

**ПОДБОР СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ АМИНОКИСЛОТ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ,
ОСЛОЖНЕННЫМ ПОЧЕЧНОЙ И ПЕЧЕНОЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

*Муралимова Р.С., Ибрагимов Н.К.,
Джалилов У.А., Рамазанова З.Ф.
Ташкентская Медицинская Академия*

Резюме: До настоящего времени сепсис является актуальной проблемой современной медицины как в Республике Узбекистан, так и во всем мире, что обусловлено его высокой частотой встречаемости при сохраняющейся высокой летальности. Одной из важнейших патофизиологических составляющих сепсиса, наряду с выраженной системной воспалительной реакцией организма, является и длительно существующая системная метаболическая дисфункция, проявляющаяся, прежде всего, синдромом гиперметаболизма-гиперкатаболизма и быстро нарастающей трофологической недостаточностью. Именно, в связи с этим, своевременно назначенная оптимальная нутритивно-метаболическая терапия является одним из приоритетных методов интенсивного лечения данной категории больных, что позволяет минимизировать сроки и последствия синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма и повышает эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Ключевые понятия: Сепсис, парентеральное питание, полиорганная недостаточность, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, SOFA, SAPS, специализированные аминокислоты.

Ежегодно в европейских странах организация ESPEN - European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (Европейское общество специалистов в области парентерального и энтерального питания) проводит скрининговые исследования «Nutrition Day», основной задачей которых является изучение проблематики проведения адекватной и своевременной нутриционной поддержки (НП) пациентов.

«Раннее начало и адекватное энтеральное питание необходимо применять у септических больных после гемодинамической стабилизации. При наличии противопоказаний к энтеральному питанию следует заменить адекватным парентеральным питанием с учетом нарастающей энергопотребности пациентов с сепсисом (сильная рекомендация)...»¹.

В связи с этим, интенсивная терапия больных с сепсисом осложненным почечной и печеночной недостаточностью, является одной из наиболее сложных

и актуальных проблем современной клинической реаниматологии. и актуальных проблем современной клинической реаниматологии.

Ц

е

л

ь Характеристика больных с сепсисом

Настоящая работа основана на анализе результатов лечения 40 пациентов, прошедших этап интенсивного лечения хирургического сепсиса, который развился на фоне перитонита, панкреонекроза и эндометриоза, в отделении хирургической реанимации №1 и №2 (база кафедры анестезиологии и реаниматологии) многопрофильной клиники Ташкентской Медицинской Академии, за период с сентября 2021 по сентябрь 2023 г.

д Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1. Преобладали пациенты в возрасте 30-39 лет (27,5%), чаще встречались лица мужского пола. Отмечалась разница в возрасте по отношению к полу, так у женщин преобладал возраст от 20-29 лет (31,25%), тогда как у мужчин 30-39 лет(33,3%).

и Таблица 1 Возрастной состав пациентов с хирургическим сепсисом.

Возраст (лет)	Количество больных, %		
	Мужчины п=24	Женщины п=16	Общее количество п=40
20-29	3(12,5%)	5 (31,25%)	8 (20,0 %)
30-39	8 (33,3%)	3 (18,75%)	11 (27,5 %)
40-49	5 (20,8%)	2 (12,5%)	7 (17,5 %)
50-59	5 (20,8%)	3 (18,75%)	8 (20,0 %)
60-69	2 (8,3%)	2 (12,5 %)	4 (10,0 %)
70-79	0 (0%)	1 (6,25%)	1 (2,5 %)
80-89	1 (4,1%)	0 (0%)	1 (2,5 %)

Критерием включения в исследование являлось сочетание клинико-лабораторных признаков тяжелого хирургического сепсиса осложненного почечной и/или печеночной недостаточностью и отсутствие противопоказаний для проведения парентерального питания. Исключались пациенты, находящиеся в агональном, шоковом состояниях, с неоперабельными злокачественными новообразованиями, декомпенсированной сердечной недостаточностью,

коагулопатическими кровотечениями, непереносимостью компонентов парентерально-энтерального питания, внебольничными инфекциями (такими как туберкулез и синдром приобретенного иммунодефицита), а также возраст младше 18 и старше 90 лет. Также из исследования исключались больные у которых длительность искусственного лечебного питания (парентерального, смешанного) не превышало 7 дней.

Развитие сепсиса у больных диагностировали согласно критериям АССР/SCCM (1992), РАСХИ (2004), которые включают наличие очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа (гипер- или гипотермия, тахикардия > 90 /минуту, одышка, лейкоцитоз $> 12 \times 10^9$ /мл с палочкоядерным сдвигом $> 10\%$ или лейкопения $< 4 \times 10^9$ /мл). Сепсис, согласно утвержденной концепции, констатировался при наличии сочетания признаков сепсиса с органной дисфункцией, гипотензией и нарушениями тканевой перфузии.

I – группу (исследуемую) составили 20 больных с сепсисом различной этиологии, осложненным почечной и/или печеночной недостаточностью, в возрасте от 25 до 78 лет, составив среднем $34,2 \pm 3,0$ лет. Мужчин – 11 (55%) и женщин – 9 (45%). На фоне лечения в объёме, предусмотренном рекомендациями Surviving Sepsis Campaign 2021, этим больным проводилось полное или смешанное парентеральное питание с замещением обычных растворов аминокислот на специализированные. В зависимости от того какая недостаточность превалировала у больного – почечная или печеночная, ему подбирались аминокислоты либо типа «Нефро», либо типа «Гепа».

II – группу (сравнительную относительно I группы) составили 20 пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, осложненным почечной и/или печеночной недостаточностью, которые также получали терапию предусмотренном рекомендациями Surviving Sepsis Campaign 2021, но в отличие от I группы они получали полное или смешанное парентеральное питание с использованием трехкомпонентных смесей с использованием обычного раствора аминокислот.

Результаты:

Клинико-биохимические показатели у этих больных указывали на гемоконцентрацию, умеренную гиперкалиемию, билирубинемия, некоторое повышение уровня азотистых шлаков, на расстройство ВЭБ и склонность к гиперкоагуляции, подтверждая тяжесть состояния больных.

Уровень гемоглобина имел разброс значений от 80 до 124 г/л. (табл. 2). Причем, у 40% больных, несмотря на интраоперационную кровопотерю, (в среднем $550,2 \pm 80,2$ мл), он оставался в норме или превышал ее (у 22,2%

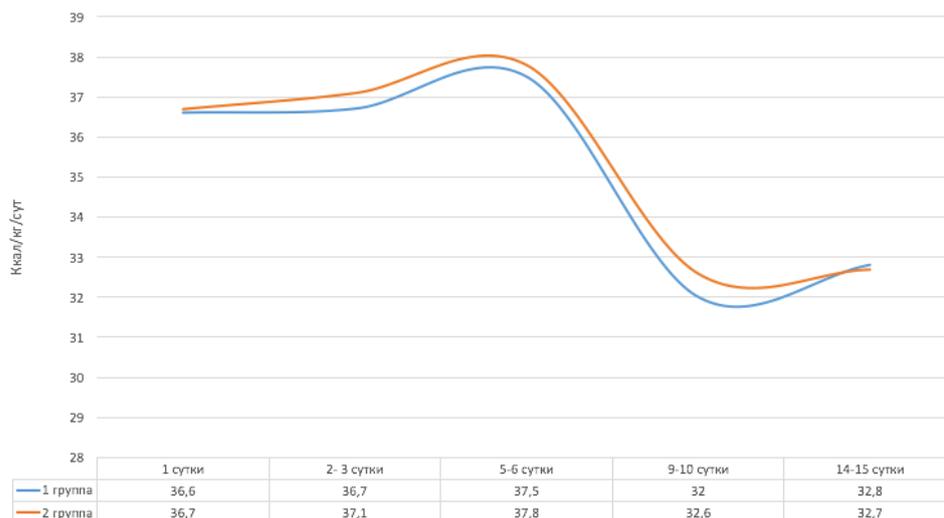
больных), что являлось следствием гемоконцентрации. Отмечен и дефицит внеклеточной жидкости.

Таблица 2. Клинико - биохимические показатели крови в первый день после операции (n=40) M±m

Показатель	Единицы	Норма	Результаты
Эритроциты	$10^{12}/л$	4,0 – 5,0	3,9±0,3
Гемоглобин	г/л	130 – 160	113,4±4,1
Гематокрит	%	40 – 48	52,0±1,2
Лейкоциты	$10^9/л$	4.0 – 9,0	15,4±1,4
СОЭ	мм/час	2 – 15	37,4±2,2
Сахар крови	ммоль/л	3,9 – 5,0	7,3±0,4
Фибриноген	г/л	2–4	5,4±0,1
Мочевина	мкмоль/л	2,5 – 8,3	9,7±0,4
Креатинин	мкмоль/л	44 – 110	140,1±6,3
Билирубин	мкмоль/л	8,5 – 20,5	29,4±1,7
АСТ	мкмоль/мл	0,1 – 0,45	305,6±16,3
АЛТ	мкмоль/мл	0,1 – 0,68	250,1±13,6
ЛИИ	ед	0,3 – 1,5	5,71±0,36
Общий белок	г/л	70 – 90	58,1±3,5
А/Г коэффициент		1,5	1,31±0,03

Изучение основных показателей метаболизма у пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью показало наличие выраженного гиперметаболического гиперкатаболизма, проявлявшегося прежде всего увеличением энергопотребности организма. Действительный расход энергии, определенный расчетным способом, составил в основной группе исходно 2612,00±98,27 Ккал/сутки, в сравнительной группе 2598,5±113,19 Ккал/сутки. Тенденция к снижению данного показателя в группе, получающей парентеральное питание с использованием специализированных аминокислот, наметилась с 5 суток интенсивной терапии, и лишь к 14 суткам начала прослеживаться в группе сравнения (рисунок 1).

Рис 1 График динамики энергопотребности у 1 и 2 групп.



Однако следует отметить, что в 50% случаев количество усвоенных пациентами суточных килокалорий отличалось от расчетных показателей ($\pm 500-700$ Ккал). Полученные расчетные данные позволяли объективизировать энергопотребность пациентов путем оценки вклада в нее нескольких составляющих: фактора повреждения, физической активности больных, температурной реакции и наличия дефицита или избытка массы тела.

Сочетание парентерального и энтерального питания с внутривенной инфузией специализированных аминокислот способствует изменению метаболического ответа организма на стресс. Это выражается в антикатаболическом эффекте, нормализации функции печени, показателей белкового и углеводного обмена.

Исходно тяжесть состояния пациентов оценивалась в среднем по шкале SAPS < 15 баллов, по системе SOFA выявлен переход полиорганной дисфункции в недостаточность у пациентов обеих групп.

Рис. 2 Динамика баллов по Шкале АРАСНЕ II

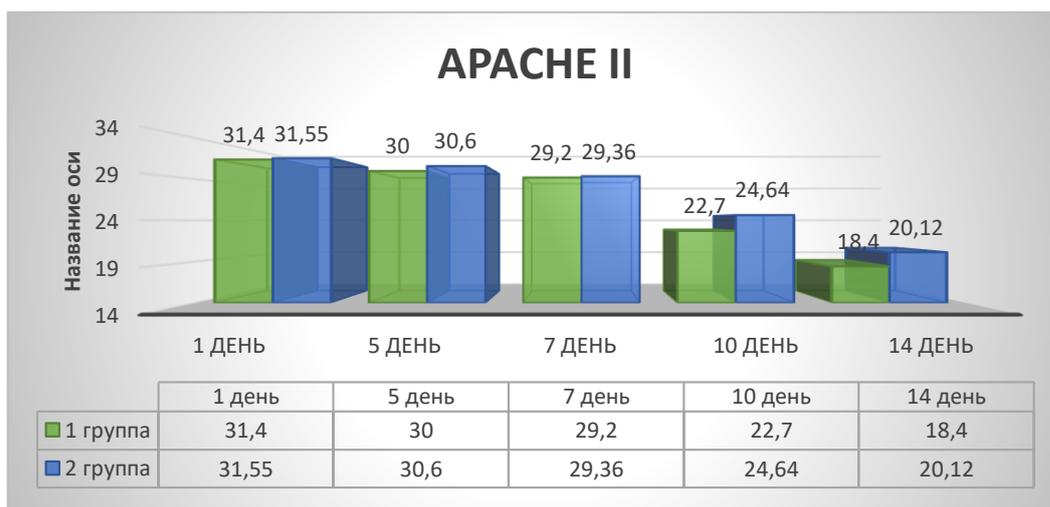


Рис.3. Динамика баллов по Шкале SOFA

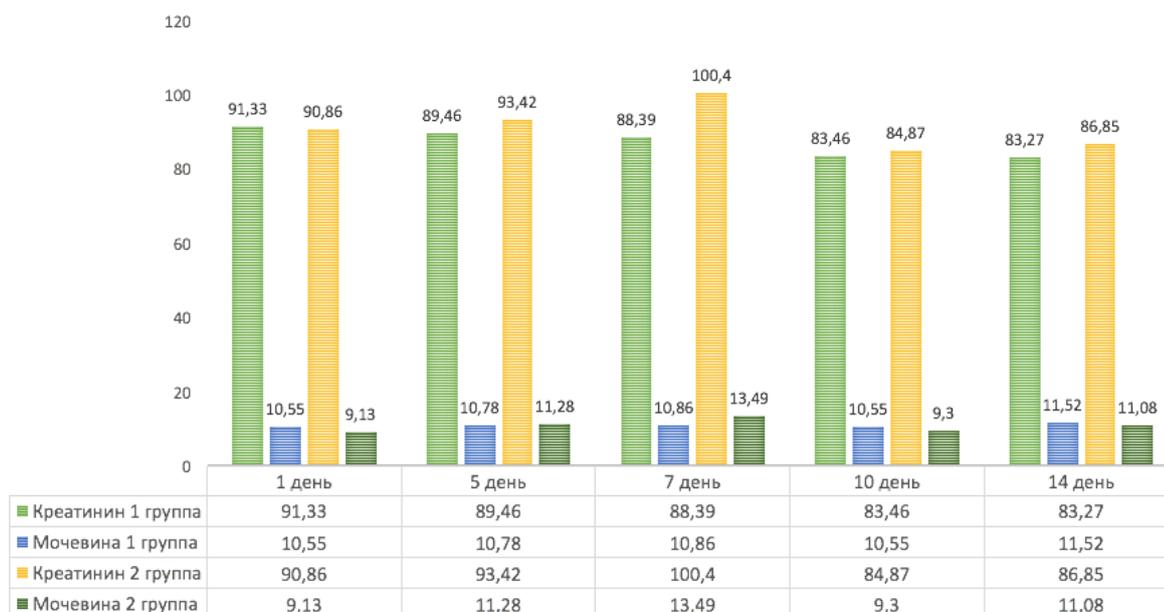


Исходно 50% пациентов из каждой группы имели тяжесть состояния по шкалам АРАСНЕ II до 30 баллов и SOFA до 8 баллов. Тенденция к снижению количества больных данной категории наиболее четко определилась в группе, получавшей специализированные аминокислоты. К 14 суткам количество наиболее тяжелых пациентов снизилось до 18% и 22% в 1 и 2 группах соответственно.

На рис 4 представлены лабораторные показатели, отражавшие почечную функцию. Средние уровни креатинина в обеих группах не выходили за границы нормы. Впрочем, и средние значения мочевины отражали лишь незначительное повышение на 5, 7 и 14 сутки в обеих группах. В связи с чем, мы нашу исследуемую группу, для чистоты исследования, разделили на подгруппы. Подгруппа 1 А и подгруппа 1 Б.

В подгруппу 1Б вошли 8 пациентов у которых биохимические показатели крови свидетельствовали о развитии почечной недостаточности. Главным отличием являлось то, что 1Б подгруппа получала помимо комплексного лечения и специализированные аминокислоты, адаптированные для больных, у которых диагностировалась почечная недостаточность, не требующая заместительной терапии.

Рисунок 4. Динамика показателей функции почек у пациентов 1 и 2 групп (M±m)



Проанализировав количество пациентов, у которых уровень креатинина и мочевины превышал верхнюю границу нормы, удалось конкретизировать различия между группами по состоянию почечной функции. Так была выделена 1 Б – группа, куда вошли 8 (40 %) пациентов с выраженными признаками почечной недостаточности. И в 35% (n = 7) случаев из 2* группы имелся повышенный уровень креатинина сыворотки крови (> 120 мкмоль/л для мужчин и > 105 мкмоль/л для женщин) рис 5.

Рис 5. Показатели креатинина и мочевины в 1Б подгруппе и 2* группе.



Уровень мочевины крови отражал не только состояние азотовыделительной функции почек, но и степень выраженности белкового катаболизма, синтетическую функцию печени и т.д.

Кроме того, в связи со снижением белка и активацией метаболизма в печени у больных с почечной недостаточностью увеличилось содержание калия и фосфора в плазме. Эти показатели также являлись индикаторами для контроля за почечной недостаточностью. И рисунки 6 и 7 наглядно демонстрируют динамику содержания фосфора и калия в сыворотке наших исследуемых больных. В связи с тем, что в 1 Б подгруппу вошли отобранные больные с выраженной почечной недостаточностью, а во второй сравнительной группе исследовались все больные со средними значениями в первый день исследования показатели в 1Б подгруппе были выше, чем во второй. Но тенденция к улучшению была отмечена уже с 7 суток.



Рис 6 Содержание фосфора в плазме



Рис 7 Содержание калия в плазме

Кроме того, мы конкретизировали различия между группами по состоянию печеночной функции. Для более четкого представления о влиянии специализированных аминокислот на больных с сепсисом, осложненным печеночной недостаточностью нами были выделены из первой группы 12 пациентов, у которых превалировала печёночная недостаточность и сформировали 1А подгруппу.

В подгруппу 1А вошли 12 пациентов у которых биохимические показатели крови свидетельствовали о развитии печеночной недостаточности. Главным отличием являлось то, что 1А подгруппа получала помимо комплексного лечения и специализированные аминокислоты, адаптированные для больных, у которых диагностировалась печеночная недостаточность.

С первого дня мы проводили тесты с больными на выявление печеночной энцефалопатии. Это тест связи чисел (ТСЧ) и тест линий (лабиринт) (ТЛ). На

рисунках 8 и 9, соответственно, продемонстрирована динамика развития печеночной недостаточности.

Оба теста демонстрируют нам усиление печеночной энцефалопатии до 2 стадии в обеих группах в течении 5 дней, затем идет уменьшение признаков печеночной энцефалопатии до 1 стадии. Хотя в 1А подгруппу были отобраны пациенты с выраженной печёночной недостаточностью, показатели стабилизировались более интенсивно, нежели во второй подгруппе. Это свидетельствует о более лучшем купировании эндогенной интоксикации в 1А подгруппе по сравнению со второй группой.

Рис 8 Динамика показателей теста связи чисел по исследуемым дням.

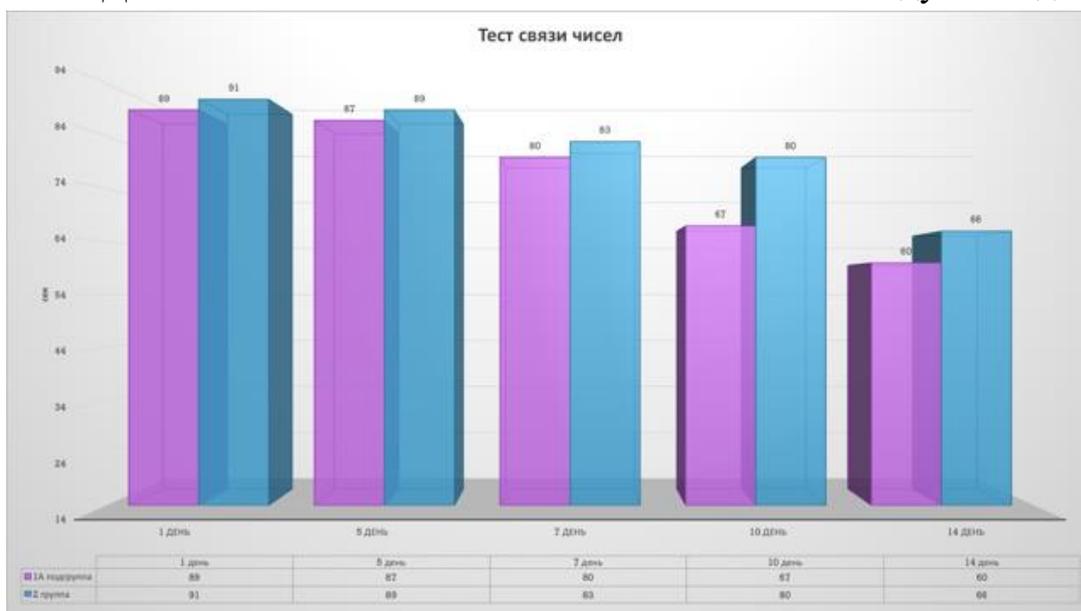
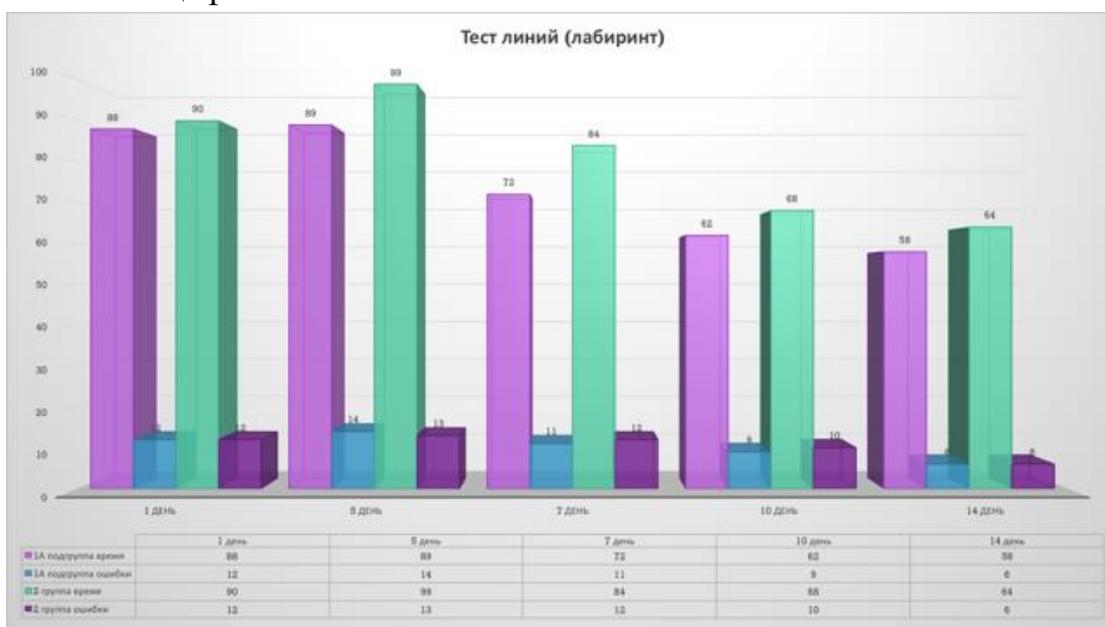
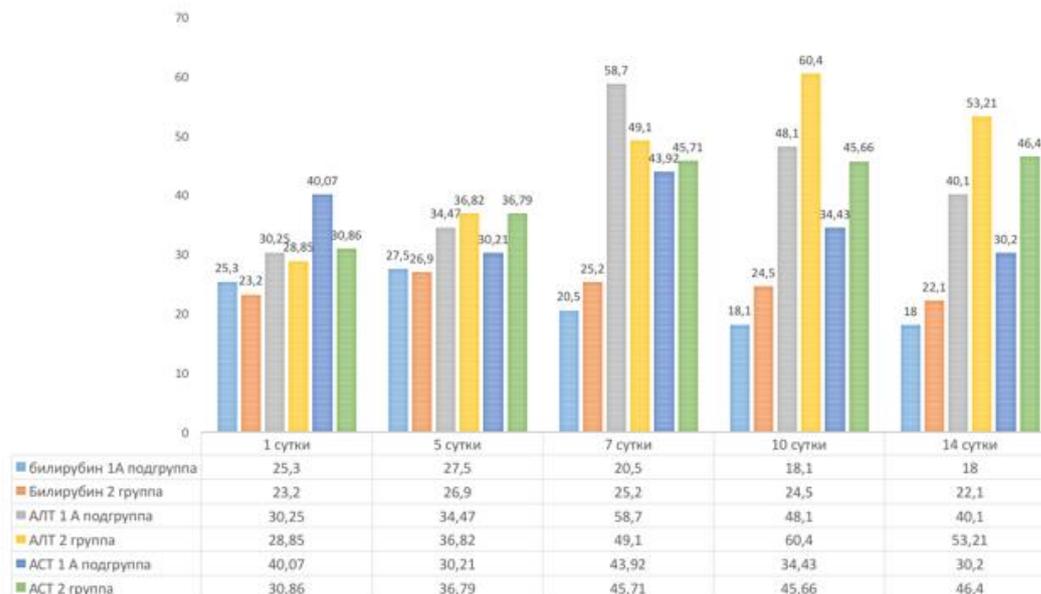


Рис 9 Динамика показателей теста линий (лабиринт) для диагностики печеночной энцефалопатии.



На рис 10 представлены лабораторные показатели, отражавшие печеночную дисфункцию. Средние уровни билирубина, АЛТ и АСТ в обеих группах были выше нормы.

Рис 10. Динамика показателей функции печени у пациентов 1А подгруппы и 2 группы (M±m)



Приведенные данные наглядно свидетельствуют о том, что уже к концу седьмых суток билирубин у больных 1А подгруппы, составив $20,5 \pm 0,3$ мкмоль/л. ($p < 0,05$) было на $4,7 \pm 0,2$ мкмоль/л ниже таковых значений больных 2-группы.

Хотя в первые 7 дней у 1А подгруппы показатели АЛТ и АСТ были высокими ($58,7 \pm 0,2$ ед/л и $43,92 \pm 0,2$ ед/л соответственно) и нарастали, тогда как во 2 группе эти показатели не выходили за пределы нормы, то уже к концу седьмых суток картина полностью поменялась. Так на 14 день АЛТ и АСТ у 1А подгруппы нормализовались, составив $40,1 \pm 0,2$ ед/л и $30,2 \pm 0,3$ ед/л соответственно, и это статистически значимо ($p^* < 0,05$) ниже АЛТ и АСТ пациентов 2-группы ($52,23 \pm 0,40$ ед/л и $46,4 \pm 0,2$ ед/л соответственно).

Статистически достоверного снижения тяжести состояния по обеим шкалам к 14 суткам не получено, выявлена положительная тенденция в обеих группах.

На фоне внутривенного введения специализированных аминокислот (Акумин гепа, Гепавил) в основной группе отмечена более быстрая нормализация моторно-эвакуаторной и всасывающей функций ЖКТ, что позволило уменьшить объем энтерального питания до 500-700 мл на 1 сутки раньше, чем в сравнительной группе. Средние сроки включения энтерального питания в комплексную интенсивную терапию в 1 и 2 группе составили соответственно $3,75 \pm 0,68$ и $4,53 \pm 0,85$ суток.

Несмотря на отсутствие в оценочных шкалах степени органной недостаточности и общей тяжести состояния параметров, характеризующих степень дисфункции желудочно-кишечного тракта, доказанным фактом является то, что в формировании полиорганной недостаточности имеет немаловажное значение.

На фоне дополнительного внутривенного введения специализированных аминокислот (Акумин гепа, Гепавил) отмечено более быстрое восстановление не только моторно-эвакуаторной, но и переваривающей, всасывающей функций желудочно-кишечного тракта, тем самым создаются предпосылки к разрешению полиорганной недостаточности.

Показатели летальности в основной группе были чуть ниже, чем в группе сравнения (21,7%; 22,7%). Средний койко-день также не имел статистически значимых отличий, составил $31,12 \pm 5,46$ и $29 \pm 5,09$ суток в основной и сравнительной группах соответственно.

Несмотря на это, более высокие показатели 28-дневной выживаемости в группе, получающей специализированных аминокислот (Акумин гепа, Гепавил) (95,65%; 90,9%), а также более редкое развитие нозокомиальной пневмонии (43,48%; 45,45%), желудочно-кишечных кровотечений (8,7%; 13,6%), пролежней (21,7%; 27,3%) и вышеперечисленные положительные влияния на выраженность метаболических сдвигов позволяют рекомендовать включение специализированных аминокислот (Акумин гепа, Гепавил) в программу плановой терапии сепсиса.

Выводы:

Метаболические нарушения при развитии сепсиса способствуют быстрому прогрессированию белково-энергетической недостаточности, которая по клинико-биохимическим параметрам соответствует II-III степени тяжести. Терапия с использованием специализированных аминокислот (Акумин гепа, Гепавил) наиболее эффективно снижает выраженность гиперметаболизма-гиперкатаболизма.

Включение специализированных аминокислот (Акумин гепа, Гепавил) в программу метаболической терапии пациентов с сепсисом приводит к нормализации показателей белкового и углеводного обмена, функции печени. На фоне применения специализированных аминокислот (Акумин гепа, Гепавил) достоверно возрастает уровень общего белка (на 19,4%), альбумина (на 23,13%) к 7 суткам, протромбинового индекса (на 14,4% к 14 суткам), вдвое снижается частота стрессорной гипергликемии.

Введение специализированных аминокислот (Акумин гепа, Гепавил) в составе комбинированного питания приводит к достоверному изменению показателей, отражающих активность воспаления: снижению уровня

палочкоядерных лейкоцитов и фибриногена, возрастанию уровня сывороточного железа к 14 суткам лечения.

Усовершенствованный алгоритм терапии при сепсисе позволяет определить тактику в зависимости от степени тяжести синдрома кишечной недостаточности. При II-III стадии синдрома кишечной недостаточности включение в состав парентерального питания в сочетании с минимальным энтеральным питанием - наиболее оптимальный способ нормализации функции желудочно-кишечного тракта.

Используемая литература:

1. Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Газиев З.Т. «Сепсис- современный взгляд на проблему». 2020.
2. Аваков В. Е. и др. Интенсивная терапия больных с синдромом эндогенной интоксикации, вызванной гнойно-септической инфекцией //International Trends in Science and Technology. – С. 42.
3. Лейдерман И. Н., Ярощевский А. И., Кокарев Е. А., Мазурок В. А. Парентеральное питание: Вопросы и ответы: Руководство для врачей.—СПб.: Онли-Пресс, 2016. — 192 с.
4. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Крылов К.Ю., Мазурок В.А., Ярощевский А.И. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Анестезиология и реаниматология. 2022;5:6–17.
5. Луфт В.М., Шляпников С.А., Демко А.Е., Лапицкий А.В. и др. Особенности энергетического и белкового обеспечения больных при сепсисе: ретроспективное наблюдательное исследование 2022; 4:101–110.
6. Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса. Архив патологии. 2016;78(6):3-8.^[1]_[SEP]
7. Avakov V. E. et al. Serum protease inhibitor-Ulinastatin in the complex therapy of severe acute pancreatitis complicated by sepsis //Eurasian Research Bulletin. – 2022. – Т. 15. – С. 140-148.
8. Буткевич А.Ц., Чадаев А.П., Лапин А.Ю., Свиридов С.В. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза. / Монография. - Москва. - «Граница». - 2007.-390 с.
9. Deutz N.E.P., Mays J.A. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition. // Clinical Nutrition. - 2009. - Vol. 28. - 479 p.

10. Kreyman KG, Berger MM, Deutz DE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210e23.
11. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009;33:246e51.
12. Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, Van Gossum A. Standard operating procedures for the ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin Nutr* 2015;34:1043e51.
13. Singer P, Weinberger H, Tadmor B. Which nutrition regimen for the co-morbid complex intensive care unit patient? *World Rev Nutr Diet* 2013;105:169e74.
14. Wischmeyer PE. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit Care* 2017;21(Suppl. 3):316.
15. Bendavid I, Singer P, Theilla M, Themessl-Huber M, Sulz I, Mouhiedienne M, et al. NutritionDay ICU: a 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr* 2017;36:1122e9.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National institute for Health and Clinical Excellence; November 2012. www.nice.org.uk.
17. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MA, Singer P. Diagnostic criteria for malnutrition — An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition*. 2015;34(3):335-340.
18. Cederholm T, Jensen GL, Correia I, Gonzales MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. The GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition- a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1-9.
19. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38(1):1-9. [SEP]
20. Choi EY, Park DA, Park J. Calorie intake of enteral nutrition and clinical outcomes in acutely critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Parenter Enteral Nutr* 2015;39:291-300. [SEP]
21. Engelheart S, Berte_us Forslund H, Brummer R, Ljungqvist O. Dehydration and loss of appetite: key nutrition features in older people receiving home health care. *Nutrition* 2021;91-92. [SEP]
22. Engelheart S, Brummer R. Assessment of nutritional status in the elderly: a proposed function-driven model. *Food Nutr Res* 2018;62. [SEP]

23. Engelheart S, Brummer RJ, Berte_us Forslund H. Meal patterns in relation to energy and protein intake in older adults in home health care. Clin Nutr ESPEN 2020;35(February):180e7. [1] [SEP]

24. Eshesen T.G., Wetterslev M., Perner A Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness // Intensive Care Med. — 2016. — Vol. 42, issue 3. — P. 324-332.

25. Espina,S.;Gonzalez-Irazabal,. et al. Amino Acid Profile in Malnourished Patients with Liver Cirrhosis and Its Modification with Oral Nutritional Supplements: Implications on Minimal Hepatic Encephalopathy. Nutrients 2021, 13, 3764.

26. Evans DC, Forbes R, Jones C, Cotterman R, Njoku C, Thongrong, et al. Continuous versus tube feeds: does modality affect glycemic variability, tube feeding volume, caloric intake or insulin utilization? Int J Crit Illness Inj Sci 2016;6:9-15. [1] [SEP]

27. Evans L. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 Intensive Care Medicine volume 47, pages 1181–1247 (2021).