



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

C. Corey Hardin, M.D., Ph.D., *Editor*

## Sepsis and Septic Shock

Nuala J. Meyer, M.D., and Hallie C. Prescott, M.D.

*N Engl J Med* 2024; 391:2133-46. DOI:10.1056/NEJMra2403213

# Сепсис и септический шок

*Перевод А.А. Науменко*

*Южно-Сахалинск*

*2024 год*



## КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

### Сепсис и септический шок

- Сепсис — это синдром опасной для жизни острой дисфункции органов, вызванной бактериальной, грибковой, паразитарной или вирусной инфекцией.
- Факторы, влияющие на риск сепсиса, включают возраст, иммунный статус, вирулентность патогена и патогенную нагрузку.
- Сепсис связан с долгосрочными осложнениями у выживших.
- Биологические особенности сепсиса включают нерегулируемое воспаление, иммуносупрессию и сосудистое повреждение.
- Лечение сепсиса фокусируется на быстром контроле инфекции и гемодинамической реанимации.
- Продолжаются исследования с целью определения того, следует ли и как модулировать иммунный ответ хозяина для улучшения результатов.

**С**епсис - синдром опасной для жизни острой дисфункции органов, вызванный нерегулируемой реакцией на инфекцию, является серьезным бременем для мирового здравоохранения. По оценкам, во всем мире ежегодно регистрируется 48,9 миллионов случаев сепсиса и 11 миллионов связанных с ним смертей. [1] В Соединенных Штатах более трети случаев смерти в больницах связаны с сепсисом, [2] а расходы на лечение превысили 38 миллиардов долларов в 2017 году, что делает сепсис как самой распространенной причиной смерти в больницах, так и самой дорогой причиной госпитализации. [3]

Происходящий от греческого слова *seps* (*σηπω*, что переводится как «я гнию»), сепсис был основной причиной болезней и смерти на протяжении тысячелетий. Согласно первому современному определению, в 1992 году сепсис был описан как чрезмерная воспалительная реакция на инфекцию, распознаваемая по наличию синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), который определяется как два или более отклонения температуры, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания или количества лейкоцитов. [4] Впоследствии сепсис был переосмыслен как острая опасная для жизни дисфункция органов из-за нерегулируемой реакции хозяина на инфекцию [5] (**Таблица 1**). SIRS больше не включен в определение сепсиса, поскольку он может отражать нетравматическую реакцию хозяина, но распознавание синдрома системного воспалительного ответа остается полезным для идентификации инфекции. [5]



**Таблица 1.** Определения сепсиса с течением времени. \*

Консенсусное определение	Год	Концептуализация сепсиса	Идентификация сепсиса	Идентификация тяжелого сепсиса	Идентификация септического шока
<b>Sepsis-1</b> <i>Bone et al. [4]</i>	1992	Подавляющая воспалительная реакция на инфекцию, подтвержденная синдромом системного воспалительного ответа (SIRS)	Инфекция плюс два критерия SIRS в результате инфекции: температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$ , ЧСС $>90$ ударов в минуту, частота дыхания $>20$ вдохов в минуту или $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст. (4,3 кПа), или количество лейкоцитов $>12000/\text{мм}^3$ или $<4000/\text{мм}^3$ или $>10\%$ незрелых палочек	Сепсис, связанный с дисфункцией органов, гипоперфузией или гипотонией	Гипотония, вызванная сепсисом (систолическое АД $<90$ мм рт. ст. или сниженное от исходного уровня на $\geq 40$ мм рт. ст. при отсутствии других причин гипотонии), несмотря на адекватную инфузионную терапию, а также нарушения перфузии, которые могут включать лактоацидоз, олигурию и острое изменение психического статуса
<b>Sepsis-2</b> <i>Levy et al. [6]</i>	2003	Подавляющая воспалительная реакция на инфекцию, но критерий SIRS слишком узкий; определение включает расширенный список потенциальных признаков и симптомов сепсиса, отражающий клинический опыт у постели больного	Инфекция плюс два или более признака или симптома сепсиса, включая критерии SIRS, маркеры воспаления (например, повышенный уровень С-реактивного белка или прокальцитонина), гемодинамические маркеры, маркеры дисфункции органов и маркеры перфузии тканей	Сепсис, осложненный дисфункцией органов; не отличается от предыдущего определения	Сепсис с острой недостаточностью кровообращения, характеризующийся стойкой артериальной гипотензией (САД $<90$ мм рт. ст., среднее АД $<60$ мм рт. ст. или САД снижено от исходного уровня более чем на 40 мм рт. ст.), несмотря на адекватную объемную реанимацию и при отсутствии других причин шока
<b>IPSCC</b> <i>Goldstein et al. [7]</i>	2005	Подавляющая воспалительная реакция на инфекцию, подтвержденная синдромом системного воспалительного ответа (SIRS)	Инфекция плюс два критерия SIRS, возникшие в результате инфекции; по крайней мере один критерий SIRS должен включать	Сепсис с дисфункцией сердечно-сосудистых органов, ОРДС или дисфункцией двух или более других органов	Сепсис с сердечно-сосудистой дисфункцией, несмотря на введение жидкости в объеме 40 мл/кг в течение 1 часа, определяемый как гипотензия ( $<5$ -го перцентиля или САД $<2$ SD для возраста), потребность в вазоактивных препаратах или два или более из следующих признаков: необъяснимый



			аномальную температуру или количество лейкоцитов		метаболический ацидоз, артериальный лактат >2 раз выше верхней границы нормы, олигурия, длительное наполнение капилляров или разница между центральной и периферической температурой
<b>Sepsis-3</b> <i>Singer et al. [5]</i>	2016	Нарушение регуляции реакции хозяина на инфекцию, приводящее к острой дисфункции органов; SIRS может отражать нормальную, не повреждающую реакцию на инфекцию; хотя SIRS может быть полезен для идентификации инфекции, он больше не включен в определение сепсиса	Инфекция плюс острая дисфункция органов, опасная для жизни, связанная с инфекцией; острая дисфункция органов, опасная для жизни, может быть определена по увеличению от исходного уровня на $\geq 2$ балла по шкале SOFA	Тяжелый сепсис больше не определяется как отдельное заболевание; для сепсиса требуется острая органная дисфункция	Сепсис плюс гипоперфузия, определяемая по гипотонии, требующей поддержки вазопрессорами для поддержания среднего артериального давления $\geq 65$ мм рт. ст. и уровня лактата в сыворотке $\geq 2,0$ ммоль/литр после адекватной инфузионной терапии
<b>Phoenix</b> <i>Schlapbach et al. [8]</i>	2024	Нарушение регуляции реакции хозяина на инфекцию, приводящее к острой дисфункции органов	Опасная для жизни дисфункция органов с предполагаемой или подтвержденной инфекцией, определяемая как показатель сепсиса по шкале Феникса $\geq 2$ ; дисфункция органов может включать дыхательную, сердечно-сосудистую, коагуляционную и неврологическую системы	Тяжелый сепсис больше не определяется как отдельное заболевание; для сепсиса требуется острая органная дисфункция	Сепсис с нарушением функции сердечно-сосудистых органов, на что указывает тяжелая гипотония для данного возраста; уровень лактата в венозной или артериальной крови $> 5$ ммоль/литр ( $> 45,05$ мг/дл) или необходимость в вазоактивных препаратах

\* Определения **Sepsis-1**, **Sepsis-2** и **Sepsis-3** относятся к сепсису у взрослых. Определения **IPCC** (Международная согласительная конференция по педиатрическому сепсису) и **Phoenix** относятся к сепсису у детей.



## ГЛОБАЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Хотя сепсис является глобальной проблемой, причины, заболеваемость и исходы различаются в зависимости от географического региона и возраста. Примерно 85% случаев и непропорционально большое количество смертей, связанных с сепсисом, происходят в странах с низким и средним уровнем дохода, [1] при этом самая высокая стандартизированная по возрасту заболеваемость приходится на районы наибольшей социальной уязвимости. [1] Особенно страдают страны Африки к югу от Сахары, на которые приходится 40% случаев во всем мире. [9] Значительное разнообразие вовлеченных патогенов, включая патогены, вызывающие малярию, брюшной тиф и лихорадку Денге, а также ВИЧ и его взаимодействие с туберкулезом, также создает нагрузку на страны Африки к югу от Сахары и другие страны с низким и средним уровнем дохода. [1,9]

Наиболее распространенными местами заражения являются легкие (составляющие от 40 до 60% случаев), брюшная полость (от 15 до 30%), мочеполовая система (от 15 до 30%), кровотоки, кожа или мягкие ткани, с различными вариациями. [10,11] Патоген выявляется примерно в 60–70% случаев, [10] и процент может увеличиваться по мере того, как молекулярное тестирование на нуклеиновые кислоты патогенов становится все более распространенным. [12] Наиболее распространенной причиной является грамположительная или грамотрицательная бактериальная инфекция, за которой следует грибковая или вирусная инфекция, хотя частота вирусного сепсиса может резко возрасти во время пандемий. [10] В Соединенных Штатах виды *Candida* являются третьим по распространенности типом патогена, культивируемого из крови, после грамположительных и грамотрицательных бактерий. [13]

Факторы риска кандидемии включают продолжительную критическую болезнь, колонизацию кандидами, постоянные катетеры, мукозит, прогрессирующее заболевание печени, полное парентеральное питание и иммунодефицит. Другими распространенными причинами грибкового сепсиса являются эндемичные грибы и *Pneumocystis jirovecii*. Факторы риска для этих оппортунистических патогенов включают иммуносупрессию, длительную нейтропению, воздействие окружающей среды и хроническое заболевание легких. Возбудители сепсиса различаются на протяжении всей жизни; как вирусные, так и диарейные инфекции чаще встречаются в раннем детстве, чем в более позднем возрасте. [14] В глобальном исследовании точечной распространенности с участием детских отделений интенсивной терапии (ОИТ) в 26 странах 21% случаев сепсиса были отнесены к вирусной инфекции. [15]

Сепсис может возникнуть у пациентов любого возраста, но заболеваемость заметно варьируется в течение жизни. (Рисунок 1)



**Рисунок 1.** Эпидемиологические особенности сепсиса в США по возрастным группам.

Все данные относятся к 2021 году и были извлечены из общенациональной выборки пациентов с использованием HCUPnet (онлайн-инструмент, который использует данные из проекта «Стоимость и использование медицинских услуг») и сгруппированы по диагнозу с использованием категорий Агентства по исследованиям в области здравоохранения и усовершенствованного программного



обеспечения для клинических классификаций (CCSR). [16,17] I-полоски представляют собой стандартные ошибки.

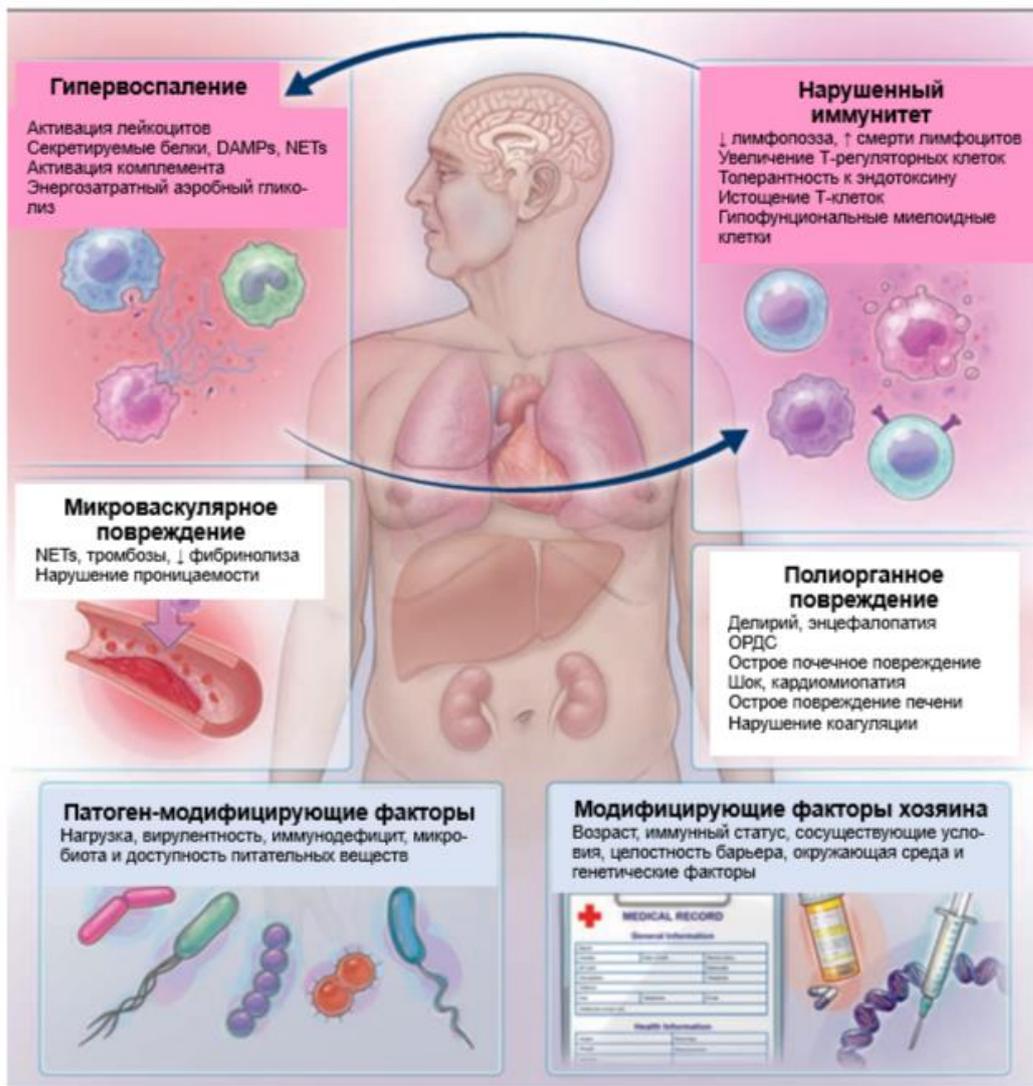
Заболееваемость во всем мире наиболее высока среди детей младше 5-ти лет, причем надир начинается в среднем детском и подростковом возрасте, а экспоненциальный рост начинается примерно с 60-ти лет. [1] Из 11 миллионов случаев смерти от сепсиса в 2017 году 26% произошли среди детей младше 5-ти летнего возраста. [1] Незрелость иммунной системы объясняет часть избыточного риска в неонатальном и раннем детском периодах, поскольку иммунодефицит увеличивает риск сепсиса и усиливает патогенность условно-патогенных организмов. Заболееваемость сепсисом также высока среди лиц с хроническими заболеваниями, которые нарушают иммунную функцию, особенно у пациентов с раком, тяжелым иммунодефицитом или заболеванием почек, требующим гемодиализа. Более 20% госпитализаций по поводу сепсиса среди взрослых в США приходится на пациентов с раком, [18] а заболееваемость сепсисом увеличивается примерно в 40 раз среди пациентов, получающих длительный гемодиализ. [19]

Эволюция определений и растущее признание сепсиса усложнили эпидемиологическую оценку этого расстройства. [20] Наилучшие имеющиеся мировые данные указывают на то, что заболееваемость сепсисом и связанная с ним смертность снизились примерно на 35% и 50% соответственно с 1990 по 2017 год. [1] В Соединенных Штатах госпитализации по поводу сепсиса увеличились за последние два десятилетия, но этот рост, по-видимому, в значительной степени объясняется более широким признанием и диагностическим кодированием сепсиса. [21] Исследования, основанные на клинических данных, показывают, что заболееваемость и исходы сепсиса относительно стабильны с течением времени в США. [22]

## **БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

### **Иммунная дисрегуляция**

Хорошо регулируемый молекулярный ответ на инфекцию не определен, но преобладает мнение, что сепсис — это нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к дисфункции органов. Прогрессирование сепсиса зависит от вирулентности и распространенности патогена, а также особенностей хозяина, включая врожденную иммунную активацию, относительную иммуносупрессию и механизмы неадаптивной толерантности. [23,24] Многие особенности ожидаемого воспалительного ответа — выработка цитокинов, чрезмерный миелопоэз и образование нейтрофильных эндотелиальных ловушек (NETs) — способствуют повреждению органов и усиливают нарушенный иммунный гомеостаз (**Рисунок 2**). [25] (*Расширенное обсуждение биологических особенностей сепсиса приведено в **Дополнительном приложении** в конце основного текста*).



**Рисунок 2.** Патобиология сепсиса.

Патобиология сепсиса определяется сопутствующим воспалением и гипофункциональным иммунитетом с выраженным микрососудистым повреждением. Активированные нейтрофилы, макрофаги и цитотоксические Т-клетки вырабатывают воспалительные и антимикробные пептиды и генерируют нейтрофильные эндотелиальные ловушки, которые связывают патогены, но еще больше повреждают эндотелий. Костный мозг реагирует, производя больше гранулоцитов — экстренный миелопоэз — за счет лимфопоэза, а истощение лимфоцитов усугубляется ускоренным апоптозом лимфоцитов. Нейтрофилы и макрофаги имеют дефицитную продукцию цитокинов на клеточном уровне, а лимфоциты экспрессируют маркеры истощения. Нарушается проницаемость сосудистой сети с ее активацией с тенденцией к повышенному тромбозу и снижению фибринолиза. Факторы хозяина и патогена существенно влияют на способы, которыми патогены внедряются, обнаруживаются и реагируют на них, а также на ответную реакцию. Учитывая эту вариацию ответа, активные исследования фокусируются на выявлении особенностей, которые лучше всего указывают на конкретную биологическую дисрегуляцию и которые, таким образом, могут предсказать терапевтический ответ. Результатом патобиологического процесса является повреждение органа и часто полиорганная недостаточность.



**DAMPs** – молекулярные паттерны, связанные с повреждением; **NETs** – нейтрофильные эндотелиальные ловушки.

Более того, молекулярное профилирование выявило множественные модели ответа в экспрессии генов, [26,27] секретируемых белках и метаболитах, [28,29] и популяциях лейкоцитов [30,31] среди пациентов. Конкретные молекулярные субфенотипы высокого риска могут иметь дифференциальные ответы на определенные методы терапии [28,32] и находятся в центре внимания клинических исследований. Синдром, подобный активации макрофагов, подтип высокого риска, также имеет черты гипервоспаления и изучается в клинических исследованиях. [33]

Наряду с чрезмерным воспалением у пациентов с сепсисом наблюдается подавление врожденной и адаптивной иммунной системы в разной степени. Нейтрофилы, хотя и более многочисленны, относительно гипофункциональны. [34] Моноциты периферической крови, которые являются основными иммунными эффекторными клетками, имеют нарушенную секрецию цитокинов, явление, называемое толерантностью к эндотоксину. [35] Специфическая субпопуляция моноцитов, клетки MS1, увеличиваются во время сепсиса и усиливает иммуносупрессию. [31,36] Абсолютная лимфопения (абсолютное количество лимфоцитов, <1000) распространена во время сепсиса, а стойкая лимфопения связана с повышенным риском смерти. [37] Снижение количества лимфоцитов обусловлено апоптозом лимфоцитов [38] и снижением лимфопоэза, [30] а большое количество регуляторных Т-клеток подавляют пролиферацию и эффекторные функции многих других иммунных клеток. [39]

Хотя сопутствующее гипервоспаление и иммуносупрессия во время сепсиса подчеркивают сложность разработки вмешательств для восстановления гомеостаза, эти, казалось бы, противоположные процессы могут быть связаны. Активированные незрелые нейтрофилы и клетки MS1 стимулируют текущий миелопоэз за счет типичного гемопоэза. [30,36] Ранние реакции на патогены и сигналы повреждения запускают сдвиг в производстве энергии с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз. [40] При повторной стимуляции цитокинами моноциты, полученные от пациентов с сепсисом, «иммунно парализованы» и имеют дефицит гликолиза, окислительного фосфорилирования и бета-окисления. [40] Эти метаболические дефициты в значительной степени устраняются у выживших после сепсиса, [40] что предполагает, что метаболическая недостаточность, вызванная очень высокими энергетическими потребностями для ранней защиты хозяина, может лежать в основе иммуносупрессии, вызванной сепсисом. Лимфоциты, полученные от пациентов с сепсисом, часто экспрессируют маркеры истощения иммунной системы, [41,42] которые могут быть присущи определенной популяции Т-клеток или отражать высокую активацию Т-клеток. [43] Хроническая стимуляция Т-клеток CD8<sup>+</sup> может приводить к появлению истощенных, гипофункциональных Т-клеток, и исследования



показали, что резкая активация Т-клеток у пациентов с сепсисом связана с повышенным риском смерти. [44,45]

### **Нарушение регуляции сосудистой системы**

Сосудистая система является ключевым местом повреждения при сепсисе. Эндотелий экспрессирует многочисленные рецепторы для цитокинов, хемокинов и сигналов повреждения и, таким образом, готов быстро реагировать на патогены и повреждение тканей. Хотя сосудистую систему трудно изучать (биопсии кровеносных сосудов редки) — были выявлены многочисленные дефекты. Сосуды сбрасывают свой гликокаликс, защитный барьер, который изолирует эндотелий от циркулирующих клеток крови и тромбоцитов, что приводит к предрасположенности к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек и адгезии лейкоцитов и тромбоцитов. [46] Активация системы комплемента имеет решающее значение для защиты хозяина, [47] однако чрезмерная активация комплемента вызывает существенное повреждение тканей и микрососудистый тромбоз. [48] В здоровом состоянии проницаемость эндотелиального барьера регулируется для привлечения лейкоцитов и питательных веществ к месту инфекции, но регуляция проницаемости эндотелия часто нарушается во время сепсиса. Клинически эта сосудистая дисрегуляция проявляется как гипотензия, третье пространство жидкости (потеря внутрисосудистой жидкости в интерстиций) и в редких случаях, откровенная диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия. Лечение, направленное на усиление функции сосудистого барьера, увеличило выживаемость в животных моделях сепсиса, [49] но данные клинических исследований этих методов лечения отсутствуют. Несколько методов лечения, нацеленных как на воспаление, так и на сосудистую активацию, включая активированный протеин С и статины, показали многообещающие результаты; однако часто наблюдались сигналы о том, что ответ на лечение неоднороден в подгруппах пациентов. [28,50]

### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОЦЕНКА**

Множество комбинаций места инфекции, возбудителя, острой дисфункции одного или нескольких органов и исходного состояния здоровья приводят к существенной гетерогенности клинической картины. У пациентов часто наблюдаются общие признаки и симптомы инфекции (например, лихорадка или гипотермия и недомогание) и симптомы, характерные для места инфекции (например, кашель, дизурия или эритема), а также симптомы острой дисфункции органов (например, спутанность сознания, олигурия или одышка). Однако своевременное распознавание сепсиса может быть сложным, поскольку проявления неоднородны, развиваются с течением времени и могут быть едва заметными на ранних стадиях заболевания. Кроме того, общие признаки и симптомы не являются специфическими для сепсиса и могут



маскироваться лекарственными средствами (например, бета-блокаторами или жаропонижающими средствами).

Сепсис следует рассматривать у всех пациентов с тяжелой инфекцией или острой дисфункцией органов, которая не может быть четко отнесена к неинфекционной причине. У пациентов с инфекцией врачи должны искать клинические и лабораторные доказательства острой дисфункции органов. Измененное сознание, гипотензия и тахипноэ особенно указывают на сепсис у пациентов с инфекцией, хотя отсутствие этих признаков не исключает сепсис. [5] Обычные лабораторные данные, характерные для сепсиса, включают лейкоцитоз или лейкопению, более 10% незрелых гранулоцитов, гипергликемию и повышенные уровни креатинина и лактата. Даже при отсутствии лихорадки или локальных признаков инфекции сепсис следует рассматривать у пациентов с нарушением сознания, гипотензией, одышкой и острой декомпенсацией хронического заболевания, такого как диабетический кетоацидоз или декомпенсированный цирроз.

Клиническая оценка фокусируется на подтверждении места и причины инфекции, а также на оценке функции органа и перфузии. Обычные тесты для оценки инфекции включают радиологические исследования, микробную культуру, тестирование на антиген (например, тесты на антиген стрептококка и легионеллы) и мультиплексную полимеразную цепную реакцию для обнаружения патогенов в зависимости от предполагаемого места. Три молекулярных диагностических теста, которые определяют вероятность сепсиса, коммерчески доступны в США, но они еще не включены в повседневную практику. Измерение лактата рекомендуется всем пациентам для выявления скрытой гипоперфузии.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение сепсиса фокусируется на контроле инфекции, восстановлении перфузии и поддержке органов (**Таблица 2**). Восстановление иммунного гомеостаза также является целью, но это фокус текущих исследований, а не компонент текущего клинического лечения. В этом разделе мы сосредоточимся на общих принципах лечения для контроля инфекции и реанимации и выделим области текущих исследований.

**Таблица 2.** Основные рекомендации из Руководства по борьбе с сепсисом у взрослых в рамках кампании «Выживание при сепсисе».

Рекомендация	Сила рекомендации
<b>Контроль инфекции</b>	
При возможном септическом шоке или высокой вероятности сепсиса немедленно назначьте противомикробные препараты.	Сильная
При возможном сепсисе без шока проведите ограниченную по времени оценку, назначьте противомикробные препараты в течение 3 часов, если опасения относительно инфекции сохраняются.	Сильная
В случае сепсиса или септического шока оцените, требуется ли контроль источника.	Сильная



При сепсисе или септическом шоке удалите устройства для внутрисосудистого доступа, которые могут быть источником инфекции, как только будет установлен другой сосудистый доступ.	Сильная
При сепсисе или септическом шоке ежедневно оценивайте возможность де-эскалации противомикробной терапии.	Слабая
При сепсисе или септическом шоке используйте менее продолжительную антимикробную терапию.	Слабая
Если оптимальная продолжительность антимикробной терапии неизвестна, используйте уровень прокальцитонина и клиническую оценку, чтобы решить, когда следует прекратить введение антимикробных препаратов.	Слабая
<b>Интенсивная терапия</b>	
При гипоперфузии, вызванной сепсисом, или септическом шоке введите внутривенно $\geq 30$ мл/кг кристаллоидов в течение 3 часов.	Слабая
При сепсисе или септическом шоке используйте динамические методы контроля для управления инфузионной терапией.	Слабая
При сепсисе или септическом шоке с повышенным уровнем лактата проведите реанимационные мероприятия для снижения уровня лактата в сыворотке.	Слабая
При септическом шоке для определения направления реанимации используйте время наполнения капилляров.	Слабая
При септическом шоке целевое среднее артериальное давление должно составлять не менее 65 мм рт. ст.	Сильная
При сепсисе или септическом шоке в качестве первой линии реанимации используйте кристаллоиды.	Сильная
При сепсисе или септическом шоке для реанимации используйте сбалансированные кристаллоиды вместо физиологического раствора.	Слабая
При сепсисе или септическом шоке у пациентов, которым ввели большой объем кристаллоидов, используйте альбумин.	Слабая
При септическом шоке мы используем норадреналин в качестве вазопрессора первой линии.	Сильная
При септическом шоке на фоне норадреналина с недостаточным средним АД добавьте вазопрессин.	Сильная
При септическом шоке с постоянной необходимостью в вазопрессорной терапии используйте внутривенные кортикостероиды.	Слабая

## Контроль инфекции

Лечение инфекции включает антимикробную терапию, которая показана для всех бактериальных и грибковых инфекций и для многих паразитарных и вирусных инфекций, вызывающих сепсис, и процедурный контроль источника, который показан в некоторых ситуациях. Начальная антимикробная терапия часто является эмпирической, поскольку возбудитель редко известен в начале лечения. Своевременное начало антимикробной терапии оправдано, поскольку наблюдательные исследования показали, что смертность увеличивается с задержками в назначении лечения, особенно среди пациентов с шоком. [51] Эмпирический антимикробный режим должен охватывать наиболее вероятные патогены на основе предполагаемого места (или мест) инфекции, местных эпидемиологических факторов и факторов риска для атипичных или резистентных организмов. Знание местных эпидемиологических профилей патогенов, включая профили устойчивости к антимикробным препаратам, полезно при выборе начальной терапии.



Кроме того, врачи должны учитывать профиль риска каждого пациента, включая патогены и восприимчивость к предыдущим культурам, состояния или методы лечения, которые могут обуславливать предрасположенность к определенным инфекциям, социальный анамнез, который может включать воздействие атипичных патогенов, а также признаки, симптомы и диагностические данные, которые могут указывать на место или тип инфекции. Пациенты с предыдущим воздействием антибиотиков и контактом с системой здравоохранения имеют повышенный риск заражения резистентными бактериями, поэтому руководства рекомендуют более широкое первоначальное антибактериальное покрытие для таких пациентов. [52,53] И наоборот, покрытие следует отложить для патогенов, которые вряд ли станут причиной инфекции, чтобы избежать побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков. Например, использование антианаэробных антибиотиков истощает здоровую кишечную микробиоту, связано с неблагоприятными клиническими исходами, [54,55] и его можно избежать у многих пациентов. [55]

По мере поступления дополнительной диагностической информации антимикробная терапия должна быть сужена для охвата выявленного патогена (или патогенов) и исключения охвата резистентных организмов, которые не были идентифицированы. Продолжительность антимикробной терапии должна быть адаптирована к месту и типу инфекции и далее руководствоваться клиническим ответом, причем более короткие курсы предпочтительны по сравнению с более длительными курсами терапии. [53]

Даже при соответствующей антимикробной терапии некоторые инфекции требуют контроля источника для повышения шансов на излечение или минимизации риска осложнений. Контроль источника охватывает хирургические и процедурные вмешательства для удаления источника инфекции, снижения патогенной нагрузки или исправления анатомических нарушений, которые препятствуют нормальному очищению от инфекции. Обычные процедуры контроля источника включают удаление инфицированных органов (например, аппендэктомия), удаление инфицированных внутрисосудистых устройств, устранение анатомической закупорки проксимальнее места инфекции (например, желчных или мочеполовых стриктур) и дренирование абсцессов или инфицированных скоплений жидкости. Как и антимикробная терапия, контроль источника чувствителен ко времени, и задержки связаны с повышенной смертностью, особенно среди пациентов в состоянии шока. [51,56] Поскольку все вмешательства сопряжены с рисками, консультации между бригадами интенсивной терапии и процедурными бригадами важны для определения пользы и срочности контроля источника процедур.



### **Восстановление адекватной перфузии**

Для пациентов с гипотонией или признаками недостаточной перфузии (например, повышенным уровнем лактата) своевременное восстановление перфузии имеет решающее значение и является предметом нескольких предыдущих или текущих клинических исследований (**Таблица 3**). Инфузия кристаллоидов является терапией первой линии для коррекции истощения внутрисосудистого объема и восстановления преднагрузки, хотя подход к реанимации со временем изменился (*как обсуждается в **Дополнительном приложении** в конце основного текста*).



**Таблица 3.** Основные клинические исследования по сепсису с 2015 г.

Исследование	Пациенты	Группы сравнения	Исходы	Интерпретация и извлеченные уроки
ARISE [57] ProCESS, [58] ProMISe [59]	ARISE: 1600 пациентов с септическим шоком в 51 центре в Австралии и Новой Зеландии ProCESS: 1341 пациент с септическим шоком в 31 центре в США ProMISe: 1260 пациентов с септическим шоком в 56 центрах в Великобритании	ARISE: EGDT против стандартной терапии ProCESS: EGDT против протокольной «стандартной» терапии против обычного лечения ProMISe: EGDT против обычного лечения	ARISE: 90-дневная смертность, 18,6% против 18,8% ( $P = 0,90$ ) PROCESS: 60-дневная внутрибольничная смертность, 21,8% против 18,2% против 18,9% ( $P = 0,83$ ) ProMISe: 90-дневная смертность, 29,5% против 29,2% ( $P = 0,90$ )	Эти исследования показали, что результаты были схожи в группах сравнения. Пациенты в этих исследованиях были менее тяжелыми, чем в исследовании <i>Rivers et al.</i> (например, исходный ScvO <sub>2</sub> 70% против 49%). [60] Однако не было никаких указаний на пользу EGDT в любых подгруппах, исследованных в мета-анализе данных отдельных пациентов, включая более тяжело больных пациентов. [61] Хотя эти исследования показывают, что EGDT и стандартная терапия дают эквивалентные результаты, EGDT более трудоемкий чем стандартная терапия.
ADRENAL [62] APROCCHSS [63]	ADRENAL: 3800 пациентов с септическим шоком в 69 центрах в Австралии, Великобритании, Новой Зеландии, Саудовской Аравии и Дании APROCCHSS: 1241 пациент со СПОН и септическим шоком в 34 центрах во Франции	ADRENAL: гидрокортизон против плацебо APROCCHSS: гидрокортизон плюс флудрокортизон против плацебо (и активированный протеин С против плацебо)	ADRENAL: 90-дневная смертность, 27,9% против 28,8% ( $P = 0,50$ ) APROCCHSS: 90-дневная смертность, 43,0% против 49,1% ( $P = 0,03$ )	Глюкокортикоиды были связаны со снижением смертности в APROCCHSS, но не в ADRENAL, хотя вторичные результаты в ADRENAL были в пользу глюкокортикоидов. После этих исследований рекомендации были обновлены, чтобы включить слабую рекомендацию использовать глюкокортикоиды при персистирующем септическом шоке. [53] Однако польза варьируется от пациента к пациенту, поэтому решения о лечении должны быть индивидуальными.
SSSP-2 [64]	Одноцентровое исследование 209 пациентов с сепсисом и гипотонией в Замбии	6-ти часовой пакет сепсиса (инфузионный болюс под контролем давления в яремных венах, вазопрессоры и гемотрасфузия) по сравнению с обычным лечением	Внутрибольничная летальность: 48,1% против 33,0% ( $P = 0,03$ )	Сепсис-пакет был связан с увеличением объема инфузии (в среднем 3,5 литра [ $\geq 70$ мл/кг] по сравнению с 2,0 литрами [ $\geq 50$ мл/кг] в первые 6 часов) и худшими результатами, что подчеркивает сложность переноса лечения сепсиса в другие условия и необходимость дальнейшего изучения лечения сепсиса в странах с низким и средним уровнем дохода.
PHANTASi [65]	2689 пациентов с сепсисом, выявленных в машине скорой помощи в 34 учреждениях в Нидерландах	Назначение антибиотиков до прибытия в больницу и в больнице	28-дневная смертность: 7,8% против 8,2%	Антибиотикотерапия в машине скорой помощи дала численно, но не значительно более низкую смертность. Однако разница в 0,4 процентных пункта согласуется с размерами эффекта в наблюдательных исследованиях, скорректированных для менее тяжело больных участников исследования.



SMART [66,67] BaSICS [68,69]	SMART: 15 802 пациента (1641 с сепсисом) в 1 центре в США BASICS: 10 520 пациентов (1987 с сепсисом) в 75 центрах в Бразилии	SMART: сбалансированные растворы против физиологического раствора (0,9% хлорида натрия) с кластерной рандомизацией BASICS: сбалансированные растворы против физиологического раствора (0,9% хлорида натрия)	SMART: основные нежелательные явления со стороны почек в общей популяции исследования, 14,3% против 15,4% ( $P = 0,04$ ); 30-дневная смертность в больнице среди пациентов с сепсисом, 26,3% против 31,2% ( $P = 0,01$ ) BaSICS: 90-дневная смертность, 26,4% против 27,2% ( $P = 0,47$ ); 92% вероятность пользы среди пациентов, получавших сбалансированные растворы до включения в исследование	Эти исследования показали, что реанимация с использованием сбалансированных растворов связана с лучшими результатами, чем реанимация с использованием физиологического раствора, особенно среди пациентов с сепсисом и при использовании с самого начала реанимации.
ANDROMEDA-SHOCK [70,71]	424 пациента с септическим шоком и уровнем лактата $\geq 2,0$ ммоль/л в 28 центрах в Аргентине, Чили, Колумбии, Эквадоре и Уругвае	Нормализация времени капиллярного наполнения против нормализации уровня лактата	28-дневная смертность: 34,9% против 43,4% ( $P = 0,06$ )	Реанимация, направленная на капиллярное наполнение, была связана с лучшими результатами, чем нормализация лактата. На практике можно использовать оба метода.
65 trial [72]	2600 пациентов в возрасте $\geq 65$ лет с вазодилаторным шоком в 65 центрах Великобритании	Низкий целевой показатель среднего АД (60–65 мм рт. ст.) по сравнению с обычным лечением	Нескорректированная 90-дневная смертность, 41,0% против 43,8% ( $P = 0,15$ )	Более низкий целевой показатель среднего АД был связан с численно более низкой смертностью, что свидетельствует о том, что подход с щадящим применением вазопрессоров безопасен для пожилых людей.
FRESH [73]	124 пациента с септическим шоком в 13 центрах США и Великобритании	Индивидуальная стратегия реанимации, основанная на изменении ударного объема после пассивного подъема ног по сравнению с обычным лечением	Заместительная почечная терапия, 5,1% против 17,5% ( $P = 0,04$ ); инвазивная искусственная вентиляция легких, 17,7% против 34,1% ( $P = 0,04$ )	Это исследование показало осуществимость и потенциальную пользу персонализированной стратегии реанимации. Необходимы более масштабные исследования, рассчитанные на важные клинические результаты.
CLASSIC [74] CLOVERS [75]	CLASSIC: 1554 пациента с септическим шоком в 31 месте в Европе CLOVERS: 1563 пациента с гипотензией, вызванной сепсисом	CLASSIC: реанимация с ограничением жидкости против обычного лечения CLOVERS: реанимация с ограничением жидкости против либеральной стратегии инфузионной реанимации	CLASSIC: 90-дневная смертность, 42,3% против 42,1% ( $P = 0,46$ ) CLOVERS: 90-дневная смертность, 14,0% против 14,9%; расчетная разница, $-0,9$ процентных пунктов; 95% ДИ, $-4,4$ до $2,6$ ( $P = 0,61$ )	Реанимация с ограничением жидкости и либеральная стратегия инфузионной реанимации дали схожие результаты в общей популяции, что говорит о том, что могут потребоваться более персонализированные подходы. Почти все пациенты получили $\geq 30$ мл/кг, поэтому эти исследования не предоставляют данных о безопасности ограничения инфузии до $<30$ мл/кг.

EGDT – ранняя целенаправленная терапия.



Руководства предлагают 30 мл/кг веса тела в качестве разумного начального объема жидкости для большинства взрослых пациентов. [53] Жидкость следует вводить серийными болюсами (например, от 250 до 1000 мл для взрослых), с тщательным мониторингом клинического ответа у пациентов, у которых могут быть неприемлемые побочные эффекты при объеме 30 мл/кг. Сообщалось, что перспективное внедрение реанимационных пакетов, которые включают болюс жидкости 30 мл/кг, связано с улучшением выживаемости среди пациентов с сепсисом, включая пациентов с промежуточными значениями лактата (от 2 до 4 ммоль/л), хроническими заболеваниями почек или сердечной недостаточностью. [76]

Как недостаточная, так и чрезмерная волемическая реанимация связаны с вредом, при этом наблюдательные исследования показывают U-образную зависимость между объемом жидкости и результатами. [76,77] Вред чрезмерной волемической реанимации может быть особенно заметен в условиях ограниченной доступности кислорода или аппарата искусственной вентиляции легких. [78] Однако результаты исследований, которые предполагают вред от более высоких объемов инфузии, как правило, использовали объемы жидкости, значительно превышающие 30 мл/кг. [64] Например, рандомизация в протокол реанимации в исследовании *Simplified Severe Sepsis Protocol 2 (SSSP-2)* привела к медиане 3,5 литров жидкости ( $\geq 70$  мл/кг), вводимой в течение первых 6 часов, по сравнению с 2,0 литрами ( $\geq 50$  мл/кг) в группе стандартного лечения, и была связана с повышенной смертностью. [64] Использование сбалансированных растворов, таких как раствор Рингер-лактата, предпочтительнее, чем 0,9% физиологический раствор у пациентов с сепсисом, на основе накапливающихся доказательств снижения смертности, [66,79] особенно когда раствор используется на протяжении всей реанимации. [68]

Для пациентов с продолжающейся гипотензией и истощением объема после первоначальной волемической реанимации «либеральный» и «ограничительный» подходы дали схожие результаты (**Таблица 3**). [74,75] Персонализированные подходы к реанимации, основанные на динамических физиологических показателях, могут быть более эффективными, чем подходы с либеральным или ограничивающим введением жидкости. Реакция на жидкость может быть оценена на основе изменения ударного объема с помощью небольшого болюса жидкости (например, 4 мл/кг [80]) или теста с пассивным поднятием ног, [81] который вызывает «аутоболюс» за счет увеличения возврата крови в правый желудочек. В многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 124 пациентов с септическим шоком пациенты, которым была назначена коррекция инфузии и вазопрессоров на основе изменения ударного объема (измеренного с помощью неинвазивного монитора сердечного выброса), с меньшей вероятностью нуждались в заместительной почечной терапии (5% против 17%,  $P=0,04$ ) и инвазивной искусственной вентиляции легких (18% против 34%,  $P=0,04$ ), что подтверждает эффективность физиологически адаптированной



реанимации. [73] Однако необходимы более масштабные исследования, рассчитанные на важные клинические результаты.

Пациентам с тяжелой или сохраняющейся гипотензией, несмотря на первоначальное введение жидкости, оправдана внутривенная вазопрессорная терапия. Норэпинефрин, вазопрессор первой линии, [53] может вводиться посредством центрального внутривенного доступа или с использованием высокопоточного периферического внутривенного катетера с регулярным мониторингом экстравазации. [82] Руководства рекомендуют стремиться к исходному среднему артериальному давлению (САД) 65 мм рт. ст. по сравнению с более высокими целевыми значениями САД. [53] Однако исследование *65 Trial* предполагает, что более низкий целевой показатель от 60 до 65 мм рт. ст. может быть безопасным для некоторых пациентов. [72] В этом исследовании, в котором участвовало 2600 пациентов с вазодилататорным шоком в возрасте 65 лет и старше, рандомизация на допустимую гипотензию (целевое значение САД от 60 до 65 мм рт. ст.) привела к меньшему использованию вазопрессоров и более низкой скорректированной смертности через 90 дней, чем при обычном лечении (скорректированное отношение шансов 0,82; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,68 до 0,98). [72]

Помимо САД, уровень лактата и время наполнения капилляров предоставляют дополнительную информацию для руководства реанимацией и дозирования вазопрессоров. Мета-анализ четырех небольших исследований показал, что нацеливание реанимации на снижение уровня сывороточного лактата, в дополнение к целевым показателям САД, было связано со снижением смертности. [83] В исследовании *ANDROMEDA-SHOCK* 424 пациента с септическим шоком были случайным образом распределены в группу с контролем времени наполнения капилляров или реанимации под контролем лактата. Пациенты, у которых назначенный подход к реанимации не удался, несмотря на среднее артериальное давление 65 мм рт. ст. или выше, получили дополнительный объем жидкости, более высокие целевые значения среднего артериального давления и ионотропы. [70] Пациенты в группе контроля времени наполнения капилляров, имели численно более низкую смертность, чем пациенты в группе с контролем лактата (34,9% против 43,4%;  $P$  0,06), а байесовский повторный анализ показал более чем 90%-ную вероятность более низкой смертности при реанимации с капиллярным наполнением по нескольким предполагаемым распределениям вероятности. [71] Для пациентов с ухудшающейся клинической траекторией, несмотря на лечение антимикробными препаратами, инфузией и вазопрессорами, важно пересмотреть контроль инфекции и определить, оправданы ли более широкие антимикробные препараты, исследования визуализации для лучшего определения места инфекции или вмешательства по контролю источника.

Пациентам, получающим постоянную вазопрессорную поддержку, следует рассмотреть возможность назначения дополнительных глюкокортикоидов в



«стрессовой дозе» (гидрокортизон в дозе 200 мг в день с флудрокортизоном или без него). Мета-анализы пришли к противоречивым выводам относительно снижения смертности, но неизменно показывают сокращение продолжительности шока, искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении интенсивной терапии при использовании дополнительных глюкокортикоидов. [84,85] Недавнее целевое эмульсионное исследование показало, что добавление флудрокортизона к гидрокортизону превосходило один гидрокортизон (скорректированная разница в смертности, -3,7 процентных пункта; 95% ДИ, от -4,2 до -3,1;  $P < 0,001$ ), без сигнала о вреде, и эта комбинация была связана с более низкой смертностью от всех причин, чем один гидрокортизон в мета-анализе байесовской сети. [86,87] Хотя стресс-дозы глюкокортикоидов полезны для среднестатистического пациента, польза варьируется от пациента к пациенту, поэтому врачи должны взвешивать тяжесть шока против риска побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами, при принятии решения о том, начинать и продолжать лечение стресс-дозой глюкокортикоидов. [88] Для пациентов с растущей потребностью в норадреналине рекомендуется добавление вазопрессина — некатехоламинового вазопрессора — для уменьшения воздействия катехоламинов. Пороговая дозировка для добавления вазопрессина неясна и в настоящее время оценивается в многоцентровом исследовании (номер [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06217562), NCT06217562).

## **ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

Помимо того, что сепсис является острым опасным для жизни расстройством, он способствует развитию других состояний, включая когнитивные нарушения, функциональные нарушения и вновь возникшие или прогрессирующие хронические заболевания. [89] Среди пожилых людей госпитализация с сепсисом связана с развитием новых функциональных ограничений (например, неспособность самостоятельно мыться или одеваться) и значительным увеличением распространенности умеренных и тяжелых когнитивных нарушений (6,1% до госпитализации по сравнению с 16,7% после госпитализации). [90] Долгосрочные осложнения также распространены после детского сепсиса. В проспективной когорте из 389 детей с септическим шоком 35% выживших детей не восстановили свое исходное качество жизни, связанное со здоровьем, через 1 год. [9]

В результате длительного ухудшения здоровья многие пациенты, которые работали до сепсиса, не могут вернуться на работу. В исследовании, в котором приняли участие 12 260 человек, переживших сепсис в Норвегии, которые работали до госпитализации из-за сепсиса в период с 2010 по 2021 год, 40% не вернулись на работу в течение 6 месяцев. [92]

Помимо нарушений здоровья, которые развиваются во время госпитализации по поводу сепсиса, пациенты подвергаются повышенному риску дальнейшего



ухудшения здоровья, повторной госпитализации и смерти в течение месяцев или лет после разрешения сепсиса, результаты, которые не полностью объясняются возрастом или предшествующими заболеваниями. [89,93] Продольное исследование выживших после сепсиса показало постоянную активацию воспалительных и иммуносупрессивных маркеров у двух третей участников исследования, что было связано с повышенной смертностью от всех причин, [94] вывод, который предполагает, что неспособность иммунной системы вернуться к гомеостазу может привести к риску рецидивирующей инфекции или прогрессированию хронических состояний. Целевые терапии для улучшения восстановления после сепсиса отсутствуют, но многокомпонентные вмешательства с последующим наблюдением первичной медицинской помощи и проактивной оценкой симптомов были связаны с улучшением выживаемости. [95]

## **ОБЛАСТИ ПРОТИВОРЕЧИЙ ИЛИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ И БУДУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Диагностика**

Сепсис признан синдромом острой дисфункции органов из-за нерегулируемой реакции хозяина на инфекцию. Однако у нас нет точного определения нерегулируемой реакции хозяина и диагностического теста для подтверждения ее наличия. Более того, у нас ограниченные возможности подтвердить или охарактеризовать инфекцию в режиме реального времени. До трети пациентов, лечившихся от предполагаемого бактериального сепсиса, имели неинфекционное заболевание в ретроспективе. [96] Даже среди пациентов с сепсисом причина инфекции не определена в трети случаев. [10] Инструменты на основе белков и транскриптомов получили одобрение в США и Европе для прогнозирования риска сепсиса, хотя пока неизвестно, изменяет ли их использование результаты. По мере внедрения новых инструментов [97] следует проверять их внедрение в клинический рабочий процесс и их влияние на результаты, ориентированные на пациента.

### **Подтипы сепсиса**

Гетерогенность сепсиса долгое время упоминалась как препятствие для перевода доклинических исследований и определения целевых методов лечения. [98,99] За последнее десятилетие несколько исследований выявили и описали новые подтипы детского и взрослого сепсиса, включая подтипы, основанные на экспрессии генов в лейкоцитах крови [26,27]; клинических данных, включая патогены [100,101]; и плазменных биомаркерах. [28] Кроме того, в нескольких последующих применениях этих классификаций к данным клинических исследований были выявлены качественные различия в ответе на лечение. [32,100] Продолжается работа по переводу этих открытий в улучшенное управление у постели больного. [102,103]



## **Гетерогенность эффекта лечения**

Клинические исследования дают средний эффект лечения, который может плохо отражать ожидаемый эффект лечения для отдельного пациента с сепсисом, учитывая широкую гетерогенность расстройства. Существует большой интерес к прогнозированию эффектов лечения у отдельных пациентов с целью улучшения ведения пациентов у постели больного. В пост-фактумном анализе данных клинических исследований, в которых использовалось машинное обучение для оценки индивидуальных эффектов лечения, были отмечены заметные различия в пользе глюкокортикоидов при септическом шоке. [104] Необходимы перспективные исследования для проверки поддержки принятия клинических решений с целью руководства ведением на основе индивидуальных эффектов лечения.

## **Целевое лечение**

Лечение сепсиса сосредоточено на противомикробных препаратах, контроле источника, реанимации и поддержке при органной недостаточности. Целевые методы лечения для устранения конкретных форм дисрегуляции хозяина, включая сосудистую проницаемость, отсутствуют. Изучаются несколько фармакологических препаратов и устройств, и предпринимаются усилия по выявлению и описанию особенностей реакции хозяина в клинически применимые сроки.

## **Сепсис в странах с низким и средним уровнем дохода**

Хотя в странах с низким и средним уровнем дохода непропорционально высокая доля случаев сепсиса и смертей от него, [1] большинство клинических исследований проводились в странах с высоким уровнем дохода. Рискованно экстраполировать результаты на другие условия, учитывая существенные географические различия в патогенах, хронических состояниях и ресурсах здравоохранения. [78] Основной возможностью улучшить глобальные результаты по сепсису является улучшение инфраструктуры здравоохранения и исследований в областях с самым высоким бременем сепсиса.

## **ВЫВОДЫ**

Сепсис, определяемый как острая органная дисфункция, опасная для жизни из-за нерегулируемой реакции хозяина на инфекцию, является основной причиной заболеваний и смерти во всем мире. Огромное разнообразие места инфекции, возбудителя и органов, в которых возникает острая дисфункция, усложняет как распознавание сепсиса, так и определение целевых методов лечения. Нарушение регуляции иммунного ответа хозяина является ключом к патогенезу сепсиса, но текущий подход к лечению фокусируется на управлении инфекцией и восстановлении перфузии.



Продолжаются исследования по выявлению поддающихся действию подтипов сепсиса и разработке целевой терапии для нарушения регуляции хозяина.

## **БИБЛИОГРАФИЯ ДОСТУПНА В ОРИГИНАЛЬНОЙ АНГЛОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ДАННОЙ СТАТЬИ ПО АДРЕСУ:**

N Engl J Med 2024; 391: 2133-46.

DOI: 10.1056/NEJMra2403213

## **ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ**

### **БИОЛОГИЯ СЕПСИСА – РАСШИРЕННОЕ ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **Обнаружение патогена и воспаление**

Хорошо регулируемый молекулярный ответ на инфекцию не определен, однако преобладающая парадигма заключается в том, что сепсис является нерегулируемым иммунным ответом, приводящим к дисфункции органов. Прогрессирование сепсиса зависит от вирулентности и распространенности патогена, а также от особенностей хозяина, включая врожденную иммунную активацию, относительную иммуносупрессию и механизмы неадаптивной толерантности. [1] Ожидаемый иммунный ответ на инфекцию начинается с обнаружения и распознавания патогена как «чужого», затем следует каскад иммунных и сосудистых событий для активации иммунных эффекторных клеток, привлечения клеток к месту повреждения и осуществления уничтожения микробов. [2,3] Также существует регулируемый процесс разрешения, [3,4] для выключения воспаления и прекращения привлечения лейкоцитов, что также может пойти не так. Были опубликованы превосходные обзоры иммунологии сепсиса; [3,5-7] здесь мы выделяем общие темы и области индивидуальных вариаций.

Бактерии, вирусы и грибы каждый выражают молекулярные сигналы, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), которые врожденная иммунная система развила для обнаружения с помощью специфических рецепторов. Когда PAMPs активируют рецепторы распознавания паттернов на воспалительных клетках и других тканях, они вызывают активацию врожденного иммунитета и транскрипцию воспалительных генов еще до того, как микроб вызовет повреждение тканей. [2] Обычно эти реакции сдерживают инфекцию локально и избегают дисфункции органов. Иммунная система активируется не только PAMPs, но и повреждением тканей или другими стрессорными факторами (например, измененной температурой или



доступностью питательных веществ, внешними токсинами), которые могут сигнализировать как молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), или через транскрипционные программы реакции на стресс. [2,8] После включения рецепторы PAMPs и DAMPs усиливают воспалительную реакцию, включая выработку эндогенных антимикробных пептидов, [9] секрецию цитокинов и хемокинов и активацию экстренного гранулопоэза, который высвобождает незрелые нейтрофилы из костного мозга. [10,11] Незрелые нейтрофилы снижают пролиферацию Т-клеток и подавляют лимфопоэз. [11] Активированные нейтрофилы высвобождают не только гранулы, чтобы поглотить и убить бактерии, но также хроматин и ядерное содержимое, образуя нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), физические внеклеточные структуры, которые могут изолировать и убивать циркулирующие патогены и связывать циркулирующие DAMPs, такие как Бесклеточные нуклеиновые кислоты. [12] Однако, хотя NETs способствуют очищению от патогенов, они также вызывают повреждение тканей хозяина, [13] особенно сосудистой системы и легких, что побуждает исследовать вопрос о том, может ли блокирование образования NETs или ускорение очищения от NETs улучшить результаты.

У отдельных пациентов наблюдается резко различающаяся активация воспалительных признаков. Пациенты с «гипервоспалительным» профилем цитокинов имеют высокий риск смерти и могут демонстрировать дифференциальную реакцию на определенные виды терапии, такие как симвастатин или активированный протеин С, согласно ретроспективным анализам рандомизированных исследований. [14,15] Пациенты с сепсисом также были классифицированы по различным моделям экспрессии генов цельной крови или лейкоцитов способами, которые надежно выявляют модели с более высоким или более низким риском смерти, [16-19] и потенциально выявляют дифференциальную реакцию на кортикостероиды. [15] Планируются или проводятся клинические исследования для проверки этих молекулярных субфенотипов в качестве прогностических факторов обогащения. У некоторых пациентов с сепсисом наблюдается выраженный синдром, подобный активации макрофагов (MALS), характеризующийся гепатобилиарной дисфункцией и коагулопатией, очень высокими уровнями воспалительных цитокинов и ферритина в плазме и низким уровнем триглицеридов в сыворотке. [20] MALS имеет общие клинические и молекулярные характеристики с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (HLH) и, хотя встречается редко, имеет очень высокую смертность как у детей, так и у взрослых. [21-23] Существует интерес к тестированию иммуносупрессии при сепсисе с MALS/MAS, поскольку ретроспективный анализ подгрупп клинического исследования показал, что у пациентов с сепсисом и MALS наблюдалось улучшение выживаемости при рандомизации на рекомбинантный антагонист рецептора человеческого интерлейкина-1. [24] Однако редкость MAS/MALS делает проведение хорошо организованного исследования затруднительным.



## Иммунодефицит при сепсисе

У пациентов с сепсисом наблюдается подавление врожденной и адаптивной иммунной системы в разной степени. Нейтрофилы, хотя и более многочисленные, относительно гипofункциональны со сниженным хемотаксисом и нарушенным фагоцитозом. [25] Моноциты периферической крови, основные иммунные эффекторные клетки, реагируют на воспалительные стимулы, такие как эндотоксин, путем повышения регуляции лиганда рецептора Т-клеток человеческого лейкоцитарного антигена-DR (HLA-DR). Однако повторное воздействие эндотоксина снижает экспрессию HLA-DR моноцитов и нарушает секрецию цитокинов моноцитами, явление, называемое толерантностью к эндотоксину. [26] Низкая экспрессия HLA-DR моноцитов была связана со смертностью от сепсиса и пороговым значением и предложена в качестве маркера подавления иммунитета при сепсисе в исследовании персонализированной иммунотерапии сепсиса, однако определение порогового значения аномальной экспрессии HLA-DR было сложной задачей. [27,28] Используя секвенирование РНК на уровне отдельных клеток, исследователи продемонстрировали, что определенная субпопуляция моноцитов с низкой экспрессией HLA-DR, «клетки MS1», расширяется во время сепсиса и усиливает подавление иммунитета. [29,30]

Нарушение регуляции экспрессии лимфоцитов также осложняет сепсис. Многие пациенты с сепсисом имеют абсолютную лимфопению (абсолютное количество лимфоцитов <1000) при поступлении в отделение интенсивной терапии, и сохранение лимфопении ассоциируется с повышенной смертностью. [31] Как В-, так и Т-лимфоциты демонстрируют более высокие показатели апоптоза, [32] и исследования аутопсии подчеркивают очаговый селезеночный апоптоз. [33] Хотя как CD4+, так и CD8+ Т-клетки уменьшаются в кровотоке у пациентов с сепсисом, регуляторные Т-клетки (Treg) увеличиваются. Это может объяснить некоторые из наблюдаемых «толерантности к эндотоксину» и гиповоспаления, поскольку Treg подавляют пролиферацию и эффекторные функции многих других иммунных клеток. [34-37]

Хотя сопутствующее гипervоспаление и подавление иммунитета во время сепсиса подчеркивают сложность разработки вмешательств для восстановления гомеостаза, эти, казалось бы, противоположные процессы могут быть связаны. Активированные незрелые нейтрофилы и клетки MS1 стимулируют текущий миелопоэз за счет типичного гемопоэза. [29,38] Ранние ответы на патогены и DAMP вызывают сдвиг в производстве энергии с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз, [39] сдвиг, называемый эффектом Варбурга. [40] При повторной стимуляции цитокинами моноциты, полученные от пациентов с сепсисом, «иммунно парализованы» и демонстрируют дефицит гликолиза, окислительного фосфорилирования и бета-окисления. [39] Эти метаболические дефициты в значительной степени восстанавливаются у пациентов, выздоравливающих после сепсиса, [39,41] что позволяет



предположить, что метаболическая недостаточность, вызванная очень высокими энергетическими потребностями ранней защиты хозяина, может лежать в основе подавления иммунитета при сепсисе. Лимфоциты пациентов с сепсисом часто экспрессируют маркеры иммунного истощения, включая антиген программируемой смерти-1 (PD-1) и его лиганд PD-L1 или другие ингибирующие маркеры. [42,43] Неизвестно, является ли эта сигнатура иммунного истощения отражением высокой активации Т-клеток. [44] Хроническая стимуляция Т-клеток CD8<sup>+</sup> может приводить к истощению Т-клеток с дефицитом иммунной эффекторной функции, и исследования как взрослого, так и детского сепсиса, а также сепсиса, вызванного SARS-CoV-2, подчеркивают резкую активацию Т-клеток, связанную с неблагоприятным выживанием. [45-47]

### **Нарушение регуляции сосудистой сети**

Сосудистая сеть является ключевым местом повреждения при сепсисе. Эндотелий экспрессирует обильные рецепторы для цитокинов, хемокинов и DAMPs и, таким образом, готов к быстрой реакции на патогены и повреждение тканей. Хотя сама сосудистая сеть трудно поддается изучению у людей с сепсисом — мы редко проводим биопсию кровеносных сосудов — были выявлены множественные дефекты. Сосуды сбрасывают свой гликокаликс, защитный барьер из протеогликанов, который изолирует эндотелий от циркулирующих клеток крови и тромбоцитов, предрасполагая к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек и адгезии лейкоцитов и тромбоцитов. [48] Активация системы комплемента может иметь решающее значение для защиты хозяина, [49] как подчеркивается риском инфекции у генетических носителей редких дефицитов комплемента, [50] однако чрезмерная активация комплемента может также спровоцировать значительное повреждение тканей и микрососудистый тромбоз. [51] В здоровом состоянии эндотелий регулирует жесткость своего барьера для привлечения лейкоцитов и питательных веществ к месту инфекции, но эта регулируемая эндотелиальная проницаемость часто теряется во время сепсиса. Клинически эта сосудистая дисрегуляция проявляется как гипотония, «третье пространство» избыточной внесосудистой жидкости и редко как откровенная диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС). Пациенты с сепсисом демонстрируют низкий уровень сывороточного альбумина и высокие концентрации сосудистой проницаемости и маркеров активации в плазме. [52] Лечение для повышения барьерной функции сосудов увеличило выживаемость в моделях сепсиса у животных, [53,54] но не было протестировано при человеческом сепсисе. Несколько методов лечения, нацеленных как на воспаление, так и на сосудистую активацию, включая активированный протеин С и статины, показали многообещающие результаты, хотя часто с сигналами о гетерогенности лечения в разных субпопуляциях. [55-57]



## **РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ РЕАНИМАЦИИ:**

«Ранняя целенаправленная терапия» (EGDT, протокол реанимации, направленный на нормализацию сатурации смешанной венозной крови) получила широкое распространение после знакового исследования, в котором пациенты, рандомизированные в группу EGDT, показали лучшую выживаемость. [58] Однако три последующих многонациональных исследования EGDT по сравнению с обычным лечением не обнаружили никакой разницы в результатах в целом [59-61] или среди любых подгрупп, рассматриваемых в мета-анализе отдельного пациента. [62] Причины отсутствия пользы обсуждаются и могут быть связаны с различиями в популяции пациентов или эволюцией обычного ухода с течением времени. Независимо от этого, EGDT более трудоемка и не кажется необходимой.

## **ОБЛАСТИ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Дисбиоз при сепсисе**

Сепсис и его лечение приводят к серьезным нарушениям микробиоты хозяина, называемым дисбиозом. [63,64] С ростом признания того, что органы, которые когда-то считались стерильными средами, включая легкие и мочевой пузырь, на самом деле являются сообществами с низкой биомассой в здоровом состоянии, [65-67] которые демонстрируют уникальные закономерности во время сепсиса, [68] предпринимаются многочисленные усилия по картированию микробиоты кишечника, легких, кожи и мочи во время и после сепсиса. Повторная госпитализация является обычным явлением в течение месяца после сепсиса как у детей, так и у взрослых, [69,70] и если дисбиоз способствует рецидивирующей или новой инфекции, терапия, нацеленная на микробиоту, может стать новой парадигмой для улучшения здоровья после сепсиса.

## **БИБЛИОГРАФИЯ ПО ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ МАТЕРИАЛАМ ДОСТУПНА ПО АДРЕСУ:**

Supplement to: Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and septic shock.

N Engl J Med 2024;391: 2133-46. DOI: [10.1056/NEJMra2403213](https://doi.org/10.1056/NEJMra2403213)