, В-линии на УЗИ легких, эхокардиографическую функцию желудочков, паттерны венозного допплеровского застоя (если таковые имеются), кумулятивный баланс жидкости, время капиллярного наполнения, диурез, динамику лактата, дозу вазопрессоров и отек. Эта конструкция остается клинически полезной, но еще не является полностью валидированным алгоритмом лечения; поэтому ее сигналы следует интерпретировать последовательно и в контексте. Стойкий уровень лактата должен побуждать к комплексной переоценке, а не к рефлекторному болюсному введению, когда отсутствует реакция на преднагрузку или присутствует непереносимость жидкости (см. Раздел 8) (18, 38, 39).

На рисунке 2 представлены четыре возможных сочетания реактивности на инфузию и переносимости инфузионной терапии, а также их значение для принятия решений об осторожном введении жидкостей.



Рисунок 2. Реакция на введение жидкости и переносимость жидкости при септическом шоке. Прецизионная инфузионная терапия при септическом шоке требует одновременной оценки двух взаимодополняющих, но различных физиологических свойств: реакции на введение жидкости и переносимости жидкости. Реакция на введение жидкости относится к вероятности того, что увеличение преднагрузки приведет к увеличению ударного объема или сердечного выброса, тогда как переносимость жидкости отражает способность получать дополнительную внутривенную жидкость без клинически значимого застоя, отека или ухудшения органной дисфункции. Четырехквадрантная модель показывает, что пациенты могут реагировать на введение жидкости, но не переносить ее, не реагировать, но переносить, реагировать и переносить, или не реагировать и не переносить. Наиболее благоприятный профиль для осторожной пробной инфузионной терапии — это квадрант «реакция и переносимость». И наоборот, пациенты, которые не реагируют и не переносят жидкость, подвергаются наибольшему риску вреда, связанного с введением жидкости. Данная методика поддерживает динамическую переоценку, а не многократное эмпирическое введение болюсов жидкости. LVOT-VTI — интеграл скорости потока в выходном тракте левого желудочка по времени.

Результаты исследований, посвященных стратегии ограничения инфузионной терапии, не следует интерпретировать как доказательство того, что каждому пациенту изначально требуется меньший объем жидкости; в свою очередь, исследования, показавшие отсутствие значимых различий между стратегиями, нельзя рассматривать как подтверждение их безопасности или эквивалентности. В исследовании CLOVERS пациенты с гипотензией на фоне сепсиса, уже получившие 1–3 л кристаллоидов, были распределены в группу с ограничительной стратегией (с приоритетным использованием вазопрессоров) или в группу с либеральной инфузионной стратегией. Частота летальных исходов до момента выписки из стационара (в течение 90 дней) составила 14,0% и 14,9% соответственно, при этом статистически значимых различий выявлено не было (12). В исследовании CLASSIC, в которое были включены пациенты отделений интенсивной терапии с септическим шоком (после проведения начальной реанимации), показатели 90-дневной летальности при использовании ограничительной и стандартной инфузионной терапии оказались сопоставимыми (42,3% против 42,1%) (40). В исследовании ARISE-FLUIDS у взрослых пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с септическим шоком, медиана количества дней, прожитых вне стационара в течение 90-дневного периода, была одинаковой как при стратегии ограничения инфузии с более ранним назначением вазопрессоров, так и при стратегии введения больших объемов жидкости с более поздним подключением вазопрессоров (76 дней в обеих группах; разница — 0,0 дней). В группе, где вазопрессоры применялись на более раннем этапе, медиана объема введенной жидкости за первые 24 часа была на 1108 мл меньше, а частота развития отека легких составила 0,6% против 5,0%; однако по основному клинически значимому исходу различий между группами не наблюдалось (41). В совокупности эти исследования показывают, что существенно различающиеся подходы к инфузионной терапии и применению вазопрессоров могут приводить к схожим основным исходам у широких групп пациентов; ни один из этих подходов не является универсально предпочтительным. С точки зрения прецизионного подхода, это означает необходимость своевременного введения кристаллоидов при наличии гипоперфузии, раннего прекращения инфузии, если она не приносит пользы, а также индивидуализации дальнейшего объема вводимой жидкости с учетом реактивности организма, переносимости инфузии, динамики перфузии и признаков перегрузки жидкостью (6, 12, 40, 41).

Деэскалацию следует рассматривать после стабилизации шока, когда достигаются или улучшаются цели перфузии и признаки накопления жидкости имеют клинически значимое значение. Стратегии включают прекращение ненужных поддерживающих инфузий, минимизацию скрытой жидкости из растворителей лекарственных препаратов, концентрирование инфузий, использование диуретиков при необходимости и применение ультрафильтрации у отдельных пациентов. Имеющиеся данные подтверждают физиологическую обоснованность и потенциальное улучшение количества дней без ИВЛ или продолжительности пребывания в ОИТ, но польза в отношении смертности остается неопределенной, а отбор пациентов имеет решающее значение (42, 43).

Практический цикл точного введения жидкости включает пять вопросов: Наблюдается ли гипоперфузия тканей, которая может улучшиться при циркуляторном вмешательстве? Реагирует ли пациент на преднагрузку? Переносит ли пациент жидкость? Достиг ли болюс заранее определенной конечной точки? Перешел ли пациент в фазу стабилизации или деэскалации? Каждый болюс должен иметь показания, дозу, конечную точку и правило прекращения. Прецизионная инфузионная терапия означает введение нужного количества жидкости нужному пациенту в нужное время, а не просто уменьшение объема жидкости.

4.2 Выбор инфузионных сред для интенсивной терапии.

Прецизионная инфузионная терапия предполагает учет не только объема и времени введения жидкости, но и состава инфузионного раствора. Согласно действующим международным клиническим рекомендациям, в качестве средств первой линии для реанимации следует использовать кристаллоиды. При этом на начальном этапе реанимации предпочтение отдается сбалансированным кристаллоидам, а не 0,9% раствору хлорида натрия (физиологическому раствору), за исключением случаев черепно-мозговой травмы, где предпочтительнее использование физиологического раствора (6). Результаты основных клинических исследований указывают на определенное преимущество сбалансированных растворов, однако данные неоднородны. В исследовании SMART применение сбалансированных кристаллоидов привело к умеренному снижению частоты комбинированного неблагоприятного исхода (смерть, необходимость начала заместительной почечной терапии или стойкое

нарушение функции почек) через 30 дней по сравнению с использованием физиологического раствора (14,3% против 15,4%) (44).

Вторичный анализ данных участников исследования SMART с сепсисом показал более низкую 30-дневную госпитальную летальность при использовании сбалансированных кристаллоидов (26,3% против 31,2%); однако это был анализ подгруппы, а не самостоятельное исследование, посвященное сепсису (45). Напротив, в многоцентровом исследовании BaSICS не было выявлено значимого снижения 90-дневной летальности при использовании сбалансированного раствора по сравнению с физиологическим раствором (26,4% против 27,2%) (46).

Эти результаты обосновывают предпочтительное использование сбалансированных кристаллоидов у большинства пациентов, хотя следует учитывать, что абсолютный эффект, вероятно, невелик и может варьировать в зависимости от клинической ситуации. Сбалансированные растворы позволяют снизить поступление хлоридов в организм и риск развития гиперхлоремического ацидоза, однако клиническая польза может зависеть от исходного состояния почек и неврологического статуса пациента, общего объема введенной жидкости, а также от конкретного состава используемого раствора (6, 44–46).

Рутинное применение коллоидов не рекомендуется. В клинических рекомендациях 2026 года предлагается использовать только кристаллоиды, без обязательного добавления альбумина. При этом допускается избирательное применение альбумина — например, при необходимости введения больших объемов кристаллоидов или у пациентов с циррозом печени; в то же время при черепно-мозговой травме использование альбумина не рекомендуется (6). В исследовании ALBIOS добавление альбумина к кристаллоидам не привело к улучшению выживаемости на 28-й или 90-й день у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком (47). Не так давно в исследовании ARISS, которое было досрочно прекращено, не удалось выявить значимого улучшения 90-дневной выживаемости при использовании альбумина у пациентов с септическим шоком (43,3% против 45,9%). Это оставляет определенную неопределенность, однако не дает оснований для рутинного применения альбумина (48, 49).

Препараты гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) использовать не следует: в исследовании 6S, посвященном сепсису, применение ГЭК 130/0,42 приводило к повышению 90-дневной

смертности и увеличению потребности в заместительной почечной терапии по сравнению с использованием ацетат-содержащего раствора Рингера (50).

Применение растворов желатина также не рекомендуется в действующих клинических руководствах, поскольку отсутствуют доказательства их пользы, а вопросы безопасности остаются нерешенными (6). Таким образом, выбор инфузионного раствора должен основываться на неврологическом статусе пациента, функции почек и печени, суммарном объеме введенных ранее кристаллоидов, стоимости препарата, а также на ожидаемом соотношении между терапевтическим эффектом внутри сосудистого русла и риском накопления жидкости в интерстициальном пространстве.

5 Прецизионная вазопрессорная терапия

Вазопрессоры играют ключевую роль при септическом шоке, поскольку стойкая гипотензия зачастую обусловлена вазодилатацией, снижением сосудистой реактивности, нарушениями вегетативной регуляции, дисфункцией эндотелия и неравномерным распределением кровотока (6, 51). Восстановление среднего артериального давления (САД) необходимо, однако оно не гарантирует восстановления микроциркуляции, экстракции кислорода тканями, перфузии почек или клеточного потребления кислорода (52, 53). В связи с этим прецизионная вазопрессорная терапия должна учитывать выбор препарата, его дозировку, время начала введения, целевые показатели перфузии, а также стратегию постепенной отмены — исходя из преобладающего фенотипа нарушений кровообращения.

В рекомендациях «Surviving Sepsis Campaign» (Кампания по борьбе с сепсисом) 2026 года норадреналин предлагается в качестве вазопрессора первой линии у взрослых пациентов с септическим шоком (вместо дофамина, адреналина или селепрессина) (6). В ходе крупного рандомизированного исследования SOAP II, в которое были включены пациенты с шоком различной этиологии (а не только септическим), не было выявлено значимых различий в 28-дневной летальности при применении дофамина и норадреналина (52,5% против 48,5%; P = 0,10). Но при этом на фоне приема дофамина значительно чаще наблюдались нарушения сердечного ритма (24,1% против 12,4%; P < 0,001) (54). Эти данные подтверждают более благоприятный профиль безопасности норадреналина, однако также указывают на то, что некоторые базовые сравнительные исследования не были специфичны именно для сепсиса. Таким образом, ключевой вопрос прецизионного подхода заключается не в том, является ли норадреналин

препаратом первой линии, а в том, когда именно следует начинать его применение и когда целесообразно добавить другой препарат с иным механизмом действия.

При вазоплегическом шоке отсрочка назначения вазопрессоров на фоне многократного введения жидкостей может привести к затягиванию периода гипотензии и избыточному накоплению жидкости в организме. Во II фазе рандомизированного исследования CENSER изучалась эффективность раннего назначения низких доз норадреналина у 310 взрослых пациентов с сепсисом и гипотензией. Контроль шокового состояния к 6-му часу достигался чаще при раннем назначении норадреналина по сравнению со стандартной терапией (76,1% против 48,4%; $P < 0,001$), в то время как 28-дневная летальность существенно не различалась (15,5% против 21,9%; $P = 0,15$) (55). Согласно результатам обновленных метаанализов, раннее применение норадреналина может способствовать уменьшению объема инфузионной терапии на начальном этапе и сокращению времени до восстановления среднего артериального давления (САД), однако уверенность в наличии преимуществ в отношении летальности остается невысокой (13, 56). Раннее назначение вазопрессоров не должно подменять собой оценку потребности в инфузионной терапии. Их применение наиболее оправдано в случаях тяжелой гипотензии, отсутствия или ограниченной реакции на волемическую нагрузку, выраженного синдрома капиллярной утечки или при высокой вероятности непереносимости инфузионной терапии; в то же время у пациентов с гиповолемией, демонстрирующих положительный ответ на введение жидкости, осторожная инфузионная терапия может быть по-прежнему целесообразной.

Выбор препарата также должен быть обоснован с точки зрения физиологии. Септическая вазодилатация обусловлена множеством факторов, в том числе нарушением адренергической регуляции, относительным дефицитом вазопрессина, вазодилатацией, опосредованной оксидом азота, изменением чувствительности гладкой мускулатуры сосудов и нарушением регуляции ренин-ангиотензиновой системы (51, 57). Согласно современным рекомендациям, вазопрессин следует добавлять, когда потребность в норадреналине возрастает, а не заменять норадреналин в качестве основного препарата (6). Метаанализ индивидуальных данных пациентов не выявил явного снижения смертности в течение 28 дней при использовании стратегий на основе вазопрессина, но показал снижение частоты аритмий и увеличение частоты ишемии пальцев (58). В исследовании VANISH ранний вазопрессин тестировался в качестве альтернативного вазопрессора первой

линии, а не в качестве вспомогательного средства: по сравнению с норадреналином не было выявлено улучшения двухкомпонентного первичного показателя — количества дней без почечной недостаточности. Среди пациентов, которые умерли, у которых развилась почечная недостаточность или и то, и другое, медиана составила 9 дней по сравнению с 13 днями (разница — 4 дня; 95 % ДИ от -11 до 5) (59). Таким образом, исследование VANISH не выявило прямой пользы от дополнительного применения вазопрессина. Ангиотензин II является отличным по механизму действия вариантом лечения при рефрактерном вазодилататорном шоке; анализ биомаркеров позволяет предположить, что повышенный уровень ренина может указывать на пациентов, которые с большей вероятностью отреагируют на лечение, хотя валидированные критерии отбора остаются экспериментальными (60, 61).

Развитием этого подхода является мультимодальная вазопрессорная терапия, при которой используются препараты, действующие по взаимодополняющим механизмам, чтобы избежать чрезмерного повышения уровня катехоламинов. Норэпинефрин в первую очередь восстанавливает тонус сосудов за счет адренергических механизмов, вазопрессин действует через рецепторы V1, а ангиотензин II воздействует на ренин-ангиотензиновую систему. Согласно метаанализу 51 рандомизированного исследования, проведенного в 2024 году, применение неадренергических вазопрессоров было связано с более низкой смертностью в подгруппе пациентов с септическим шоком (43 % против 48 %; отношение рисков 0,92, 95 % ДИ 0,86–0,97), а также с более низким совокупным риском проведения заместительной почечной терапии и развития фибрилляции предсердий. Однако эти вторичные исходы были основаны на меньшем количестве исследований, и ни один из неадренергических препаратов не показал статистически значимого улучшения выживаемости (62). Таким образом, анализ подтверждает биологическую обоснованность катехоламинсберегающей терапии, но не доказывает, что рутинное одновременное раннее введение нескольких вазопрессоров улучшает результаты лечения. Мультимодальная терапия в настоящее время должна оставаться избранной, фенотип-ориентированной стратегией при стойкой вазоплегии или быстро растущей потребности в норадреналине.

Ренин также становится маркером нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при шоке. Повышенный или постоянно растущий уровень ренина может свидетельствовать о снижении перфузии почек, уменьшении активности

эндогенного ангиотензина II, нарушении конверсии пептидов ангиотензина или тяжелом вазодилататорном стрессе (51, 63). Последовательная кинетика ренина продемонстрировала свою прогностическую ценность, и некоторые исследования показывают, что изменения уровня ренина могут быть более информативными, чем изменения уровня лактата, при прогнозировании смертности среди пациентов в критическом состоянии с гипотонией (64). Однако данные, касающиеся септического шока, не столь однозначны: в других исследованиях сообщалось, что лактат по-разному влияет на смертность, но лучше предсказывает острое повреждение почек (65). Ренин также может помочь выявить пациентов, которые с большей вероятностью отреагируют на ангиотензин II (60). Тем не менее доступность анализа, время проведения измерения, эффект от лечения и отсутствие подтвержденных терапевтических пороговых значений в настоящее время ограничивают его использование в качестве рутинного показателя при реанимации (63).

Целевые показатели среднего артериального давления следует рассматривать как начальную точку отсчета, а не как полное определение перфузии. Кампания по борьбе с сепсисом 2026 года рекомендует в качестве начальной целевой отметки среднего артериального давления около 65 мм рт. ст. с последующей корректировкой в зависимости от клинической ситуации (6). В исследовании SEPSISPAM повышение среднего артериального давления до 80–85 мм рт. ст. вместо 65–70 мм рт. ст. не привело к снижению общей смертности; пациентам с хронической гипертензией требовалось меньше заместительной почечной терапии, но при более высоких целевых показателях чаще возникала фибрилляция предсердий (66). В исследовании OPTPRESS этот вопрос рассматривался непосредственно на взрослых в возрасте 65 лет и старше: первичный результат — 90-дневная смертность от всех причин — был выше при целевом уровне среднего артериального давления 80–85 мм рт. ст., чем при 65–70 мм рт. ст. (39,3 % против 28,6 %; разница в риске 10,7 %, 95 % ДИ 2,6–18,9) (67). Исследование было досрочно прекращено после того, как промежуточный анализ показал, что стратегия поддержания высокого среднего артериального давления неэффективна и может нанести вред. Поскольку исследования, досрочно прекращенные из-за очевидной пользы или вреда, могут давать завышенные оценки эффекта, к величине наблюдаемой разницы в смертности следует относиться с осторожностью. Важно отметить, что стратегия поддержания высокого среднего артериального давления не принесла клинической пользы ни по одному из исходов ни в одной из изученных подгрупп, в том

числе у пациентов с хронической гипертонией, в отличие от подгруппы пациентов с хронической гипертонией в исследовании SEPSISPAM (67), у которых наблюдался положительный эффект от заместительной почечной терапии. В совокупности эти данные свидетельствуют против рутинного применения высоких целевых показателей среднего артериального давления у пожилых пациентов, но при этом сохраняется необходимость индивидуальной корректировки, если перфузия органов остается недостаточной.

Поэтому перфузию тканей следует оценивать вместе со средним артериальным давлением. Время наполнения капилляров, «крапчатость» кожных покровов, диурез, ментальный статус, кинетика лактата, эхокардиографические оценки сердечного выброса, венозный застой и признаки ишемии должны влиять на титрование вазопрессоров (18, 52, 53, 63, 68). Пациент, у которого САД повышается с помощью норэпинефрина и улучшается перфузия, отличается от пациента, у которого САД нормализуется при повышении уровня лактата, снижении диуреза или ишемии конечностей. Прецизионная вазопрессорная терапия требует внимания к взаимосвязи между артериальным давлением и тканевой перфузией.

Также прецизионность важна и при отмене вазопрессоров. Длительное применение может привести к аритмии, чрезмерной вазоконстрикции, стрессу миокарда, периферической ишемии или нарушению регионарной перфузии, в то время как преждевременная отмена может вызвать рецидивирующую гипотензию и повторную инфузионную нагрузку. Отмену вазопрессоров следует проводить, когда источник инфекции адекватно контролируются, показатели перфузии стабильны или улучшаются, уровень лактата снижается или объясняется механизмами, не связанными с гипоперфузией, функции органов в норме, а водный баланс оптимизирован. Оптимальная последовательность отмены норадреналина и вазопрессина до сих пор не определена, поэтому деэскалацию следует проводить индивидуально, в зависимости от дозы, динамики, побочных эффектов и принятой в учреждении практики (69, 70).

6 Биологическое эндотипирование: иммунная, эндотелиальная и коагуляционная оси

Гемодинамика сама по себе не может служить определяющим фактором при септическом шоке. Шок отражает не только артериальное давление и объем

циркулирующей крови, но и нарушение регуляции реакции организма, повреждение эндотелия, микрососудистую недостаточность, активацию свертывания крови и метаболическую дисфункцию. Иммунное и эндотелиальное фенотипирование следует рассматривать как дополнение к клиническому подходу: эти инструменты могут помочь объяснить, почему у пациентов с одинаковым средним артериальным давлением, уровнем лактата или дозой вазопрессоров разные траектории развития и реакция на лечение (14, 15, 22, 30, 71).

Иммунная дисрегуляция при сепсисе многомерна и динамична. Гипервоспаление и иммунопаралич могут возникать последовательно, сосуществовать у одного и того же пациента или различаться в зависимости от циркулирующих и тканевых компонентов (14, 21, 30, 72, 73). Гипервоспалительные состояния могут сопровождаться чрезмерной активацией врожденного иммунитета, усилением выработки цитокинов, активацией эндотелия и комплемента, нарушением свертываемости крови и повреждением тканей. Иммунопаралич может быть связан с нарушением презентации антигена, снижением экспрессии HLA-DR на моноцитах, истощением или дисфункцией лимфоцитов, нарушением выработки *ex vivo* цитокинов, экспрессией ингибирующих контрольных точек и восприимчивостью к вторичным инфекциям. Консенсусный анализ 2025 года, в котором приняли участие более 7000 пациентов из 37 когорт, подтвердил, что миелоидная и лимфоидная дисрегуляция — это непрерывные, пересекающиеся оси, связанные с тяжестью заболевания и смертностью, а не простая бинарная последовательность (30). Эти состояния имеют разные терапевтические последствия: подавление воспаления у пациента с глубоким иммунопараличом может навредить, в то время как иммуностимуляция при неконтролируемом гипервоспалении может усугубить повреждение тканей.

К потенциальным иммунным биомаркерам относятся моноцитарный HLA-DR, количество лимфоцитов и их субпопуляции, цитокины, такие как IL-6 и IL-10, растворимые иммунные контрольные точки, функция нейтрофилов, маркеры активации комплемента, ферритин и транскриптомные сигнатуры (15, 21, 30, 71, 72). Транскриптомный анализ является важным доказательством концепции предиктивного обогащения. Davenport et al выявили что транкриптомные фенотипы SRS1 и SRS2 у взрослых с сепсисом, вызванным внебольничной пневмонией, связаны с относительной иммуносупрессией и более высокой ранней смертностью (29). В ходе вторичного анализа рандомизированного исследования VANISH было

установлено, что лечение кортикостероидами по-разному влияет на исход в зависимости от эндотипа SRS эндотипов. Последующая коррекция эндотипов показала, что гидрокортизон повышает смертность при эндотипе 2 (отношение шансов 4,6; 95 % ДИ 1,5–14,4) (74, 75). Поскольку это был исследовательский вторичный анализ, рандомизация не была стратифицирована по эндотипу, а транскриптомные данные были получены только для части пациентов, полученные результаты скорее позволяют выдвинуть гипотезу, чем служат основанием для отказа от применения кортикостероидов в современной практике. Моноцитарный HLA-DR и ферритин также использовались в проспективных исследованиях для отбора пациентов (76, 77), но для рутинного внедрения необходимы стандартизация анализов, быстрое получение результатов, подтвержденные пороговые значения и доказательства того, что лечение на основе результатов анализов улучшает качество жизни пациентов.

Эндотелий — центральный орган при септическом шоке. Он регулирует барьерную функцию, тонус сосудов, миграцию лейкоцитов, коагуляцию, взаимодействие тромбоцитов и микроциркуляторный кровоток. Повреждение гликокаликса и активация эндотелия способствуют повышенной проницаемости капилляров, отеку тканей, тромбозу микрососудов, нарушению диффузии кислорода, непереносимости жидкости и дисфункции органов (22–24). Синдекан-1 и эндокан связаны с прогнозом при сепсисе (23–25), в то время как маркеры ангиопоэтинового пути по-прежнему исследуются на предмет биологической стратификации и улучшения методов терапии (78). Ни один из эндотелиальных биомаркеров не имеет подтвержденного порогового значения для рутинной терапии септического шока.

Септическая капиллярная утечка — это динамическое проявление нарушения целостности эндотелиального барьера, которое может уменьшиться по мере купирования инфекции и восстановления целостности эндотелиальных соединений и гликокаликса. Однако биологическую обратимость не следует путать с доказанным лекарственным эффектом: не существует фармакологического лечения, которое могло бы напрямую и надежно устранить капиллярную утечку и улучшить исходы для пациента при оказании стандартной помощи при септическом шоке. Таким образом, текущее лечение направлено на устранение причин и оказание поддерживающей терапии, включая быструю антимикробную терапию и контроль источника инфекции, отказ от ненужного гидростатического давления и избытка жидкости, а также переход

к минимизации объема жидкости или активному выведению жидкости после фазы «спасения», когда это клинически целесообразно (42, 43, 78).

Доказательства эффективности вмешательств, нацеленных на эндотелий, находятся на разных стадиях внедрения в клиническую практику и не должны рассматриваться как равнозначные. При полимикробном сепсисе у мышей синтетический пептид васкулотид, являющийся агонистом Tie2, снижал сосудистую проницаемость и повышал выживаемость (79). Отдельное доклиническое исследование показало, что антитело, связывающее ангиопоэтин-2 и активирующее Tie2 (ABTAA - Ang2-Binding and Tie2-Activating Antibody), укрепляло целостность эндотелия и гликокаликса, снижало сосудистую проницаемость и повреждение органов, а также повышало выживаемость в моделях сепсиса на мышах (80). Эти результаты подтверждают биологическую обоснованность взаимодействия ангиопоэтина и Tie2, однако ни один препарат, воздействующий на Tie2, пока не продемонстрировал клиническую эффективность при лечении септического шока.

Путь адреномедуллина перешел на стадию тестирования на людях с использованием биомаркеров. В исследовании AdrenOSS-2 301 взрослые пациенты с ранним септическим шоком и повышенным уровнем биоактивного адреномедуллина были случайным образом распределен в группу, получающую однократную инфузию адрецизумаба, или в группу, получающую плацебо. Исследование фазы 2a показало приемлемую безопасность и переносимость препарата, но не было рассчитано на выявление окончательной эффективности; предварительные результаты не выявили статистически значимого снижения 28-дневной смертности, продолжительности применения вазопрессоров или улучшения водного баланса (81). Таким образом, исследование подтверждает целесообразность более широкого использования эндотелиальных биомаркеров, а не рутинного применения адрецумаба.

Другие стратегии находятся на более ранних стадиях разработки. На животной модели с липополисахаридами предварительное введение доксициклином снижала отслоение гликокаликса, гиперпроницаемость сосудов, трансмиграцию нейтрофилов и микрососудистые нарушения (82). Напротив, в рамках первого исследования клеточной иммунотерапии септического шока на людях девяти пациентам в рамках первой фазы исследования с повышением дозы вводили аллогенные мезенхимальные стромальные клетки, что было направлено в первую очередь на оценку безопасности и биологических эффектов, а не клинической эффективности (83). Эти данные не

оправдывают рутинное применение терапии, направленной на гликокаликс, или клеточной терапии.

Таким образом, вмешательства, нацеленные на эндотелий, следует классифицировать по уровню доказательности: подходы, направленные на сохранение Tie2 и гликокаликса, в основном находятся на доклинической стадии; адрецумаб прошел вторую фазу клинических исследований с использованием биомаркеров, но его эффективность не доказана; а мезенхимальные стромальные клетки прошли раннюю фазу клинических исследований. Эндотелиальные биомаркеры в перспективе могут способствовать выявлению эндотипа с преобладанием капиллярной утечки, но пока не существует подтвержденных пороговых значений для лечения и воспроизводимых положительных результатов.

Коагуляционное эндотипирование также актуально, поскольку при септическом шоке воспаление и тромбоз тесно связаны. Иммунотромбоз, активация тромбоцитов, повреждение эндотелия и образование микрососудистых тромбов могут способствовать дисфункции органов, даже если системная гемодинамика в норме. В настоящее время стандартные коагуляционные тесты в основном используются для оценки риска и принятия решений о поддерживающей терапии, а не для прецизионной терапии. Нейтральные или противоречивые результаты исследований антикоагулянтов и препаратов, воздействующих на эндотелий, при широком спектре сепсиса, в том числе исследования тромбомодулина SCARLET, подтверждают необходимость предиктивного отбора пациентов, а не их бесконтрольного применения (84). Будущие стратегии, основанные на биомаркерах, могут помочь выявить подгруппы пациентов, которым с большей вероятностью помогут антикоагулянты, препараты, воздействующие на эндотелий, или иммунотромботические средства (15, 71).

Ключевой практический момент заключается в том, что фенотипирование должно быть динамическим. Пациент, у которого при поступлении диагностировали гипервоспалительную реакцию, иммунопаралич или непереносимость жидкости, может изменить свое состояние в течение нескольких часов или дней, при этом значительная часть пациентов может не соответствовать заранее определенной дискретной категории. Поэтому необходима повторная оценка состояния, особенно при проведении иммуномодулирующей терапии, поскольку направление лечения зависит от времени, контроля источника инфекции, иммунного ответа, дисфункции органов и достоверности используемой классификации (27, 30, 77).

7 Иммуномодуляция: перспективы, меры предосторожности и прецизионность

Иммуномодуляция — одно из самых многообещающих, но сложных направлений в лечении септического шока. Поскольку сепсис — это нарушение регуляции реакции организма на инфекцию, воздействие на эту реакцию является биологически обоснованным (5). Однако десятилетия исследований, посвященных противовоспалительным, иммуностимулирующим, антикоагулянтным, комплементарным и цитокиновым методам лечения, дали противоречивые результаты в широких, биологически неселективных популяциях (14, 15, 30). Основная проблема заключается не только в том, является ли вмешательство биологически активным, но и в том, присутствует ли соответствующая иммунная аномалия, сохраняется ли она достаточно долго, чтобы ее можно было измерить, и позволяет ли выбранный биомаркер прогнозировать реакцию на лечение, а не только прогноз.

Среди иммуномодулирующих препаратов наиболее изучена клиническая роль кортикостероидов. Кампания «Выживание при сепсисе» 2026 года рекомендует внутривенное введение кортикостероидов взрослым пациентам с септическим шоком, при этом в исследованиях чаще всего используется гидрокортизон в дозировке 200 мг/день (6). Крупные рандомизированные исследования показали разные результаты в отношении выживаемости: исследование ADRENAL не выявило существенного снижения смертности в течение 90 дней, но показало более быстрое купирование шока, в то время как исследование APROCCHSS выявило снижение смертности в течение 90 дней при применении гидрокортизона в сочетании с флудрокортизоном (85, 86). Систематический обзор 45 рандомизированных исследований с участием 9563 пациентов, проведенный в 2024 году, показал, что кортикостероиды, вероятно, снижают краткосрочную смертность и повышают эффективность купирования шока, но при этом, вероятно, усиливают гипергликемию и гипернатриемию, а также, возможно, усиливают нервно-мышечную слабость (87). Анализ влияния лечения на транскриптом, проведенный в рамках проекта VANISH, позволяет предположить, что реакция на кортикостероиды может различаться в зависимости от иммунного эндотипа (74, 75), но эти предварительные данные не отменяют существующих рекомендаций по лечению, поскольку отсутствует проспективное подтверждение с учетом эндотипа.

Противовоспалительные стратегии могут быть наиболее подходящими для лечения гипервоспалительных состояний, выявленных на биологическом уровне. Блокада

рецепторов интерлейкина-1 с помощью анакинры является одним из ведущих примеров: повторный анализ результатов предыдущего исследования третьей фазы показал, что у пациентов с признаками активации макрофагов наблюдается улучшение выживаемости (88), а исследование PROVIDE продемонстрировало возможность назначения иммунотерапии в соответствии с заранее выявленной иммунной дисфункцией (76). Эти результаты подтверждают эффективность стратегий обогащения выборки, но не оправдывают эмпирическое применение анакинры при сепсисе без отбора пациентов.

ImmunoSep — самый наглядный пример применения этого принципа. В исследование фазы 2b были включены взрослые с сепсисом, вызванным пневмонией или первичной бактериемией, которые соответствовали лабораторным критериям либо синдрома, подобного активации макрофагов (ферритин >4420 нг /мл), либо иммунопаралича, вызванного сепсисом (ферритин <= 4420 нг /мл и менее 5000 рецепторов HLA-DR на моноцит CD45/CD14); популяция не ограничивалась септическим шоком (77). Из 672 обследованных пациентов 281 (41,8 %) были рандомизированы, а 276 были включены в первичный анализ; у 355 обследованных пациентов (52,8 %) не было выявлено иммунного статуса, и они не были включены в исследование. Первичная конечная точка — снижение среднего балла по шкале SOFA как минимум на 1,4 балла к 9-му дню — была достигнута у 35,1 % пациентов, получавших прецизионную иммунотерапию, по сравнению с 17,9 % пациентов, получавших плацебо (P = 0,002). Смертность в течение 28 дней составила 43,5 % по сравнению с 49,7 % (P = 0,34), при этом существенной разницы в смертности в течение 90 дней не наблюдалось. В обеих группах часто возникали серьезные нежелательные явления, связанные с лечением; в подгруппе анакинры чаще наблюдалась анемия, а в подгруппе рекомбинантного интерферона-гамма — кровотечения (77). Таким образом, метод ImmunoSep подтверждает целесообразность применения и наличие сигнала о дисфункции органа, но не доказанную пользу в плане снижения смертности и не возможность рутинного применения. Кроме того, он подчеркивает ограничения, связанные с внедрением бинарной схемы биомаркеров, из-за которой многие пациенты остаются неклассифицированными.

Для пациентов с иммунопараличом терапевтическая логика иная, но подтверждающие исследования существенно различаются по дизайну и доказательной базе. В двойном слепом рандомизированном исследовании применения гранулоцитарно-

макрофагального колониестимулирующего фактора, основанном на биомаркерах, приняли участие 38 пациентов с устойчиво низким уровнем HLA-DR на моноцитах. Исследование было направлено в первую очередь на проверку возможности восстановления моноцитов после дезактивации. Оно продемонстрировало восстановление иммунитета, но не было рассчитано на выявление снижения смертности (89). Часто цитируемый отчет об интерфероне-гамма представлял собой неконтролируемое исследование восстановления у девяти пациентов с сепсисом и низким уровнем HLA-DR на моноцитах, которое показало восстановление презентации антигенов моноцитов и выработки цитокинов, но не имело рандомизированных доказательств клинической эффективности (90). В рандомизированном исследовании 2-й фазы IRIS-7 участвовали пациенты с септическим шоком и тяжелой лимфопенией; внутримышечное введение рекомбинантного интерлейкина-7 увеличивало абсолютное количество лимфоцитов и Т-клеток CD4/CD8 и в целом хорошо переносилось, но его основной целью была безопасность и устранение лимфопении, а не снижение смертности или улучшение работы органов-заместителей (91). Таким образом, эти методы лечения должны оставаться экспериментальными и оцениваться в рамках исследований с использованием биомаркеров.

Иммунные контрольные точки, такие как PD-1/PD-L1 и CTLA-4, концептуально привлекательны, поскольку истощение Т-клеток может способствовать развитию персистирующей или вторичной инфекции, но модуляция контрольных точек все еще находится на стадии исследования и не может быть представлена в качестве клинической рекомендации (72, 73). Доказательная база для внутривенного введения иммуноглобулина и других методов лечения на основе антител также остается неоднородной. Недавний систематический обзор 29 рандомизированных исследований выявил существенные различия в мишенях для антител, препаратах, группах пациентов и качестве исследований, что не позволяет сделать однозначный вывод для всего класса препаратов (92). Несмотря на то, что в некоторых метаанализах и обсервационных исследованиях сообщается о повышении смертности при применении стандартного иммуноглобулина или иммуноглобулина, обогащенного IgM, Кампания по выживанию при сепсисе 2026 года не рекомендует рутинное внутривенное введение иммуноглобулина, поскольку доказательная база остается слабой (6).

На сегодняшний день наиболее безопасным подходом является переход от эмпирического широкого применения иммуномодуляции при сепсисе и септическом

шоке к прецизионной терапии на основе биомаркеров, однако большинство вмешательств требуют проспективной валидации перед внедрением в рутинную практику. Прецизионная иммуномодуляция требует соблюдения как минимум четырех условий: наличия воспроизводимого классификатора иммунного статуса, подбора терапии в соответствии с задействованным механизмом, своевременного вмешательства с учетом динамики заболевания и контроля источника инфекции, а также динамического мониторинга биологического и клинического ответа. ImmunoSep продвигает эту область, демонстрируя перспективное обогащение, в то время как его нейтральные показатели смертности, сигналы о безопасности и большая неклассифицированная скрининговая популяция показывают, почему одной бинарной системы пока недостаточно (30, 77).

8 Прецизионные инструменты для прикроватного использования

Прецизионная помощь должна оказываться непосредственно у постели пациента. Цель состоит не в том, чтобы накапливать данные, а в том, чтобы быстро получать доступ к воспроизводимой и физиологически интерпретируемой информации, которая может повлиять на клиническое решение. Инструменты, представленные в этом разделе, дополняют механистические обсуждения инфузионной терапии, вазопрессорной терапии и биологического эндотипирования в разделах **4**–6.

В таблице 2 приведены примеры применения ультразвуковых методов для гемодинамического фенотипирования, а в **таблице 3** представлены дополнительные клинические и биологические инструменты, не связанные с ультразвуком. Таблицы разделены по модальностям и целям, чтобы избежать дублирования одних и тех же оценок.

Динамика уровня лактата в крови является прогностически информативной (93, 94), но стойкая гиперлактатемия не является специфическим сигналом. Она может быть вызвана продолжающейся глобальной или локальной гипоперфузией, адренергическим аэробным гликолизом, нарушением печеночного клиренса, изменением метаболизма пирувата, митохондриальной дисфункцией или сочетанием этих процессов (19). Даже после достижения целевого среднего артериального давления отек эндотелия, микрососудистое шунтирование, микротромбоз, изменение сосудистой реактивности, нарушение рекрутирования капилляров или венозный застой могут привести к недостаточному кровоснабжению отдельных органов, несмотря на приемлемые

показатели макроциркуляции (18, 52, 53, 68). Поэтому при оценке уровня лактата следует учитывать время наполнения капилляров, диурез, гемодинамику, состояние источника кровотечения и результаты ультразвукового исследования. Если лактат не выводится из организма, необходимо искать основную причину, а не просто автоматически вводить жидкость.

ТАБЛИЦА 2. Применение ультразвукового исследования «у постели больного» для точного гемодинамического фенотипирования при септическом шоке.

Применение POCUS	Вопрос точности	Клиническое значение
Оценка трансмитрального индекса или ударного объема	Низкий, сохранный или улучшающийся кровоток?	Позволяет отличить вазоплегический шок от фенотипов с низким сердечным выбросом или дисфункцией миокарда.
Пассивное поднятие ног с оценкой времени изоволюмического сокращения или ударного объема	Реагирует ли пациент на преднагрузку?	Жидкость можно вводить только при значительном увеличении прямого кровотока.
Размер правого желудочка и систолическая функция	Способствует ли дисфункция правого желудочка развитию шока?	Не рекомендуется бесконтрольное введение жидкости, необходимо пересмотреть стратегию вентиляции, легочной сосудистой нагрузки и применения вазоактивных препаратов.
Ультразвуковые B-линии в легких	Есть ли застой в интерстициальной ткани легких?	Это свидетельствует о снижении толерантности к жидкости и повышает порог для дополнительного увеличения объема циркулирующей крови.
Оценка венозного застоя с помощью допплерографии/VExUS	Присутствует ли системный венозный застой?	Способствует ограничению потребления жидкости, рассмотрению возможности снижения давления после стабилизации состояния или ультрафильтрации у отдельных пациентов.

Ренин рассматривается в разделе **5** как механически значимый маркер нарушения регуляции ренин-ангиотензиновой системы, стресса кровообращения и возможной чувствительности к ангиотензину II. При оказании неотложной помощи определение уровня ренина может дополнять — но не заменять — измерение уровня лактата, времени наполнения капилляров, диуреза, эхокардиографию, оценку застойных явлений, потребности в вазопрессорах и динамики функций органов; валидированные пороговые значения для лечения пока не определены (63–65).

Измерение времени наполнения капилляров не требует больших затрат, его можно повторить в любой момент, и оно связано с периферической перфузией. Исследование ANDROMEDA-SHOCK показало, что реанимационные мероприятия, ориентированные

на время наполнения капилляров, были связаны с меньшей органной дисфункцией через 72 часа по сравнению с мероприятиями, ориентированными на уровень лактата в крови, хотя первичная конечная точка — смертность — не достигла статистической значимости (68). Время наполнения капилляров лучше всего использовать в качестве дополнения к оценке уровня лактата и макроциркуляции, а не вместо клинической оценки.

ТАБЛИЦА 3. Дополнительные (не ультразвуковые) прикроватные и биологические инструменты для высокоточного ведения септического шока.

Инструмент	Практическая доступность	Поддержка принятия точных решений
Серийная оценка уровня лактата	Широко доступен	Отслеживает метаболическую и перфузионную траекторию; стойкое повышение показателей должно стать поводом для повторной оценки, а не для рефлекторного увеличения объема жидкости.
Время наполнения капилляров	Доступно повсеместно	Позволяет быстро оценить периферическую перфузию у постели больного.
HLA-DR моноцитов	Специализированное тестирование или тестирование в академическом центре	Позволяет провести иммунную стратификацию, особенно для участия в клинических испытаниях, направленных на борьбу с иммунопараличом.
Клинический иммунный суррогатный паттерн	Наблюдается повсеместно, но неспецифичен	Стойкая лимфопения, рецидивирующая или вторичная инфекция или нарушение выведения патогенов могут вызвать подозрение на иммуносупрессию, если формальное иммунологическое тестирование недоступно.

Принципы реакции на инфузионную терапию и толерантности к ней описаны в разделе **4**. Ультразвуковое исследование по месту оказания медицинской помощи позволяет реализовать эти концепции, определяя скорость кровотока, функцию желудочков, реакцию на преднагрузку, застойные явления в легких и системную венозную гиперемию. Основные области применения и их влияние на принятие решений приведены в **таблице 2** (33, 34, 95, 96). VExUS может помочь в оценке застойных явлений, но пока не является валидированным алгоритмом лечения сепсиса (96).

Биологическое обоснование и ограничения иммунного и эндотелиального фенотипирования обсуждаются в разделе **6**. Если есть возможность, определение HLA-DR на моноцитах может помочь в стратификации иммунопаралитического синдрома в

рамках клинических исследований (76, 77), в то время как синдекан-1, эндокан и другие эндотелиальные биомаркеры в настоящее время предоставляют скорее прогностическую информацию, чем подтвержденные цели для лечения (23–25, 78). В условиях ограниченных ресурсов прецизионная медицина не должна зависеть от дорогостоящих анализов. Повторная клиническая оценка, время наполнения капилляров, динамика уровня лактата, диурез, основные лабораторные показатели и фокусированное ультразвуковое исследование по-прежнему могут помочь в принятии решений с учетом фенотипа.

9. Прагматичная схема прецизионных подходов для клинической практики.

Основной вопрос прецизионного ведения септического шока заключается не просто в том, «что нужно сделать?», а в том, «что нужно сделать для этого пациента в данный момент?» На ранних этапах лечения по-прежнему требуется незамедлительное назначение антибиотиков, планирование мер по устранению источника инфекции, первичная стабилизация гемодинамики, оксигенация и искусственная вентиляция легких, а также поддержка органов по показаниям (6, 20). Точный подход начинается сразу после этого и заключается в многократной переклассификации доминирующего механизма шока и соответствующей терапии.

ТАБЛИЦА 4 Концептуальный переход от первоначального лечения септического шока, основанного на протоколах, к подходам, ориентированным на прецизионность.

Клинический домен	Первоначальное лечение в соответствии с протоколом	Прецизионно-ориентированная терапия
Введение жидкости	Согласно рекомендациям, в течение первых 3 часов при гипоперфузии, вызванной сепсисом, или септическом шоке необходимо ввести не менее 30 мл/кг кристаллоидов внутривенно (6).	Используйте первоначальную рекомендацию в качестве стандарта для всего населения, периодически пересматривая ее. Дальнейшее введение жидкости зависит от перфузии, реакции на введение жидкости, переносимости жидкости и застойных явлений.
Целевой уровень вазопрессоров	Начальный целевой уровень среднего артериального давления — примерно 65 мм рт. ст. (6).	Используйте 65 мм рт. ст. в качестве минимального значения, а затем корректируйте его в зависимости от перфузии тканей и реакции органов. Избегайте рутинного применения высоких целевых значений у пожилых пациентов.
Стратегия применения вазопрессоров	В первую очередь используйте норадреналин; при повышении потребности в норадреналине добавьте вазопрессин (6).	Начинайте вводить норадреналин как можно раньше, когда преобладает вазоплегия, и используйте механически различные вспомогательные средства избирательно, а не в рамках стандартного одновременного мультимодального лечения.
Кортикостероиды	Применяются при некоторых видах шока, сопровождающихся зависимостью от вазопрессоров	Взрослым пациентам с продолжающимся вазопрессор-зависимым септическим шоком после адекватной реанимации следует рассмотреть возможность

		внутривенного введения кортикостероидов. В рандомизированных исследованиях чаще всего применялся гидрокортизон в дозировке 200 мг/день (6, 85–87).
Иммуномодуляция	Эмпирическое лечение или полный отказ от него	Лечение на основе биомаркеров и с учетом эндотипа, но все еще в основном экспериментальное, за исключением применения кортикостероидов и клинических исследований.
Деэскалация	Часто откладывается или проводится пассивно	Активно рассматривается после стабилизации состояния при шоке и появления клинически значимой гиперемии или положительного водного баланса.

Практическая схема состоит из пяти этапов. Первый этап — немедленная стабилизация: выявление септического шока, взятие анализов, когда это возможно, без промедления в лечении, назначение противомикробных препаратов, начало планирования мер по устранению источника инфекции, начало гемодинамической поддержки и выявление непосредственных угроз для жизни. Второй этап — определение раннего фенотипа: оценка реакции на инфузионную терапию, толерантности к жидкости, сердечной функции, вазоплегии, периферической перфузии, динамики уровня лактата, органной дисфункции и застойных явлений. В-третьих, подбор терапии: введение ограниченного количества жидкости только при наличии вероятной реакции и переносимости; начало или увеличение дозы норадреналина при преобладании вазоплегии; рассмотрение возможности применения дополнительных вазопрессоров при высокой катехоламиновой нагрузке; оценка инотропной эффективности при низком дыхательном выбросе и гипоперфузии; рассмотрение возможности применения кортикостероидов при стойком вазопрессор-зависимом шоке; и резервирование других иммуномодуляторов для отдельных случаев или в рамках клинических испытаний. В-четвертых, необходимо часто проводить повторную оценку: среднее артериальное давление, время наполнения капилляров, кинетика лактата, диурез, результаты УЗИ, доза вазопрессора, кумулятивный баланс жидкости и состояние источника инфекции должны служить ориентирами для корректировки лечения. В-пятых, по возможности снижайте нагрузку: уменьшайте дозу вазопрессоров, прекращайте введение жидкостей, если они не приносят пользы, переходите к деэскалации, когда преобладает застой крови, и следите за появлением вторичной инфекции или иммуносупрессии. Переход от стабилизации по протоколу к прецизионному лечению описан в **таблице 4**, а общий рабочий процесс представлен на **рисунке 3**.

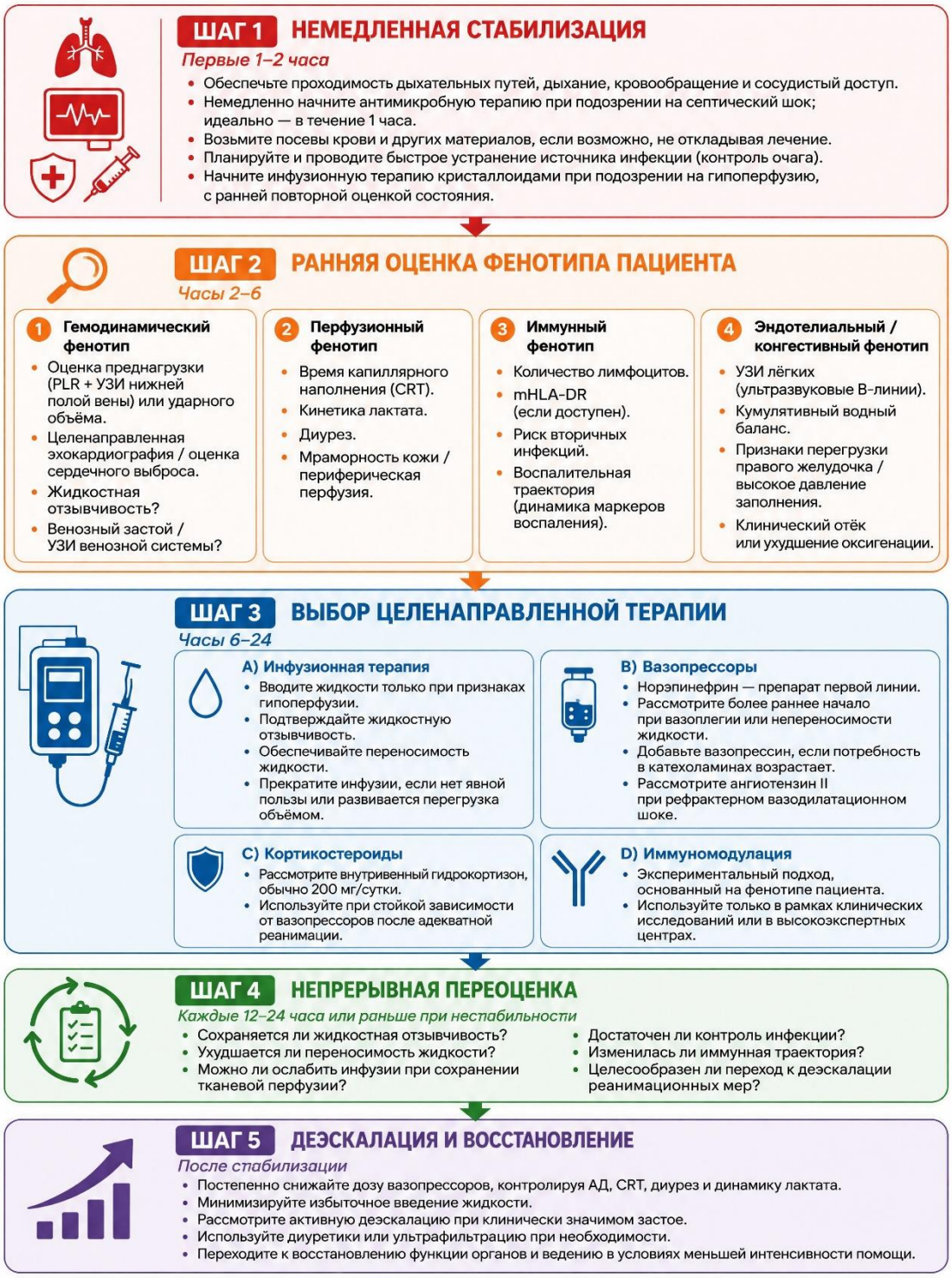


Рисунок 3. Алгоритм точной реанимации при септическом шоке. Предложена поэтапная, основанная на фенотипе и эндотипе, структура для индивидуализированного лечения септического шока. Алгоритм интегрирует пять последовательных, но динамически пересматриваемых фаз: немедленная стабилизация, ранняя многодоменная оценка, выбор целевой терапии, непрерывная переоценка и деэскалация в направлении ориентированного на выздоровление лечения. Раннее лечение отдает приоритет вмешательствам, требующим своевременного вмешательства, включая антимикробную терапию, планирование контроля источника инфекции и начальную гемодинамическую стабилизацию. Последующие решения уточняются в соответствии с гемодинамическим фенотипом, состоянием перфузии тканей, иммунной траекторией и признаками эндотелиальной дисфункции или непереносимости жидкости. Временные окна являются приблизительными и должны быть адаптированы к клиническому развитию пациента. CRT, время капиллярного наполнения; LVOT-VTI, интеграл скорости-времени в выходном тракте левого желудочка; MAP, среднее артериальное давление; mHLA-DR, моноцитарный человеческий лейкоцитарный антиген-DR; PLR, пассивное поднятие ног; VExUS, оценка избытка венозной крови по данным ультразвукового исследования.

Эту концепцию не следует трактовать неверно. Прецизионная медицина не оправдывает отсрочку назначения противомикробных препаратов или мер по выявлению источника инфекции, отказ от инфузионной терапии у пациентов с явной гипоперфузией, реагирующих на инфузионную терапию, использование экспериментальных иммуномодуляторов в качестве стандартного метода лечения или использование биомаркеров вместо клинической оценки (6, 15, 20, 76, 77, 88–91). Это означает, что при ухудшении физиологических показателей дальнейшее повышение дозировки нецелесообразно, а при неясном механизме действия следует добавить целевой мониторинг.

10 Перспективные направления

В будущих исследованиях септического шока следует выйти за рамки набора участников по широкому спектру синдромов. Адаптивные платформенные исследования могут оценивать эффективность нескольких методов лечения, досрочно прекращать участие в исследовании неэффективных методов, включать новые терапевтические направления и корректировать рандомизацию по мере накопления данных (97, 98). Такой подход особенно актуален для методов лечения, эффективность которых зависит от времени, иммунного статуса, повреждения эндотелия, источника инфекции или дисфункции органов.

Прогностическое обогащение данных должно стать приоритетом. Вместо того чтобы включать всех пациентов с септическим шоком в одну группу для проведения одного и того же вмешательства, в исследованиях следует проводить стратификацию по биологически обоснованным маркерам реакции на лечение: моноцитарному HLA-DR для иммунопаралича, гипервоспалительным цитокинам или ферритину для противовоспалительных стратегий, эндотелиальным маркерам для оценки повреждения сосудов или непереносимости инфузионной терапии, ренину или родственным маркерам для рефрактерного вазодилататорного шока, а также интегрированным клиническим фенотипам для оценки эффективности инфузионной терапии и вазопрессоров (15, 60, 71, 76, 77).

Иммунное профилирование в режиме реального времени по-прежнему является серьезным препятствием для внедрения. Чтобы иммунотерапия повлияла на клиническую практику, анализы должны быть быстрыми, стандартизированными, доступными по цене, понятными и связанными с проверенными терапевтическими

методами. Большая доля пациентов с неуточненным диагнозом в исследовании ImmunoSep иллюстрирует ограничения, связанные с использованием только двух пороговых значений (77), в то время как недавняя работа по выработке консенсуса предполагает, что непрерывные показатели миелоидной и лимфоидной дисрегуляции могут более точно отражать перекрывающиеся иммунные состояния (30). Машинное обучение и мультиомиксные исследования могут улучшить определение эндотипа, но для практического применения этих методов потребуется их проспективная валидация, калибровка для разных групп населения и доказательства того, что лечение на основе результатов анализов улучшает результаты лечения с учетом интересов пациента (9, 10, 26, 27, 30, 71, 99).

Не менее важна реализация с учетом имеющихся ресурсов. Многие отделения интенсивной терапии не имеют доступа к современным иммунологическим анализам или методам визуализации микроциркуляторного русла. При оказании специализированной помощи в таких условиях следует уделять особое внимание высокоинформативным инструментам: повторной оценке перфузии, кинетике лактата, диурезу, водному балансу, основным лабораторным показателям, фокусированному ультразвуку, если он доступен, и дисциплинированному повторному выявлению источника инфекции. Прецизионная медицина должна сокращать, а не увеличивать разрыв между идеалами, изложенными в рекомендациях, и реальной практикой.

11 Заключение

Септический шок требует срочного, но не упрощенного лечения. Это динамический синдром, при котором пациенты с одним и тем же клиническим диагнозом могут различаться по гемодинамическому фенотипу, реакции на инфузионную терапию, переносимости инфузионной терапии, повреждению эндотелия, иммунному статусу, функции микроциркуляции и реакции на лечение. Точный подход к лечению не заменяет терапию, основанную на клинических рекомендациях, а дополняет ее за счет многократной физиологической интерпретации.

Инфузионную терапию следует корректировать в зависимости от реакции организма и переносимости. При терапии вазопрессорами следует ориентироваться не только на целевое среднее артериальное давление, но и на оценку перфузии тканей, механизма гипотензии, уровня катехоламинов и возможность постепенного отказа от вазопрессоров. Иммунное и эндотелиальное фенотипирование может помочь

объяснить гетерогенность и обогатить данные будущих исследований, но большинство иммуномодулирующих стратегий остаются экспериментальными, за исключением применения кортикостероидов при отдельных видах вазопрессор-зависимого шока. Практическое решение проблемы лечения септического шока заключается в сочетании срочного лечения с фенотипированием у постели больного, динамической переоценкой состояния и подбором терапии с учетом биологических факторов.

Список литературы

1. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. (2016) 315(8):775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289

2. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis And Septic Shock. *JAMA*. (2016) 315(8):762–774. doi: 10. 1001/jama.2016.0288

3. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019: results from a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. (2020) 24(1):239. doi: 10.1186/s13054-020-02950-2

4. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. (2019) 23(1):196. doi: 10.1186/s13054-019-2478-6

5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. (2016) 315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287

6. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, Møller MH, Alshamsi F, Azevedo LCP, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. *Crit Care Med*. (2026) 54(4):725–812. doi: 10.1097/CCM. 0000000000007075

7. PRISM Investigators; Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R. Early, goal-directed therapy for septic shock: a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med*. (2017) 376(23):2223–2234. doi: 10.1056/NEJMoa1701380

8. Shah FA, Talisa VB, Chang C-CH, Triantafyllou S, Tang L, Mayr FB, et al. Heterogeneity in the effect of early goal-directed therapy for septic shock: a secondary analysis of two multicenter international trials. *Crit Care Med*. (2025) 53(1):e4–e14. doi: 10.1097/CCM.0000000000006463

9. Antcliffe DB, Burrell A, Boyle AJ, Gordon AC, McAuley DF, Silversides J. Sepsis subphenotypes, theragnostics and personalized sepsis care. *Intensive Care Med*. (2025) 51(4):756–768. doi: 10.1007/s00134-025-07873-6

10. Chenoweth JG, Brandsma J, Striegel DA, Genzor P, Chiyka E, Blair PW, et al. Sepsis endotypes identified by host gene expression across global cohorts. *Communications Medicine*. (2024) 4(1):120. doi: 10.1038/s43856-024-00542-7

11. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. (2018) 44(9):1400–1426. doi: 10.1007/s00134-018-5175-z

12. National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network; Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA. Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. *N Engl J Med*. (2023) 388(6):499–510. doi: 10.1056/ NEJMoa2212663

13. Ahn C, Yu G, Shin TG, Cho Y, Park S, Suh GJ. Comparison of early and late norepinephrine administration in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. (2024) 166(6):1417–1430. doi: 10.1016/j.chest.2024.05.042

14. Bode C, Weis S, Sauer A, Wendel-Garcia P, David S. Targeting the host response in sepsis: current approaches and future evidence. *Critical Care*. (2023) 27(1):478. doi: 10.1186/s13054-023-04762-6

15. Slim MA, Van Mourik N, Bakkerus L, Fuller K, Acharya L, Giannidis T, et al. Towards personalized medicine: a scoping review of immunotherapy in sepsis. *Critical Care*. (2024) 28(1):183. doi: 10.1186/s13054-024-04964-6

16. Tita A, Isac S, Isac T, Martac C, Teodorescu G-D, Jipa L, et al. A multivariate phenotypical approach of sepsis and septic shock: a comprehensive narrative literature review. *Medicina (Kaunas)*. (2024) 60(11):1740. doi: 10.3390/ medicina60111740

17. Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido JN. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. (2014) 29(4):495–499. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.03.007

18. Castro R, Kattan E, Ferri G, Pairumani R, Valenzuela ED, Alegría L, et al. Effects of capillary refill time versus lactate-targeted fluid resuscitation on regional, microcirculatory and hypoxia-related perfusion parameters in septic shock: a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care*. (2020) 10(1):150. doi: 10.1186/ s13613-020-00767-4

19. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Critical Care*. (2014) 18(5):503. doi: 10.1186/s13054-014-0503-3

20. Nawijn F, Smeeing DPJ, Houwert RM, Leenen LPH, Hietbrink F. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta- analysis. *World J Emerg Surg*. (2020) 15(1):4. doi: 10.1186/s13017-019-0286-6

21. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandía F, Gómez-Herreras JI, Gomez-Sanchez E, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: a requisite tool for precision medicine. *J Infect*. (2016) 72(5):525–536. doi: 10.1016/j.jinf.2016.01.010

22. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Critical Care*. (2019) 23(1):16. doi: 10.1186/s13054-018- 2292-6

23. Murphy LS, Wickersham N, McNeil JB, Shaver CM, May AK, Bastarache JA, et al. Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared with pulmonary sepsis and associates with risk of acute respiratory distress syndrome and other organ dysfunction. *Ann Intensive Care*. (2017) 7(1):102. doi: 10.1186/s13613-017-0325-y

24. Soubihe Neto N, De Almeida MCV, Couto HO, Miranda CH. Biomarkers of endothelial glycocalyx damage are associated with microvascular dysfunction in resuscitated septic shock patients. *Microvasc Res*. (2024) 154:104683. doi: 10.1016/j. mvr.2024.104683

25. Daniyarova KR, Sarkulova ZN, Tamadon A, Tokshilykova AB, Sarkulov MN, Kalieva BM, et al. Glycocalyx and endothelial biomarkers as prognostic indicators in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *MicrobiologyOpen*. (2025) 14(6): e70155. doi: 10.1002/mbo3.70155

26. Scicluna BP, Van Vught LA, Zwinderman AH, Wiewel MA, Davenport EE, Burnham KL, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respiratory Medicine*. (2017) 5(10):816–826. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30294-1

27. van Amstel RBE, Kennedy JN, Scicluna BP, Bos LDJ, Peters-Sengers H, Butler JM, et al. Uncovering heterogeneity in sepsis: a comparative analysis of subphenotypes. *Intensive Care Med*. (2023) 49(11):1360–1369. doi: 10.1007/s00134-023-07239-w

28. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang C-CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. (2019) 321(20):2003–2017. doi: 10.1001/jama.2019. 5791

29. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. (2016) 4(4):259–271. doi: 10.1016/ S2213-2600(16)00046-1

30. Moore AR, Zheng H, Ganesan A, Hasin-Brumshtein Y, Maddali MV, Levitt JE, et al. A consensus immune dysregulation framework for sepsis and critical illnesses. *Nat Med*. (2025) 31:4084–4096. doi: 10.1038/s41591-025-03956-5

31. Self WH, Semler MW, Bellomo R, Brown SM, Deboisblanc BP, Exline MC, et al. Liberal versus restrictive intravenous fluid therapy for early septic shock: rationale for a randomized trial. *Ann Emerg Med*. (2018) 72(4):457–466. doi: 10.1016/j. annemergmed.2018.03.039

32. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid overload and mortality in adult critical care patients: a systematic review and meta- analysis of observational studies. *Crit Care Med*. (2020) 48(12):1862–1870. doi: 10. 1097/CCM.0000000000004617

33. Weigl W, Adamski J, Onichimowski D, Nowakowski P, Wagner B. Methods of assessing fluid responsiveness in septic shock patients: a narrative review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. (2022) 54(2):175–183. doi: 10.5114/ait.2022.115368

34. Cherpanath TGV, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeflang MM, Schultz MJ, et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med*. (2016) 44(5):981–991. doi: 10. 1097/CCM.0000000000001556

35. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, et al. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. (2017) 45(9):1538–1545. doi: 10.1097/CCM.0000000000002554

36. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, Exline MC, Forni LG, Holder AL, et al. Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: a randomized clinical trial. *Chest.* (2020) 158(4):1431–45. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.025

37. Wang J, Blake LM, Orozco N, Fiorini K, McChesney C, Slessarev M, et al. Dynamic measures of fluid responsiveness to guide resuscitation in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Explorations*. (2025) 7(9):e1303. doi: 10.1097/CCE.0000000000001303

38. Kattan E, Castro R, Miralles-Aguiar F, Hernández G, Rola P. The emerging concept of fluid tolerance: a position paper. *J Crit Care*. (2022) 71:154070. doi: 10. 1016/j.jcrc.2022.154070

39. Kattan E, Ospina-Tascón GA, Teboul J-L, Castro R, Cecconi M, Ferri G, et al. Systematic assessment of fluid responsiveness during early septic shock resuscitation: secondary analysis of the ANDROMEDA-SHOCK trial. *Crit Care*. (2020) 24(1):23. doi: 10.1186/s13054-020-2732-y

40. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, et al. Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. *N Engl J Med*. (2022) 386(26):2459–2470. doi: 10.1056/NEJMoa2202707

41. ARISE FLUIDS Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, ACEM Clinical Trials Network; Peake SL, Macdonald SPJ, et al. Vasopressors or fluids in early septic shock. *N Engl J Med*. (2026). doi: 10.1056/NEJMoa2516225

42. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, et al. Conservative fluid management or de-resuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. (2017) 43:155–170. doi: 10.1007/s00134-016-4573-3

43. Messmer AS, Dill T, Müller M, Pfortmueller CA. Active fluid de-resuscitation in critically ill patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. (2023) 109:89–96. doi: 10.1016/j.ejim.2023.01.009

44. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. (2018) 378(9):829–839. doi: 10.1056/NEJMoa1711584

45. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis: a secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. (2019) 200(12):1487–1495. doi: 10.1164/ rccm.201903-0557OC

46. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of intravenous fluid treatment with a balanced solution vs 0.9% saline solution on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial. *JAMA*. (2021) 326(9):818–829. doi: 10.1001/jama.2021.11684

47. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. (2014) 370(15):1412–1421. doi: 10.1056/NEJMoa1305727

48. Sakr Y, Nierhaus A, Schumacher U, Utzolino S, Jaschinski U, Petros S, et al. Albumin replacement therapy in septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open*. (2026) 9(2):e2559297. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025. 59297

49. Error in methods. *JAMA Netw Open*. (2026) 9(5):e2618973. doi: 10.1001/ jamanetworkopen.2026.18973

50. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. (2012) 367(2):124–134. doi: 10.1056/NEJMoa1204242

51. Garcia B, Zarbock A, Bellomo R, Legrand M. The alternative renin-angiotensin system in critically ill patients: pathophysiology and therapeutic implications. *Critical Care*. (2023) 27(1):453. doi: 10.1186/s13054-023-04739-5

52. Hariri G, Joffre J, Leblanc G, Bonsey M, Lavillegrand J-R, Urbina T, et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care*. (2019) 9(1):37. doi: 10.1186/s13613-019-0511-1

53. Fage N, Demiselle J, Seegers V, Merdji H, Grelon F, Mégarbane B, et al. Effects of mean arterial pressure target on mottling and arterial lactate normalization in patients with septic shock: a *post hoc* analysis of the SEPSISPAM randomized trial. *Ann Intensive Care*. (2022) 12(1):78. doi: 10.1186/s13613-022-01053-1

54. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. (2010) 362(9):779–789. doi: 10.1056/NEJMoa0907118

55. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER): a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. (2019) 199(9):1097–1105. doi: 10.1164/rccm.201806-1034OC

56. Shi R, Braïk R, Monnet X, Gu W-J, Ospina-Tascon G, Permpikul C, et al. Early norepinephrine for patients with septic shock: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Critical Care*. (2025) 29(1):182. doi: 10. 1186/s13054-025-05400-z

57. Coloretti I, Genovese A, Teixeira JP, Cherian A, Ferrer R, Landoni G, et al. Angiotensin II therapy in refractory septic shock: which patient can benefit most? A narrative review. *J Anesth Analg Crit Care*. (2024) 4(1):13. doi: 10.1186/s44158- 024-00150-w

58. Nagendran M, Russell JA, Walley KR, Brett SJ, Perkins GD, Hajjar L, et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. (2019) 45(6):844–855. doi: 10. 1007/s00134-019-05620-2

59. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA*. (2016) 316(5):509–518. doi: 10.1001/jama.2016.10485

60. Bellomo R, Forni LG, Busse LW, McCurdy MT, Ham KR, Boldt DW, et al. Renin and survival in patients given angiotensin II for catecholamine-resistant vasodilatory shock: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. (2020) 202:1253–1261. doi: 10.1164/ rccm.201911-2172OC

61. Teixeira JP, Perez Ingles D, Barton JB, Dean JT, Garcia P, Kunkel SJ, et al. The scientific rationale and study protocol for the DPP3, angiotensin II, and renin kinetics in sepsis randomized controlled trial. *Trials*. (2024) 25(1):182. doi: 10. 1186/s13063-024-07995-0

62. Kotani Y, Belletti A, D'Amico F, Bonaccorso A, Wieruszewski PM, Fujii T, et al. Non-adrenergic vasopressors for vasodilatory shock or perioperative vasoplegia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*. (2024) 28:439. doi: 10. 1186/s13054-024-05212-7

63. Kotani Y, Chappell M, Landoni G, Zarbock A, Bellomo R, Khanna AK. Renin in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. (2024) 14(1):79. doi: 10.1186/s13613-024- 01304-3

64. Jeyaraju M, McCurdy MT, Levine AR, Devarajan P, Mazzeffi MA, Mullins KE, et al. Renin kinetics are superior to lactate kinetics for predicting in-hospital mortality in hypotensive critically ill patients. *Crit Care Med*. (2022) 50(1):50–60. doi: 10.1097/CCM.0000000000005143

65. Lee GT, Ko BS, Kim DS, Kim M, Park JE, Hwang SY, et al. Diagnostic accuracy of plasma renin concentration and renin activity in predicting mortality and kidney outcomes in patients with septic shock and hypoperfusion or hypotension: a multicenter, prospective, observational study. *Ann Lab Med*. (2024) 44(6):497–506. doi: 10.3343/alm.2023.0425

66. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. (2014) 370(17):1583–1593. doi: 10.1056/NEJMoa1312173

67. Endo A, Yamakawa K, Tagami T, Umemura Y, Wada T, Yamamoto R, et al. Efficacy of targeting high mean arterial pressure for older patients with septic shock: the OPTPRESS randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. (2025) 51(5):883–892. doi: 10.1007/s00134-025-07910-4

68. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status versus serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA*. (2019) 321(7):654–664. doi: 10.1001/jama.2019.0071

69. Wu Z, Zhang S, Xu J, Xie J, Huang L, Huang Y, et al. Norepinephrine vs vasopressin: which vasopressor should be discontinued first in septic shock? A meta-analysis. *Shock*. (2020) 53(1):50–57. doi: 10.1097/SHK.0000000000001345

70. Hammond DA, Sacha GL, Bissell BD, Musallam N, Altshuler D, Flannery AH, et al. Effects of norepinephrine and vasopressin discontinuation order in the recovery phase of septic shock: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Pharmacotherapy*. (2019) 39(5):544–552. doi: 10.1002/phar.2265

71. Baghela A, Pena OM, Lee AH, Baquir B, Falsafi R, An A, et al. Predicting sepsis severity at first clinical presentation: the role of endotypes and mechanistic signatures. *EBioMedicine*. (2022) 75:103776. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103776

72. Valsamaki A, Vazgiourakis V, Mantzarlis K, Manoulakas E, Makris D. Immune dysregulation in sepsis: a narrative review for clinicians. *Biomedicines*. (2025) 13(10):2386. doi: 10.3390/biomedicines13102386

73. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. (2013) 13(12):862–874. doi: 10.1038/nri3552

74. Antcliffe DB, Burnham KL, Al-Beidh F, Santhakumaran S, Brett SJ, Hinds CJ, et al. Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids: from the VANISH randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. (2019) 199(8):980–986. doi: 10.1164/rccm.201807-1419OC

75. Antcliffe DB, Burnham KL, Al-Beidh F. Erratum: transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids: from the VANISH randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. (2022) 206(12):1572. doi: 10.1164/rccm.v206erratum10

76. Leventogiannis K, Kyriazopoulou E, Antonakos N, Kotsaki A, Tsangaris I, Markopoulou D, et al. Toward personalized immunotherapy in sepsis: the PROVIDE randomized clinical trial. *Cell Rep. Med.* (2022) 3(11):100817. doi: 10. 1016/j.xcrm.2022.100817

77. Giamarellos-Bourboulis EJ, Kotsaki A, Kotsamidi I, Efthymiou A, Koutsoukou V, Ehler J, et al. Precision immunotherapy to improve sepsis outcomes: the ImmunoSep randomized clinical trial. *JAMA*. (2026) 335(9):775–786. doi: 10.1001/jama.2025. 24175

78. McMullan RR, McAuley DF, O'Kane CM, Silversides JA. Vascular leak in sepsis: physiological basis and potential therapeutic advances. *Crit Care*. (2024) 28:97. doi: 10.1186/s13054-024-04875-6

79. Kümpers P, Gueler F, David S, Van Slyke P, Dumont DJ, Park J-K, et al. The synthetic Tie2 agonist peptide vasculotide protects against vascular leakage and reduces mortality in murine abdominal sepsis. *Crit Care*. (2011) 15(5):R261. doi: 10.1186/cc10523

80. Han S, Lee S-J, Kim KE, Lee HS, Oh N, Park I, et al. Amelioration of sepsis by TIE2 activation-induced vascular protection. *Sci Transl Med*. (2016) 8(335):335ra55. doi: 10.1126/scitranslmed.aad9260

81. Laterre P-F, Pickkers P, Marx G, Wittebole X, Meziani F, Dugernier T, et al. Safety and tolerability of non-neutralizing adrenomedullin antibody adrecizumab (HAM8101) in septic shock patients: the AdrenOSS-2 phase 2a biomarker-guided trial. *Intensive Care Med*. (2021) 47(11):1284–1294. doi: 10.1007/s00134-021-06537-5

82. De Oliveira JGCG, Miranda CH. Doxycycline protects against sepsis-induced endothelial glycocalyx shedding. *Sci Rep*. (2024) 14:10477. doi: 10.1038/s41598-024- 60919-5

83. Schlosser K, Wang J-P, Dos Santos C, Walley KR, Marshall J, Fergusson DA, et al. Effects of mesenchymal stem cell treatment on systemic cytokine levels in a phase 1 dose-escalation safety trial of septic shock patients. *Crit Care Med*. (2019) 47(7):918–925. doi: 10.1097/CCM.0000000000003657

84. Vincent J-L, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou J-B, Kirov MY, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: the SCARLET randomized clinical trial. *JAMA*. (2019) 321(20):1993–2002. doi: 10.1001/jama.2019.5358

85. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. (2018) 378:797–808. doi: 10.1056/NEJMoa1705835

86. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. (2018) 378:809–818. doi: 10.1056/NEJMoa1705716

87. Pitre T, Drover K, Chaudhuri D, Zeraaktkar D, Menon K, Gershengorn HB, et al. Corticosteroids in sepsis and septic shock: a systematic review, pairwise, and dose- response meta-analysis. *Crit Care Explor*. (2024) 6(1):e1000. doi: 10.1097/CCE. 0000000000001000

88. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. (2016) 44(2):275–281. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402

89. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. (2009) 180(7):640–648. doi: 10.1164/rccm.200903- 0363OC

90. Döcke W-D, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-*γ* treatment. *Nat Med*. (1997) 3(6):678–681. doi: 10.1038/nm0697-678

91. Francois B, Jeannet R, Daix T, Walton AH, Shotwell MS, Unsinger J, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI Insight*. (2018) 3(5):e98960. doi: 10.1172/jci.insight.98960

92. Goulas K, Müller M, Exadaktylos AK. Assessing monoclonal and polyclonal antibodies in sepsis and septic shock: a systematic review of efficacy and safety. *Int J Mol Sci*. (2025) 26(18):8859. doi: 10.3390/ijms26188859

93. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. (2010) 303(8):739–746. doi: 10.1001/ jama.2010.158

94. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. (2004) 32(8):1637–1642. doi: 10.1097/01.CCM. 0000132904.35713.A7

95. Lanspa MJ, Gutsche AR, Wilson EL, Olsen TD, Hirshberg EL, Knox DB, et al. Application of a simplified definition of diastolic function in severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. (2016) 20(1):243. doi: 10.1186/s13054-016-1421-3

96. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying systemic congestion with point-of-care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J*. (2020) 12(1):16. doi: 10.1186/s13089-020-00163-w

97. Berry SM, Connor JT, Lewis RJ. The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments. *JAMA*. (2015) 313(16):1619–1620. doi: 10.1001/ jama.2015.2316

98. Angus DC, Berry S, Lewis RJ, Al-Beidh F, Arabi Y, Van Bentum-Puijk W, et al. The REMAP-CAP randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia study: rationale and design. *Ann Am Thorac Soc*. (2020) 17(7):879–891. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-192SD



99. Atreya MR, Huang M, Moore AR, Zheng H, Hasin-Brumshtein Y, Fitzgerald JC, et al. Identification and transcriptomic assessment of latent profile pediatric septic shock phenotypes. *Crit Care*. (2024) 28(1):246. doi: 10.1186/s13054-024- 05020-z