

УДК 577.71:576.385:575.113:612.67:575.1

## ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ СЕПСИСА

### Мини-обзор

© 2021 О.А. Гребенчиков\*, А.Н. Кузовлев

НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР, 107031 Москва, Россия;  
электронная почта: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.12.2020

После доработки 16.03.2021

Принята к публикации 22.03.2021

Сепсис — одна из важнейших проблем современной медицины. Отдаленные исходы у пациентов, перенесших септический шок, который развивается при тяжелом течении сепсиса, демонстрируют удручающую картину — у 75% людей, выживших после сепсиса и перенесших септический шок, отмечаются признаки органной недостаточности и стойкий функциональный дефицит. Характер течения острого септического процесса и объем лечения в отделении реанимации в значительной степени определяют патогенез дальнейших осложнений. В этой связи заслуживает внимания и обсуждения среди врачей-реаниматологов концепция «феноптоза», предложенная В.П. Скулачевым, в рамках которой септический шок считается «суицидальным механизмом» запрограммированной смерти организма, который защищает человеческую популяцию от опасно инфицированных индивидов. В статье предложена концепция потенциального лечения сепсиса, основанная на идентификации и блокаде всех рецепторов, участвующих в обработке феноптического сигнала, вызванного липополисахаридом и другими иницирующими септический шок веществами. Представляется перспективным поиск средств, которые могут блокировать молекулярные механизмы реализации феноптозного сигнала.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сепсис, септический шок, липополисахарид, летальность, феноптоз.

DOI: 10.31857/S0320972521050043

### ВВЕДЕНИЕ

Сепсис — одна из важнейших проблем современной медицины. Представление врачей-анестезиологов-реаниматологов о сепсисе начало складываться в 1991 г. с концепции континуума системного воспалительного ответа, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. В 2001 г. диагностические критерии сепсиса были расширены, однако это не позволило повысить их чувствительность и специфичность [1]. В 2016 г. были разработаны обновленные критерии, получившие название Sepsis-3 [2, 3]. Согласно им, сепсис определяют как жизнеугрожающую органную дисфункцию вследствие дисрегуляторного ответа организма на инфекцию. В России в настоящее время сепсис определяют как патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и/или доказательствами микробной диссеминации [4].

Септический шок — это циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения при сепсисе, сопровождающиеся высокой летальностью, гипотензией, требующие введения вазопрессоров, и гиперлактатемией  $> 2$  ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию [5].

Таким образом, из клинической практики реаниматологии исключается термин «системная воспалительная реакция» в связи с его недостаточной специфичностью. В то же время любой сепсис по определению считается тяжелым, то есть с наличием признаков органной недостаточности.

В качестве универсальной оценки степени тяжести органной недостаточности предложена шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), которая уже длительное время используется врачами-анестезиологами-реаниматологами. Для среднего медицинского персонала также разработаны критерии ранней диагностики признаков нестабильности пациента — qSOFA (quick SOFA).

Частота встречаемости сепсиса — от 148 до 288 случаев на 100 000 госпитализаций, что только в США составляет около 1,7 млн случаев в год [6, 7]. Сепсис — одна из наиболее распро-

\* Адресат для корреспонденции.

страненных причин смерти в некардиологических отделениях реанимации во всем мире [8], при которой летальность достигает 26%, что для США составляет около 270 тыс. случаев в год [9]. Что же касается мировой статистики, то ежегодно более 19 млн человек переживают сепсис, определяемый как опасная для жизни острая дисфункция органов, вторичная по отношению к инфекции. Около 14 млн человек доживают до выписки из больницы [10].

По данным многочисленных исследований, частота развития септического шока при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) оценивается в 10,4% (95%-ный доверительный интервал 5,9–16,1%) [11], при этом госпитальная летальность от септического шока 20–25 лет назад составляла более 50% [12, 13]. На сегодняшний день, несмотря на усилия медицинского и научного сообщества, летальность остается значительно высокой: по данным недавнего систематического обзора, проведенного Shankar-Nari et al., летальность от септического шока составила в среднем 46,5% [14]. И только последний мета-анализ, выполненный Vincent J.-L. et al., показал тенденцию к улучшению результатов лечения септического шока в Европе и Северной Америке: по их данным, уровень смертности от септического шока составил 38% [15].

Основа лечения сепсиса: своевременная диагностика и контроль очага инфекции, сбалансированное проведение инфузии и введение вазопрессорных препаратов, рациональная антибиотикотерапия. Приблизительно у 75% пациентов, выживших после сепсиса, отмечаются признаки органной недостаточности и функциональный дефицит (физический, когнитивный, психологический) [16]. Дальнейшая судьба пациентов, переживших сепсис, выглядит следующим образом: половина пациентов выздоравливает, одна треть умирает в течение следующего года, одна шестая имеет тяжелые стойкие функциональные нарушения (например, неспособность самостоятельно обслуживать себя в быту). У выживших пациентов наблюдается 3-кратное ухудшение умеренных и тяжелых когнитивных нарушений (6,1 и 16,7% до и после госпитализации соответственно), высокая распространенность психических проблем, включая тревогу (32%), депрессию (29%) или посттравматическое стрессовое расстройство (44%). Около 40% пациентов повторно госпитализируются в течение 90 дней после выписки: из них по поводу инфекции – 11,9%, сердечной недостаточности – 5,5%, острой почечной недостаточности – 3,3% [17–20].

Перенесенный сепсис может непосредственно способствовать развитию или прогрес-

сированию сердечно-сосудистых заболеваний. В наблюдательном исследовании с участием 4179 пациентов, которые были выписаны из стационара после перенесенного сепсиса, частота новых сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть и желудочковые аритмии) в течение года составила 29,5%, что в 1,9 раза выше по сравнению с контрольной популяцией [21, 22].

Что касается летальности в отдаленном периоде после перенесенного сепсиса, то на сегодняшний день существует ряд ретроспективных популяционных исследований. При исследовании когорты из 970 пациентов, включающей людей с перенесенным инсультом и сепсисом, то 1-, 2- и 5-летняя летальность от всех причин составила 23, 28,8 и 43,8% соответственно по сравнению с показателями летальности среди тех пациентов, которые не переносили сепсис – 1, 2,6 и 8,3% соответственно [23]. В другом исследовании, выполненном в Шотландии, были изучены отдаленные исходы у 439 пациентов, переживших тяжелый сепсис в отделении интенсивной терапии. Летальность через 3,5 года составила 58%, а через 5 лет – 61% [24].

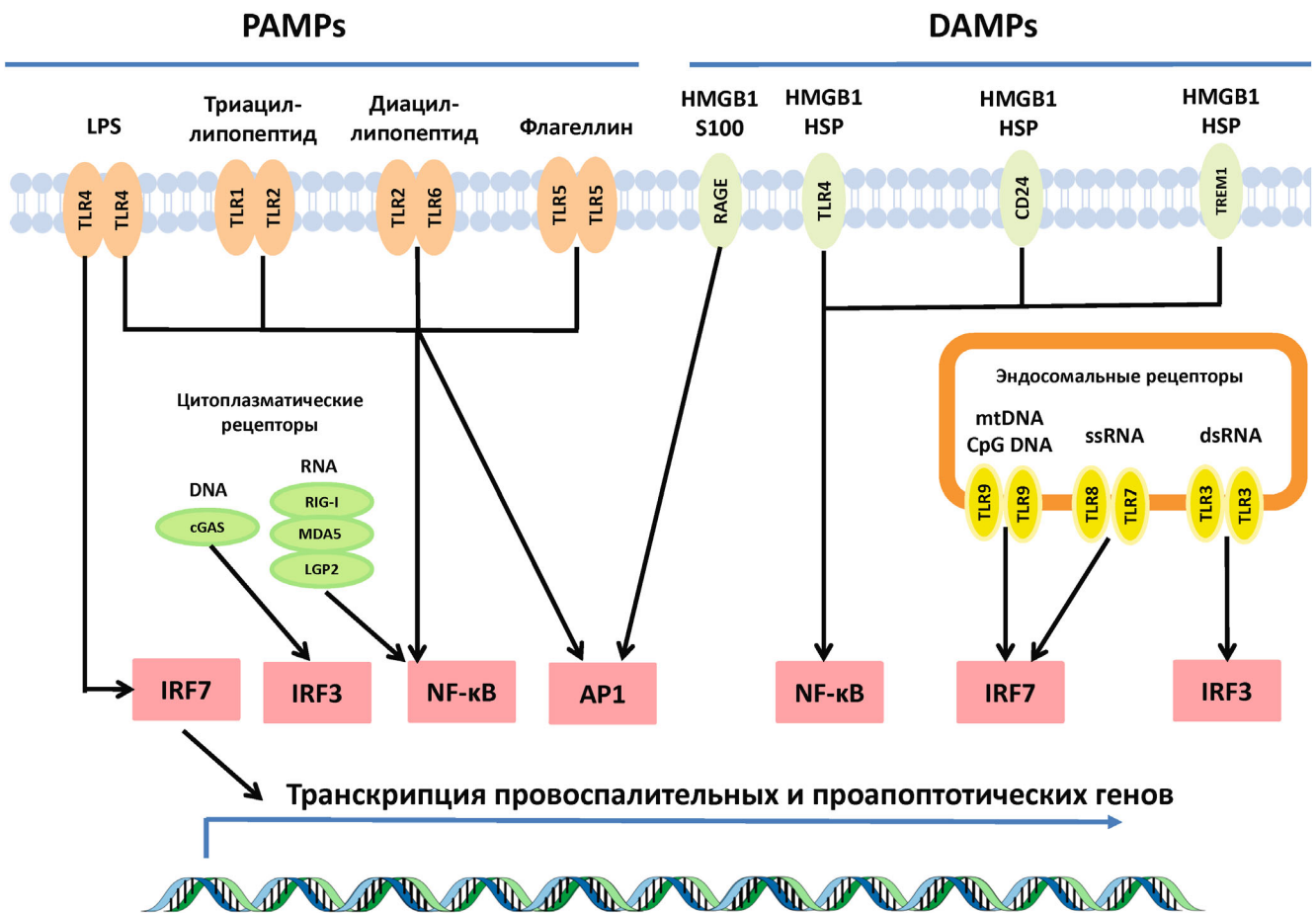
И, наконец, наибольший интерес представляет обширное ретроспективное когортное исследование, в котором были проанализированы данные о 83 974 пациентах, перенесших септический шок, сепсис и тяжелые инфекции в промежутке 2009–2016 гг. в Германии. Важность этого исследования заключается в том, что пациенты были отобраны с использованием критериев, близких к нынешнему определению Sepsis-3. Число выживших пациентов с тяжелыми инфекциями составило 28 449, с сепсисом – 53 085, с септическим шоком – 2440 человек. При этом 5-летняя летальность при развившемся септическом шоке составила 56,1% (1369 пациентов из 2440), при сепсисе – 62,1% (32 952/53 085) и при тяжелых инфекциях – 52,4% (14 909 / 28 449) [25].

На сегодняшний день практически не существует проспективных наблюдательных исследований о влиянии перенесенного сепсиса на исходы лечения в отдаленном периоде после выписки из стационара. Поэтому были инициированы исследования, которые позволят оценить среднесрочные и долгосрочные функциональные нарушения у пациентов, перенесших сепсис в ОРИТ. В немецком исследовании Mid-German Sepsis Cohort (MSC) предполагаемый расчетный объем выборки составляет 3000 пациентов, выписанных из ОРИТ после перенесенного сепсиса [26]. Будут проанализированы функциональная активность в повседневной жизни, а также 3- и 5-летняя летальность, ког-

нитивные, эмоциональные и физические нарушения. В четырех голландских клиниках в ОРИТ уже проводится MONITOR-IC, представляющее собой многоцентровое проспективное контролируемое когортное исследование. Пациенты включаются в исследование в период с июля 2016 г. по июль 2021 г. и будут наблюдаться в течение 5 лет. Согласно планированию исследования, предполагается отобрать 12 000 пациентов, выживших после лечения в ОРИТ, причем когорта пациентов, перенесших сепсис, будет проанализирована отдельно. Конечные точки исследования: функциональная активность, летальность, когнитивные, эмоциональные и физические нарушения [27].

Ухудшение состояния здоровья после перенесенного сепсиса имеет много причин: это и прогрессирование хронических заболеваний, и остаточная органная недостаточность, и нару-

шение функций иммунной системы. Патогенез осложнений перенесенного сепсиса после выписки из стационара изучен мало, но, вероятно, зависит от остроты септического состояния (например, тяжесть инфекции), особенности реакции хозяина на инфекцию) и качества оказанного лечения в ОИТ (например, своевременность и правильность оказания медицинской помощи при сепсисе, ятрогенные осложнения, связанные с лечением). Особого внимания заслуживает проблема лечения септического шока. Приведенные статистические данные говорят о том, что за последнюю четверть века не удалось заметно снизить госпитальную летальность, несмотря на постоянно совершенствуемые алгоритмы диагностики и лечения [28]. Отдаленные исходы у пациентов, перенесших септический шок, также демонстрируют удручающую картину: через 2 года в живых остается менее четверти



Основные рецепторы DAMPs, PAMPs и транскрипционные факторы, участвующие в передаче сигнала. Рецепторы PAMPs (оранжевые) и DAMPs (зелёные) находятся на плазматической мембране клетки. Стимуляция этих рецепторов приводит к активации внутриклеточного сигнального пути и транскрипционных факторов (обозначены прямоугольниками), инициации транскрипции провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления и апоптоза. Внутриклеточные патогенные PAMPs могут узнаваться цитоплазматическими или эндосомальными рецепторами. (С цветным вариантом рисунка можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>)

пациентов с разной степенью выраженности органной дисфункции. В этой связи заслуживает внимания и обсуждения среди врачей-реаниматологов концепция «феноптоза», предложенная Владимиром Петровичем Скулачевым.

По его мнению, септический шок – это «суицидальный механизм» запрограммированной смерти организма, который было предложено назвать «феноптозом» (по аналогии с апоптозом), который защищает человеческую популяцию от опасно инфицированных пациентов [29]. Многие признаки септического шока указывают на то, что гибель больного инициирована самим организмом, в то время как роль возбудителя достаточно пассивна. Эндотоксин, вызывающий избыточную воспалительную реакцию – это липополисахарид, образующий стенку грамотрицательной бактерии. Токсичность эндотоксина зависит от эндотоксин-связывающего белка в крови пациента и некоторых рецепторов в плазматической мембране клеток человека (TLR4), после связывания с которыми инициируется массивный выброс цитокинов за счет активации транскрипционных факторов NF-κB, IRF3 и AP1 (рисунок), которые в крайних случаях могут вызывать апоптоз клеток органов-мишеней. По мнению Скулачева, вполне вероятно, что развитие септического шока будет невозможно, когда мы идентифицируем и блокируем все рецепторы, участвующие в обработке феноптотического сигнала, вызванного липополисахаридом и другими инициирующими веществами [30]. Что касается бактериального липополисахарида как такового, то он, по-видимому, не опасен до тех пор, пока не может быть распознан макроорганизмом, являясь сигналом

появления в крови и тканях грамотрицательных бактерий. Если степень заражения не слишком высока, то все эти меры, безусловно, полезны для организма. Вот почему общепринятое мнение о сепсисе состоит в том, что он представляет собой чрезмерное использование макроорганизмом своих защитных средств против патогенных микроорганизмов [31, 32]. В усилении воспалительного ответа, вызванного патогеном, принимают участие не только «чужеродные» молекулы этого патогена (PAMPs), но и разрушенные компоненты клеток и тканей организма-хозяина (DAMPs), которые, действуя совместно, приводят к активации целого ряда транскрипционных факторов (рисунок).

Феноптоз – это последняя линия обороны, когда самоликвидация наиболее опасных инфицированных особей предотвращает гибель популяции. На сегодняшний день мы смогли избавиться от большинства особо опасных инфекционных заболеваний, но феноптоз продолжает приводить к смерти пациентов с инфекциями, которые уже не представляют опасности для популяции. В такой ситуации становится важным поиск средств, которые могут сломать эту атаку программу самоуничтожения индивида и заблокировать молекулярные механизмы реализации феноптозного сигнала.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., and Pinsky, M. R. (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care, *Crit. Care Med.*, **29**, 1303-1310.
2. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., et al. (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3), *JAMA*, **315**, 801-810, doi: 10.1001/jama.2016.0287.
3. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*, **315**, 762-774, doi: 10.1001/jama.2016.0288.
4. Руднов В. А., Кулабухов В. В. (2016) Сепсис-3: Обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги, *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, **13**, 4-11, doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
5. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., et al. (2017) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock, *Crit. Care Med.*, **45**, 486-552.
6. Zimmerman, J. E., Kramer, A. A., and Knaus, W. A. (2013) Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012, *Crit. Care*, **17**, R81.
7. Halpern, N. A., and Pastores, S. M. (2010) Critical care medicine in the United States 2000-2005: an analysis of bed numbers, occupancy rates, payer mix, and costs, *Crit. Care Med.*, **38**, 65-71.
8. Reinhart, K., Daniels, R., Kissoon, N., Machado, F. R., Schachter, R. D., and Finfer, S. (2017) Recognizing sepsis as a global health priority – a WHO resolution, *N. Engl. J. Med.*, **377**, 414-417.
9. Rhee, C., Dantes, R., Epstein, L., Murphy, D. J., Seymour, C. W., et al. (2017) Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014, *JAMA*, **318**, 1241-1249.
10. Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., et al. (2016) International forum of acute care trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current esti-

- mates and limitations, *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, **193**, 259-272.
11. Bauer, M., Groesdonk, H. V., Preissing, F., Dickmann, P., Vogelmann, T., et al. (2021) Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis, *Anaesthetist*, **9**, 1-8, doi: 10.1007/s00101-021-00917-8.
  12. Brun-Buisson, C., Doyon, F., Carlet, J., Dellamonica, P., Gouin, F., et al. (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis, *JAMA*, **274**, 968-974.
  13. Annane, D., Aegerter, P., Jars-Guincestre, M. C., and Guidet, B. (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **168**, 165-172.
  14. Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., et al. (2016) Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3), *JAMA*, **315**, 775-787.
  15. Vincent, J.-L., Gabriel, J., David, S., Olariu, E., and Cadwell, K. (2019) Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis, *Crit. Care*, **23**, 196, doi: 10.1186/s13054-019-2478-6.
  16. Schmidt, K., Gensichen, J., Fleischmann-Struzek, C., Bahr, V., Pausch, C., et al. (2020) Long-term survival following sepsis, *Dtsch. Arztebl. Int.*, **46**, 775-782, doi: 10.3238/arztebl.2020.0775.
  17. Iwashyna, T. J., Ely, E. W., Smith, D. M., and Langa, K. M. (2010) Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis, *JAMA*, **304**, 1787-1794.
  18. Alobaidi, R., Basu, R. K., Goldstein, S. L., and Bagshaw, S. M. (2015) Sepsis-associated acute kidney injury, *Semin. Nephrol.*, **35**, 2-11.
  19. Prescott, H. C., Langa, K. M., and Iwashyna, T. J. (2015) Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions, *JAMA*, **313**, 1055-1057.
  20. Prescott, H., and Angus, D. (2018) Enhancing recovery from sepsis: a review, *JAMA*, **319**, 62-75, doi: 10.1001/jama.2017.17687.
  21. Yende, S., Linde-Zwirble, W., Mayr, F., Weissfeld, L. A., Reis, S., and Angus, D. C. (2014) Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **189**, 106501074.
  22. Ou, S.-M., Chu, H., Chao, P.-W., Lee, Yi-J., Kuo, S.-C., et al. (2016) Long-term mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors: a nationwide population-based study, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **194**, 209-217.
  23. Wang, H. E., Szychowski, J. M., Griffin, R., Safford, M. M., Shapiro, N. I., and Howard, G. (2014) Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population-based cohort study, *BMJ Open*, **4**, e004283, doi: 10.1136/bmjopen-2013-004283.
  24. Cuthbertson, H., Elders, A., Hall, S. (2013) Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis, *Crit. Care*, **17**, R70.
  25. Rahmel, T., Schmitz, S., Nowak, H., Schepanek, K., Bergmann, L., et al. (2020) Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: the importance of aftercare, *PLoS One*, **15**, e0228952, doi: 10.1371/journal.pone.0228952.
  26. Scherag, A., Hartog, C. S., Fleischmann, C., Dominique Ouart, D., Hoffmann, F., et al. (2017) A patient cohort on long-term sequelae of sepsis survivors: study protocol of the Mid-German Sepsis Cohort, *BMJ Open*, **7**, e016827, doi: 10.1136/bmjopen-2017-016827.
  27. Geense, W., Zegers, M., Vermeulen, H., van den Boogaard, M., and van der Hoeven, J. (2017) MONITOR-IC study, a mixed methods prospective multicentre controlled cohort study assessing 5-year outcomes of ICU survivors and related healthcare costs: a study protocol, *BMJ Open*, **7**, e018006, doi: 10.1136/bmjopen-2017-018006.
  28. Henriksen, D. P., Pottgard, A., Laursen, C. B., Jensen, T. G., Hallas, J., et al. (2017) Intermediate-term and long-term mortality among acute medical patients hospitalized with community-acquired sepsis: a population-based study, *Eur J Emerg Med.*, **24**, 404-410, doi: 10.1097/MEJ.0000000000000379.
  29. Skulachev, V. P. (1997) Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1191-1195.
  30. Skulachev, V. P. (1999) Phenoptosis: programmed death of an organisms, *Biochemistry (Moscow)*, **64**, 1418-1426.
  31. Skulachev, V. P. (2002) Programmed death phenomena: from organelle to organism, *Ann N Y Acad Sci.*, **959**, 214-237, doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02095.x.
  32. Skulachev, V. P. (2003) Aging and the programmed death phenomenon, in *Top. Curr. Genet.* (Nystrom, T., and Osiewacz, H. D., eds.) Model System in Aging, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, pp. 192-237.

## LONG-TERM OUTCOMES AFTER SEPSIS

### Mini-Review

O. A. Grebenchikov\* and A. N. Kuzovlev

*Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, 107031 Moscow, Russia;  
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru*

Sepsis is one of the most significant problems of modern medicine. Long-term outcomes in patients after septic shock seems very depressing: in 75% of patients who survived sepsis and underwent septic shock, there are signs of organ failure and persistent functional deficit. The acute septic process and the treatment in the intensive care unit itself largely determines the pathogenesis of further complications of sepsis. In this regard, the concept of "phenoptosis" proposed by Prof. Skulachev, in which septic shock is a suicidal mechanism of programmed death of an organism, which protects the human population from dangerously infected individuals. The article describes a potential treatment concept for sepsis based on the notion that septic shock will not be possible when we identify and block all receptors involved in the processing of phenoptotic signal caused by lipopolysaccharide and other substances that initiate septic shock. It seems promising to search for agents that can block the molecular mechanisms of the phenoptotic signal realization.

**Keywords:** sepsis, septic shock, lipopolysaccharide, lethality, phenoptosis