

УДК 616.94-085

Современные подходы к лечению сепсиса: есть ли новые надежды?

(Лекция)*

Д. Коэн

Кафедра инфекционных болезней и микробиологии, медицинский факультет Брайтонского университета, Брайтон, Великобритания

Modern Approaches to the Treatment of Sepsis: Are There New Hopes? (Lecture)*

J. Cohen

Department of Infectious Diseases and Microbiology, Brighton University Medical School, Brighton, UK

Введение

В настоящее время сепсис остается одной из самых тяжелых инфекций, характеризующейся высокой частотой летальных исходов. Очевидно, что пациентам с сепсисом и септическим шоком требуется длительное комплексное лечение, включающее как интенсивную поддерживающую терапию, так и назначение специфических препаратов.

Жизненно необходимый раздел лечения сепсиса – поддерживающая терапия. Практически всем пациентам этой группы требуется *оксигенотерапия*. Более того, многие из них имеют показания к проведению *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ).

Пациенты с септическим шоком нуждаются также в *инфузионной терапии*, направленной на восстановление *объема циркулирующей крови* (ОЦК), коррекцию водно-электролитного баланса и поддержание кислотно-основного состояния. Во многих случаях возникает необходимость использования *препаратов, обладающих вазопрессорным эффектом*, позволяющих поддержать оптимальный уровень артериального давления.

Один из важнейших разделов комплексной терапии сепсиса – *дренирование или удаление первич-*

ного(ых) очага(ов) инфекции (септических очагов). Оставшийся септический очаг, например абсцесс любой локализации у пациента с развившимся сепсисом, будет способствовать сохранению симптомов и дальнейшему прогрессированию болезни. Обратное развитие процесса и начало выздоровления оказывается в таких случаях практически невозможным, даже несмотря на массивную антибиотикотерапию.

Наряду с указанными общими мероприятиями, проводимыми практически всем пациентам с этой тяжелой патологией, необходимым и в большинстве случаев определяющим исход болезни является назначение специфических препаратов.

В настоящей лекции подробно рассмотрены *два* наиболее важных аспекта специфической терапии сепсиса – *антибактериальная* и *дополнительная лекарственная терапия*.

Антибактериальная терапия

Не вызывает сомнения тот факт, что одним из важнейших разделов ведения пациентов с сепсисом является правильный выбор антимикробных препаратов. В действительности же иногда создается

* Прочитана на V Международной конференции МАКМАХ «Антимикробная терапия» 4–6 июня 2002 г., Москва.

* Has been given on V IASMAC International conference «Antimicrobial therapy» 4–6 June 2002, Moscow.

впечатление, что клиницист в большинстве случаев пользуется одной стандартной, «хорошо отработанной» схемой, которую применяет у любого пациента с сепсисом. При этом назначение такой «универсальной» антимикробной терапии проводится без учета особенностей клинического течения болезни у конкретного пациента.

В связи с этим прежде всего важно осознать, что не существует и не может существовать одного универсального режима *антибактериальной терапии* (АБТ), оптимального для любого пациента с сепсисом. В каждом случае выбор антибиотика должен осуществляться индивидуально с учетом влияния различных факторов как со стороны макроорганизма, так и со стороны возбудителя инфекции.

Почему же так важен правильный выбор антимикробных препаратов при сепсисе?

В о - п е р ы х, назначение адекватного режима АБТ позволяет добиться более благоприятного исхода болезни. Более того, в некоторых случаях это может способствовать снижению частоты летальных исходов, связанных с сепсисом. В то же время в отдельных ситуациях рациональный выбор антибиотика позволяет повысить эффективность лечения, например, уменьшить риск развития у пациента токсических реакций.

В о - в т о р ы х, правильный выбор АБТ снижает вероятность развития антибиотикорезистентности.

В - т р е т ь и х, выбор адекватного режима АБТ позволяет уменьшить стоимость лечения отдельных пациентов. В некоторых случаях более быстрое выздоровление больных, связанное с назначением оптимальной терапии, способствует также снижению экономических затрат, например, за счет сокращения сроков стационарного лечения.

Существует большое количество различных факторов, которые необходимо учитывать при выборе АБТ у пациентов с сепсисом. Несомненно, что ведущим критерием является эффективность антибиотика. Она, в свою очередь, определяется такими характеристиками, как спектр антимикробной активности, фармакокинетика и фармакодинамика антибиотика, а также структурой резистентности к нему наиболее распространенных патогенов. Более того, как уже указывалось, обязательно следует учитывать профиль безопасности препарата и его стоимость.

Выбор оптимального режима АБТ в условиях, когда идентифицирован причинный микроорганизм и известна его чувствительность к антибиотикам, не представляет особых трудностей. И, напротив, назначение стартовой (эмпирической) терапии пациентам с сепсисом до получения результатов

микробиологического исследования является серьезной проблемой. В связи с этим важно точно установить, какие факторы влияют на выбор эмпирической АБТ при сепсисе.

Простую, но очень значимую клиническую информацию представляют собой данные о первичной локализации инфекции у пациентов с сепсисом. Поэтому в первую очередь следует выяснить, что явилось источником развития сепсиса: интраабдоминальная инфекция, инфекция дыхательных путей, кожи и мягких тканей или мочевыводящих путей?

Необходимость получения таких данных объясняется значительными различиями эпидемиологии каждого из этих состояний. В связи с этим простое объективное обследование пациента может оказать большую помощь при выборе рациональной АБТ.

Не менее важными являются данные о характере инфекции. Очевидно, что эпидемиология внебольничных инфекций и чувствительность их возбудителей к антимикробным препаратам отличаются принципиально от этих же инфекций, но вызванных госпитальными штаммами возбудителя.

Большое значение имеет знание географии региона, в котором была приобретена инфекция, ставшая причиной развития сепсиса. Это объясняется широким распространением в настоящее время туризма, в связи с чем в стационар может поступить пациент, еще несколько дней назад находившийся в другой части мира.

В то же время хорошо известно, что структура антибиотикорезистентности возбудителей может различаться не только в разных странах и регионах, но и в пределах даже одного стационара и отделения. В связи с этим, несомненно, что данные о наиболее вероятном месте «приобретения» пациентом инфекции также влияют на рациональный выбор АБТ.

Еще одним важным фактором, определяющим выбор антибиотика, являются особенности клинического статуса пациента, в частности сопутствующие болезни, а также функции иммунной системы. В связи с этим необходимо найти по возможности точный ответ на вопрос, по какой причине инфекция у пациента приобрела генерализованный характер? Явилось ли это результатом массивного инфицирования, например, при проникающем ранении брюшной полости, или обусловлено нейтропенией или другим иммунодефицитным состоянием, связанным с проводившейся ранее химиотерапией?

Следует еще раз подчеркнуть, что эпидемиология инфекции, например пневмонии, ставшей источником развития сепсиса, значительно различается в зависимости от характера сопутствующей патологии.

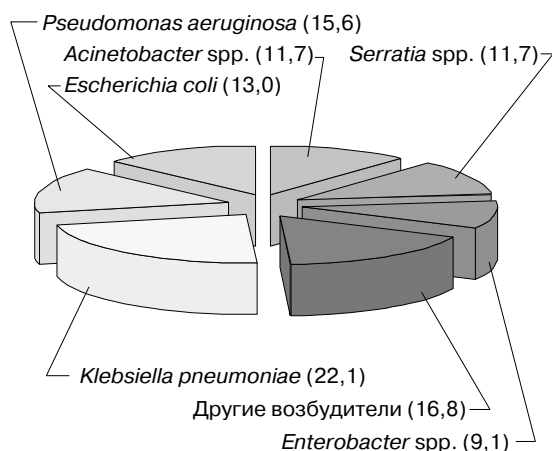


Рис. 1. Этиологическая структура нозокомиальных инфекций крови в России в 2002 г., по данным исследования ИРИС, %

Наконец, решающим фактором при выборе АБТ у пациента с сепсисом является знание картины антибиотикорезистентности наиболее вероятных возбудителей. Необходимо отметить, что при этом на выбор эмпирической АБТ существенно влияют именно локальные данные о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

На рис. 1 представлена этиологическая структура нозокомиальных инфекций крови, полученная в ходе исследования ИРИС (данные готовятся к печати), проведенного в России в 2002 г.

Согласно указанному исследованию в настоящее время в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций крови в России преобладают грамотрицательные микроорганизмы. Среди них наиболее распространенными являются *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. В то же время на долю грамположительных бактерий приходится 16,8% от числа исследованных образцов.

Результаты определения чувствительности выделенных штаммов к антимикробным препаратам свидетельствуют о том, что в в России высок уровень резистентности грамотрицательных нозокомиальных возбудителей, таких, как *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, к гентамицину, ципрофлоксацину, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефалоспорином (рис. 2). Еще более высокий уровень резистентности к антибиотикам, широко используемым для лечения нозокомиальных инфекций крови, наблюдается у *Serratia* spp. и *Acinetobacter* spp. (рис. 2).

Эти данные еще раз указывают на то, что эмпирический выбор антибиотика у пациентов с сепси-

сом в значительной степени зависит от локальной картины антибиотикорезистентности основных возбудителей.

Высокий уровень летальности пациентов с сепсисом не оставляет клиницисту права на ошибку, определяет жизненную важность правильного выбора эмпирической терапии. В связи с этим необходимо предпринять все возможное, чтобы именно стартовая терапия, подобранная индивидуально с учетом перечисленных факторов, оказалась адекватной.

В настоящее время серьезной клинической проблемой является рост распространенности плазмидных β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) у грамотрицательных микроорганизмов. Опасность заключается в том, что эти ферменты разрушают цефалоспорины III и IV поколений, широко используемые для лечения тяжелых инфекций, в том числе нозокомиальных.

Так, в 1997–2000 гг. в Европе была проведена крупная программа исследования распространенности антимикробной резистентности – MYSTIC. Было протестировано 13 793 штаммов, полученных из 31 центра 10 стран Восточной и Западной Европы. В рамках этой программы, в частности, изучалась ежегодная динамика распространенности БЛРС у грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Результаты исследования представлены на рис. 3.

Оказалось, что ежегодная частота грамотрицательных бактерий-продуцентов БЛРС, преимущественно в странах Восточной Европы, имеет тенденцию к значительному скачкообразному росту [1]. При этом наиболее высокий уровень (до 47%) отмечается в России.

Устойчивость к антимикробным препаратам грамположительных микроорганизмов, особенно энтерококков, в России по сравнению с другими странами является менее серьезной проблемой. Например, не являются проблемой ванкомицино-резистентные штаммы *Enterococcus* spp., в то время как в США и некоторых странах Европы ванкомицино-резистентность у энтерококков считается серьезной проблемой [2]. Это, возможно, объясняется невысокой частотой использования ванкомицина в стационарах России.

В целом, обсуждая важность выбора эмпирической АБТ, следует особенно подчеркнуть, что назначение неадекватной стартовой терапии при сепсисе приводит к резкому увеличению летальности этих пациентов. Доказательством этому служат многочисленные клинические исследования.

Так, например, Е.Н. Ibrahim и соавт. установили взаимосвязь между адекватностью эмпирической

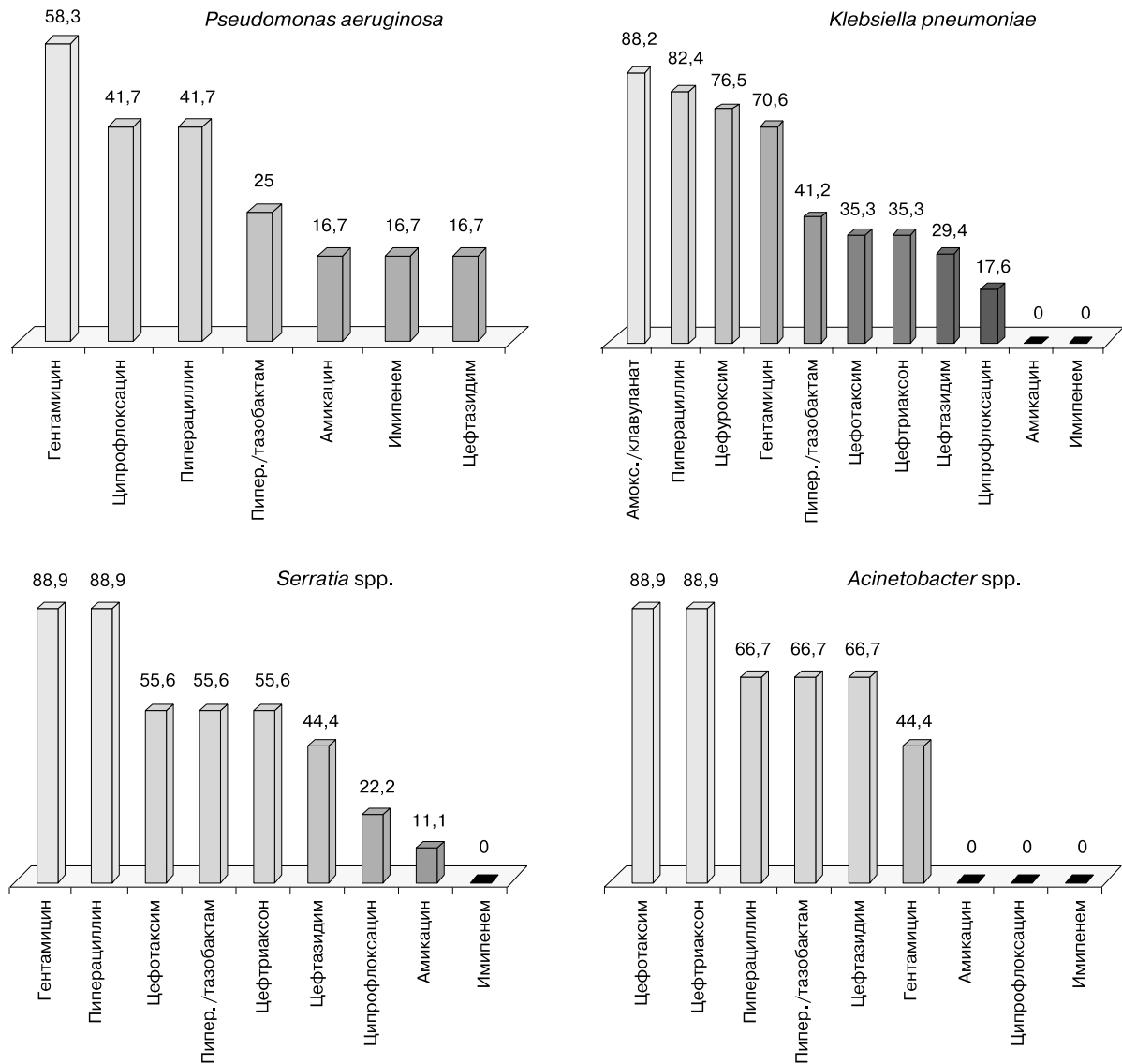


Рис. 2. Резистентность к антимикробным препаратам проблемных грамотрицательных возбудителей инфекций крови в России, %

АБТ и частотой летальных исходов у пациентов с инфекциями крови в *отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)*. В исследование были включены 492 пациента, у 147 (29,9%) из них терапия антимикробными препаратами была неадекватной. Летальность пациентов, получавших адекватную стартовую терапию, была достоверно ниже, чем больных, которым по различным причинам была назначена неадекватная АБТ, и составила 28,4 против 61,9% соответственно (относительный риск – 2,18; $p < 0,001$) [3].

Результаты множественного регрессионного анализа показали, что назначение неадекватной

АБТ у госпитализированных пациентов с инфекциями крови является независимым фактором риска развития летального исхода ($p < 0,001$). При этом неадекватная терапия чаще назначалась пациентам, у которых были выделены «проблемные» микроорганизмы. Так, для пациентов с инфекцией, вызванной ванкомицинорезистентными энтерококками, она составила 100%, *Candida spp.* – 95,1%, метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* – 32,6%, коагулазонегативными стафилококками – 21,9%.

Приведенные данные убедительно доказывают необходимость тщательной оценки влияния всех приведенных факторов, позволяющей в реальных

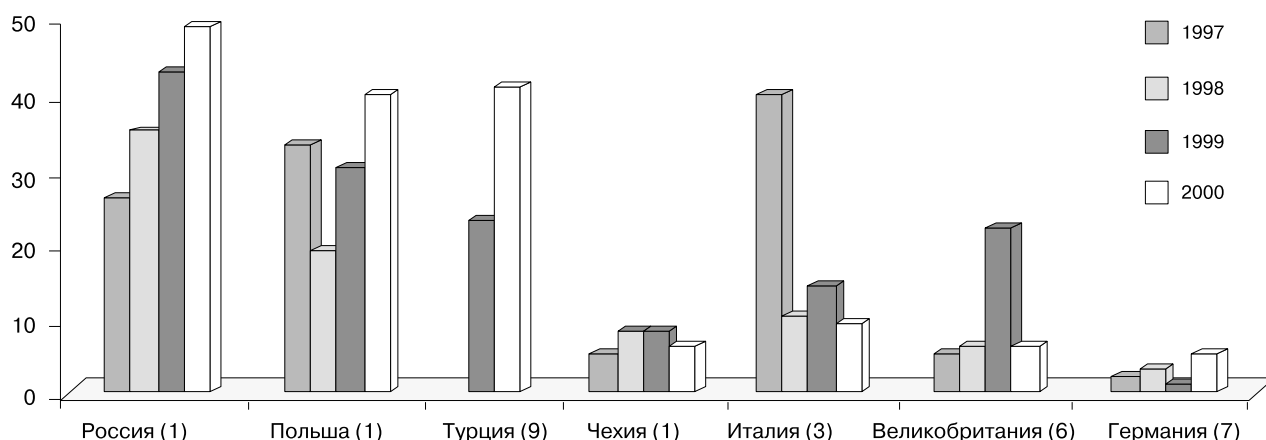


Рис. 3. Распространенность β -лактамаз расширенного спектра действия у бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, %. В скобках указано количество центров, участвовавших в исследовании в 1997–2000 гг. [1]

условиях сделать адекватный выбор АБТ у пациентов с сепсисом. Для этого чрезвычайно важно использовать доказательные данные, полученные в клинических исследованиях.

В связи с этим особый интерес представляют данные, размещенные на сайте www.sepsisforum.org. Они представляют собой материалы Международного форума по проблемам сепсиса, состоявшегося в 2001 г. [4]. С позиций доказательной медицины в них детально рассмотрены различные аспекты ведения пациентов с сепсисом, в том числе и АБТ.

Антимикробная терапия сепсиса с позиций доказательной медицины

Приведенные ниже рекомендации, касающиеся особенностей выбора антибактериальных препаратов при сепсисе, были разработаны международной группой экспертов, занимающихся изучением сепсиса и предоставивших результаты собственных клинических исследований [4].

Основные положения, полученные при анализе доказательных данных, сформулированы в виде ответов на вопросы. В соответствии с принципами доказательной медицины каждая рекомендация сопровождается оценкой степени доказательности данных, на которых она основана. Категории степени доказательности и оценка приводимых рекомендаций представлены в табл. 1 и 2.

Появление в последнее время новых антимикробных препаратов широкого спектра действия, обладающих мощным бактерицидным эффектом, заставляет пересмотреть взгляды на необходимость использования различных комбинаций

препаратов при лечении тяжелых инфекций, в том числе инфекций крови. В связи с этим основной вопрос, касающийся выбора режима АБТ, является ли эмпирическая монотерапия сепсиса такой же эффективной, как комбинированная терапия, представленная во многих случаях традиционными препаратами, такими, например, как β -лактамы + аминогликозиды?

Карбапенемы

Группой антибиотиков, в первую очередь рассматриваемых в качестве альтернативы традиционным комбинациям для эмпирической терапии сепсиса, являются карбапенемы.

В последние 10 лет проведено большое количество клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность монотерапии карбапенемами и традиционной комбинированной терапии (β -лактамы + аминогликозид) пациентов с инфекциями крови [5, 6, 7]. Все исследования выполнялись на большом количестве больных, были проспективными, рандомизированными и контролируруемыми. Полученные в них данные являются статистически достоверными и соответствуют принципам доказательной медицины, в связи с чем могут быть использованы в качестве практических рекомендаций.

Не останавливаясь подробно на каждом исследовании, следует сказать, что основные их результаты оказались практически одинаковыми. Во всех исследованиях частота удовлетворительных результатов лечения и летальных исходов, связанных с сепсисом, оказалась сходной (p – статистически не значим) у пациентов, получавших монотерапию карбапенемами, и у больных, лечившихся комбина-

Таблица 1. Категории оценки степени доказательности предлагаемых рекомендаций

Категория	Определение
A	Убедительные доказательства «за» использование рекомендации
B	Относительно убедительные доказательства «за» использование рекомендации
C	Слабые доказательства «за» или «против» использования рекомендации
D	Относительно убедительные доказательства «против» использования рекомендации
E	Убедительные доказательства «против» использования рекомендации

цией антимикробных препаратов. Более того, частота нежелательных лекарственных реакций была сравнимой в обеих группах.

Таким образом, можно сделать заключение, что эмпирическая монотерапия сепсиса карбапенемами является такой же эффективной и безопасной, как использование комбинации β -лактама + аминогликозид.

Эта рекомендация по степени доказательности данных отнесена к категории В. Несмотря на существование категории А, категория В, вероятно, является максимально возможной степенью доказательности, которая может быть получена, учитывая трудности получения данных у такой тяжелой категории пациентов, как пациенты с сепсисом.

Цефалоспорины III–IV поколений

Другая группа антибиотиков, которая может быть использована в качестве монотерапии сепсиса, – цефалоспорины III или IV поколения.

Международной группой экспертов был также проведен анализ нескольких сравнительных клинических исследований эффективности цефалоспоринов III или IV поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефепим) и традиционной комбинированной АБТ [8–11]. Необходимо отметить, что количество включенных в них пациентов было значительно меньше, чем в исследованиях эффективности карбапенемов.

Частота удовлетворительных результатов лечения и летальных исходов, связанных с сепсисом, при назначении цефалоспоринов III или IV поколения в качестве монотерапии сепсиса оказалась сходной с таковой у пациентов, получавших различные комбинации антибиотиков (p – статистически не значим). Более того, практически во всех исследованиях в группе пациентов, получавших монотерапию цефалоспоринами, была зарегистрирована более низкая частота нежелательных лекарственных реакций, таких, как суперинфекция и нефротоксичность.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что эмпирическая монотерапия сепсиса цефалоспоринами III или IV поколения, вероятно,

также достаточно эффективна, как и традиционная комбинированная терапия.

Степень доказательности данных, на которых основана эта рекомендация, отнесена международной группой экспертов к категории С. В связи с этим она имеет более низкую приоритетность, чем рекомендация по использованию в качестве монотерапии карбапенемов, отнесенная к категории В.

Фторхинолоны

Наконец, в последнее время в качестве возможной альтернативы для монотерапии сепсиса стали рассматриваться фторхинолоны. Об эффективности их использования при инфекциях крови сообщается всего в нескольких оригинальных публикациях. Однако в действительности эти данные крайне малочисленны и намного менее достоверны, чем данные, на основании которых сформулированы предыдущие рекомендации.

Согласно оценке международной группы экспертов, в настоящее время отсутствуют доказательства в пользу того, что фторхинолоны следует использовать в качестве эмпирической монотерапии сепсиса. Приоритетность этой рекомендации отнесена к категории Е.

В заключение следует сказать, что она является одним из ярких примеров необходимости поиска современных научных подходов, которые бы позволили дать ей объективную оценку.

Линезолид

Несмотря на меньшее представительство грамположительных бактерий в структуре возбудите-

Таблица 2. Основные рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса

Рекомендация	Оценка
Монотерапия карбапенемами эффективна	В
Монотерапия цефалоспоринами III или IV поколения эффективна	С
Эффективность монотерапии фторхинолонами точно не установлена	Е

Таблица 3. *In vitro* активность линезолида в отношении антибиотикорезистентных грамположительных микроорганизмов [12]

Микроорганизмы	МПК ₉₀ , мг/л
Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i>	1–4
Метициллинорезистентный <i>S. epidermidis</i>	1–2
Стрептококки группы А	2–4
Пенициллинорезистентный <i>S. pneumoniae</i>	1
Ванкомицинорезистентные энтерококки	2–4

лей сепсиса, они сохраняют свое клиническое значение.

Особую проблему составляют тяжелые грамположительные инфекции крови, вызванные резистентными к антибиотикам возбудителями. Выбор адекватного режима АБТ в этих ситуациях оказывается достаточно сложным. Тем не менее в последнее время в качестве альтернативы для эмпирической терапии сепсиса, вызванного грамположительными микроорганизмами, стал рассматриваться *линезолид*, недавно ставший доступным и в России.

Линезолид относится к новой группе синтетических антимикробных препаратов – *оксазолидинонов*. Он обладает высокой активностью в отношении широкого спектра грамположительных микроорганизмов.

Механизм действия линезолида бактериостатический, связан с ингибированием синтеза белка в микробной клетке. В табл. 3 представлены данные, характеризующие *in vitro* активность этого антибиотика.

Линезолид активен в отношении «проблемных» грамположительных возбудителей, таких, как метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA), метициллинорезистентный *S. epidermidis* (MRSE), стрептококки группы А, пенициллинорезистентный *S. pneumoniae* и ванкомицинорезистентные энтерококки [12].

Данные *in vitro* активности этого препарата выглядят очень убедительными. Однако необходимо ответить на вопрос, будет ли эффективным использование линезолида в качестве стартовой эмпири-

ческой терапии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком?

В настоящее время имеются доказательные данные, подтверждающие клиническую эффективность линезолида при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, а также инфекций кожи и мягких тканей. Следу-

ет подчеркнуть, что наряду с этим показана его эффективность при лечении такого близкого к сепсису состояния, как нозокомиальная пневмония.

Так, в 2001 г. E. Rubinstein и соавт. провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность использования таких комбинаций, как линезолид + азтреонам и ванкомицин + азтреонам, при нозокомиальной пневмонии [13].

Пациенты первой группы ($n = 203$) получали линезолид (внутривенно 600 мг 2 раза в сутки) в комбинации с азтреонамом, второй группы ($n = 193$) – ванкомицин (внутривенно 1 г 2 раза в сутки) в комбинации с азтреонамом. Длительность терапии в обеих группах составила 7–21 день. Не выявлено статистически значимых различий между частотой удовлетворительных результатов терапии (66,4 против 68,1%) и частотой эрадикации возбудителя (67,9 против 71,8%) в обеих группах ($p = 0,79$) [13].

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что линезолид по эффективности сходен с ванкомицином. Однако отсутствие различий в этом исследовании не может служить доказательством того, что линезолид будет также эффективен у пациентов с сепсисом.

В то же время в отдельных клинических ситуациях, когда в качестве возбудителя предполагаются резистентные к антимикробным препаратам (например, к ванкомицину) грамположительные бактерии, эти данные могут в какой-то мере служить доказательством «за» использование линезолида.

Таблица 4. Эффективность терапии низкими дозами глюкокортикоидов у пациентов с тяжелым септическим шоком [15]

Показатель	Глюкокортикоиды	Плацебо	p
Обратное развитие симптомов шока на 7-й день	15/22	4/19	0,007
Обратное развитие симптомов шока на 28-й день	21/22	11/19	0,005
Улучшение показателей гемодинамики	Различия статистически не значимы		
Нежелательные лекарственные реакции/осложнения	Различия статистически не значимы		

Таблица 5. Связь между базальным уровнем кортизола, характером ответа на стимуляцию АКТТ и выживаемостью пациентов с септическим шоком [16]

Гормональный статус	28-дневная летальность, %
Базальный уровень кортизола ≤ 34 мкг/дл, Δ max > 9 мкг/дл	26
Базальный уровень кортизола = 34 мкг/дл, Δ max ≤ 9 мкг/дл	
или базальный уровень кортизола > 34 мкг/дл, Δ max > 9 мкг/дл	67
Базальный уровень кортизола > 34 мкг/дл, Δ max ≤ 9 мкг/дл	82

В заключение следует упомянуть об одном интересном исследовании, выполненном N. Singh и V. Yu. Авторы выделили наиболее важные моменты, связанные с выбором АБТ у пациентов с сепсисом. Несмотря на имеющиеся доказательные данные, полученные в клинических исследованиях, остается очевидным тот факт, что обобщенные рекомендации по АБТ сепсиса лишь в редких случаях могут быть адекватно использованы в конкретных клинических условиях [14].

Достаточно взглянуть хотя бы на структуру резистентности возбудителей к антимикробным препаратам в различных регионах, которая настолько сильно различается между собой, что практически невозможно, опираясь на такие сведения, разработать единые, приемлемые для всех практические рекомендации. В связи с этим при выборе АБТ следует руководствоваться таким подходом, при котором самые общие принципы применяются только в соответствии с региональной и локальной эпидемиологической информацией.

Авторы делают вывод о том, что широкий спектр вероятных возбудителей, различная эпидемиология инфекций, являющихся источником сепсиса, а также разнообразие сопутствующих инфекций и болезней – все это не позволяет обобщить имеющиеся доказательные данные и создать на их основе единые практические рекомендации по АБТ сепсиса [14].

Дополнительная лекарственная терапия

Активный интерес вызывает интенсивно развивающийся в последние годы раздел терапии сепси-

са, который иногда называют *дополнительной лекарственной терапией*. Он предполагает использование лекарственных препаратов, не обладающих антимикробной активностью. Как известно, в последние 10–15 лет в этой области были сделаны значительные научные успехи. Наконец, стали наблюдаться определенные достижения в терапии сепсиса, которые постепенно внедряются в повседневную клиническую практику.

В настоящее время на стадии экспериментальных исследований находится огромное количество перспективных химических соединений и лекарственных препаратов, которые еще не готовы для клинических испытаний. Однако далее будут более подробно рассмотрены те терапевтические подходы, которые уже сейчас широко доступны в клинической практике.

Глюкокортикоидные препараты

Известно, что кортикостероиды широко используются в комплексной терапии сепсиса в последние 20–30 лет. В 60-х годах XX века для лечения пациентов с сепсисом применяли высокие дозы *глюкокортикоидов*. В частности, использовали, иногда повторными курсами, до 1 г метилпреднизолона. Подобная тактика назначения кортикостероидов была очень привлекательна, однако в последнее время отчетливо продемонстрирована ее ошибочность.

Крупные клинические исследования, в которых изучались возможности использования высоких доз глюкокортикоидов в лечении сепсиса, не выявили каких-либо преимуществ данного подхода.

Таблица 6. Исследование эффективности активированного протеина С у пациентов с тяжелым сепсисом [18]

Критерий	Плацебо, n = 840	Активированный протеин С, n = 850
Возраст, лет	60,6±16,5	60,5±17,2
Средняя оценка по шкале АРАСНЕ II	25,0	24,6
Пациенты, находящиеся на ИВЛ, %	77,6	73,3
Пациенты с шоком, %	71,7	70,4

Более того, в некоторых исследованиях были получены статистически значимые доказательства вреда, который может быть нанесен пациенту при их применении. Одним из возможных исключений является брюшной тиф. При всех остальных клинических вариантах сепсиса введение высоких доз глюкокортикоидных препаратов противопоказано.

В последние несколько лет разработан принципиально новый подход к использованию глюкокортикоидов у пациентов с сепсисом. Он заключается в назначении низких доз этих препаратов. В нескольких исследованиях, часть из которых еще не опубликована, доказаны существенные преимущества такого варианта глюкокортикоидной терапии. История изучения этого подхода начинается с конца 90-х годов XX века.

Так, в 1998 г. P.E. Vollaert и соавт. провели относительно небольшое проспективное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, в котором участвовал 41 пациент в поздней стадии септического шока [15]. Такие пациенты составляют самую тяжелую категорию больных сепсисом, так как нуждаются в поддерживающей терапии катехоламинами в течение более 48 ч (катехоламинзависимый септический шок).

В ходе исследования одна группа пациентов в течение 5 сут получала низкие дозы глюкокортикоидов (гидрокортизон внутривенно по 100 мг 3 раза в день), другая – плацебо. В обеих группах в первую очередь оценивался такой показатель, как обратное развитие симптомов шока на 7-й и 28-й день от начала терапии. «Обратное развитие симптомов шока» определялось как состояние, при котором систолическое артериальное давление поддерживается на уровне выше 90 мм рт. ст. в течение 24 ч и более без введения катехоламинов и инфузионной терапии.

Как видно из данных табл. 4, получены статистически значимые различия в пользу эффективности низких доз глюкокортикоидов у пациентов с септическим шоком. При этом исход болезни не зависел от характера ответа на короткий кортикотропиновый тест. В то же время при повторных (в течение 5 дней) измерениях показателей гемодинамики не выявлено значимых различий в обеих группах.

Частота нежелательных лекарственных реакций и осложнений, таких, как желудочно-кишечные кровотечения и присоединение вторичной инфекции, также оказались сходными. Результаты этого исследования являются достаточно убедительными. Однако недостаток заключается в том, что в нем не оценивалось влияние глюкокортикоидной терапии на выживаемость пациентов при септическом шоке.

Другое исследование, проведенное во Франции, было посвящено изучению влияния уровня глюко-

кортикоидов на выживаемость пациентов с тяжелым сепсисом. В ходе исследования измерялись базальный уровень кортизола и его максимальный абсолютный прирост при проведении короткого кортикотропинового теста у 189 пациентов с септическим шоком [16]. При этом определяли связь между этими показателями и выживаемостью пациентов.

Образцы крови для биохимического исследования брали непосредственно перед проведением теста (T0), а также через 30 и 60 мин (T30 и T60 соответственно) после внутривенного введения 0,25 мг тетракозактида (кортикотропина). Изменение уровня кортизола в ответ на введение кортикотропина ($\Delta \max$) определялось как разница между наибольшим значением T30–T60 и значением T0. В качестве основного результата исследования оценивалась частота летальных исходов к 28-му дню от начала развития шока.

Известно, что при сепсисе происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, представляющая собой адекватную реакцию организма на стресс. Это сопровождается выбросом *адренкортикотропного гормона* (АКТГ) и соответственно повышением уровня кортизола в плазме крови. Данные о влиянии базального уровня кортизола на выживаемость пациентов с септическим шоком в настоящее время остаются противоречивыми. С другой стороны, более важным ее предиктором является характер ответа на активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Это исследование основывалось на гипотезе о том, что септический шок у некоторых пациентов представляет разновидность скрытой надпочечниковой недостаточности и в связи с этим может рассматриваться как стероидозависимое состояние. Такие пациенты имеют максимальное напряжение механизмов адаптации и лишены возможности адекватно реагировать на выброс АКТГ. В свою очередь, недостаточный ответ на стимуляцию кортикотропином коррелирует с низкой выживаемостью этой категории пациентов.

Данное предположение наглядно подтверждается при сравнении базального уровня кортизола у выживших и умерших пациентов с септическим шоком. Так, базальный уровень кортизола оказался значительно выше у больных, в последующем умерших от септического шока. Более того, именно у них был зарегистрирован недостаточный ответ на стимуляцию АКТГ, что свидетельствовало о скрытой надпочечниковой недостаточности.

Другая гипотеза, на которой основывается терапевтический подход, связанный с введением

низких доз глюкокортикоидов пациентам с септическим шоком, заключается в том, что больные, выходящие в последующем из шока, имеют определенный резерв кортизола, позволяющий им адекватно реагировать на стимуляцию АКТГ.

Представленные рассуждения наглядно подтверждаются результатами исследования, представленными в табл. 5.

Все пациенты по результатам оценки базального уровня кортизола и максимального его прироста при проведении кортикотропинового теста были разделены на 3 группы. Оказалось, что гормональные профили строго коррелировали с низким, средним и высоким уровнями летальности к 28-му дню от начала развития шока.

У пациентов с низкой частотой летальных исходов (26%) имелись низкий базальный уровень кортизола и выраженный ответ на стимуляцию кортикотропином. Таким образом, у них существовал определенный резерв кортизола, используемый при активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Напротив, у пациентов с высоким уровнем летальности (82%) были высокий базальный уровень кортизола и недостаточный ответ на стимуляцию кортикотропином. Последнее обстоятельство объясняется максимальным напряжением у них механизмов адаптации.

Как указывалось выше, исследования эффективности низких доз глюкокортикоидных препаратов у пациентов с тяжелым септическим шоком основывались на представлении о том, что данное состояние сопровождается развитием относительной надпочечниковой недостаточности.

Так, в августе 2002 г. в JAMA ожидалась публикация результатов рандомизированного двойного слепого клинического исследования D. Annane и соавт., в котором оценивалось влияние заместительной терапии низкими дозами глюкокортикоидов на выживаемость пациентов с септическим шоком [17].

В исследование были включены 299 пациентов, соответствовавших критериям септического шока, которые после проведения короткого кортикотропинового теста были рандомизированы в 2 группы. В течение 7 дней в первой группе проводилась заместительная глюкокортикоидная терапия ($n = 150$), пациенты второй группы получали плацебо ($n = 149$).

Заместительная терапия заключалась во внутривенном введении очень низкой дозы гидрокортизона – 50 мг каждые 6 ч. Более того, пациентам первой группы одновременно назначался флудрокортизон внутрь в дозе 50 мкг 1 раз в сутки. Однако следует отметить, что большинству этих пациентов

было бы достаточно вводить один гидрокортизон.

Результаты исследования оценивались на основе летальности на 28-й день от начала развития шока. В группе лиц с недостаточным ответом на стимуляцию кортикотропином ($n = 229$), имевших соответственно относительную надпочечниковую недостаточность, были выявлены статистически значимые различия летальности пациентов, получавших плацебо, и пациентов, которым проводилась заместительная терапия глюкокортикоидами. Показатель выживаемости составил 37 и 47% соответственно (относительный риск – 0,67; $p = 0,023$).

В течение 28 дней наблюдения терапия вазопрессорными препаратами была прекращена у 46 (40%) пациентов в группе плацебо и у 65 (57%) пациентов в группе, получавшей кортикостероиды (относительный риск – 1,91; $p = 0,001$). В то же время в группе лиц с адекватными результатами кортикотропинового теста ($n = 70$) достоверных различий выживаемости не установлено [17].

Итак, заместительная терапия низкими дозами глюкокортикоидов представляет собой чрезвычайно важный, простой и недорогой способ, позволяющий помочь пациентам с тяжелым сепсисом. Преимущества этого подхода являются достаточно обоснованными и подтверждаются многочисленными клиническими исследованиями.

Несмотря на впечатляющие успехи терапии низкими дозами глюкокортикоидов, остается ряд открытых вопросов, требующих дальнейшего изучения проблемы:

- достоверна ли эффективность данного подхода к терапии сепсиса и подтверждается ли она другими исследованиями?;
- каковы точные механизмы действия низких доз глюкокортикоидов?

Выше представлена всего лишь гипотеза, с помощью которой пытаются объяснить возможную целесообразность и эффективность такого метода терапии. В действительности же реальность существования эффекта глюкокортикоидов остается неопределенной, а истинные механизмы их действия требуют дальнейшего уточнения.

Одним из наиболее важных клинических аспектов остается вопрос о необходимости проведения короткого кортикотропинового теста для выявления лиц с различным ответом на стимуляцию АКТГ. Следует ли использовать его в повседневной клинической практике или более целесообразно назначать низкие дозы глюкокортикоидов всем пациентам с тяжелым сепсисом без предварительного тестирования? В настоящее время этот вопрос также остается открытым.

Наконец, интересным представляется вопрос о

том, являются ли пациенты с тяжелым сепсисом объектом для исследований, занимающихся изучением такого препарата, как *активированный протеин С* (АПС).

Активированный протеин С в терапии тяжелого сепсиса

АПС – новый интересный препарат, ставший уже в начале XXI века доступным для клинических исследований. Он является природным соединением, образующимся в норме в организме человека. Этот протеин – неотъемлемая часть естественных механизмов, обеспечивающих поддержание гомеостаза и непосредственно связанных с процессом свертывания крови (коагуляции).

Свертывание представляет собой естественный каскадный процесс, обеспечивающий регуляцию агрегатного состояния крови и поддержание гомеостаза. Известно, что в организме человека образуется ряд белков, которые, с одной стороны, обеспечивают баланс между свертывающей и противосвертывающей системами крови, а с другой, поддерживают динамическое равновесие процессов фибринолиза и антифибринолиза.

В норме в плазме крови синтезируется группа белков, обеспечивающих регуляцию работы противосвертывающей системы. Она включает в себя *три* протеина: протеин С, протеин S и тромбомодулин. Результаты многочисленных исследований, посвященных изучению протеина С, позволяют предположить, что это соединение, возможно, является одним из важных компонентов септического каскада, а его роль в развитии сепсиса в отдельных случаях заслуживает более пристального внимания.

Протеин С представляет собой витамин К-зависимый белок, в норме циркулирующий в плазме крови. Являясь ферментом протеазой, он вызывает расщепление активных форм V и VIII факторов свертывания крови, препятствуя таким образом превращению протромбина в тромбин и приводя в конечном итоге к нарушению образования кровяного сгустка и к подавлению других эффектов тромбина.

Кроме антикоагулянтных свойств, протеин С обладает противовоспалительной и профибринолитической активностью. Противовоспалительный эффект предположительно связан с подавлением продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей α , интерлейкин-1, интерлейкин-6) моноцитами и нарушением за счет связывания селективных прикрепления моноцитов и нейтрофилов к поврежденному эндотелию сосудов. Профибринолитическое действие объясняется инактивацией ингибитора-1 активатора тканевого плазминогена (РАИ-1).

При развитии сепсиса в организме происходит активация протеина С, которая осуществляется при участии комплекса тромбин–тромбомодулин, локализованного на эндотелии сосудов. Исследования пациентов с тяжелым сепсисом обнаруживают у них экстремально низкий уровень протеина С. Это связано со снижением концентрации тромбомодулина, возникающим в результате повреждения эндотелия.

Более того, высказывается предположение, что существует тесная корреляционная связь между содержанием в плазме крови протеина С и исходом болезни. Так, у пациентов с сепсисом, имеющих крайне низкий уровень протеина С, регистрируется более высокая летальность. На основании этих данных исследователи предполагают, что введение экзогенного активированного протеина С с заместительной целью может оказаться эффективным при лечении тяжелого сепсиса.

В связи с этим в 2001 г. G.R. Bernard и соавт. опубликовали результаты III фазы крупного клинического исследования PROWESS, посвященного изучению эффективности и безопасности использования человеческого рекомбинантного активированного протеина С (активированного α -дротрекогина) у пациентов с тяжелым сепсисом [18].

Исследование было многоцентровым проспективным рандомизированным двойным слепым и плацебоконтролируемым. Были включены 1690 пациентов, оценка которых по шкале APACHE II составила в среднем 25 баллов, что соответствует средней тяжести состояния (табл. 6).

Клинически это были пациенты с подтвержденным сепсисом и симптомами полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что включенные в это исследование пациенты характеризовались менее тяжелым состоянием, чем больные, участвовавшие в описанных выше исследованиях эффективности заместительной терапии низкими дозами глюкокортикоидов.

Все пациенты были рандомизированы в 2 группы. *Первая* группа ($n = 850$) получала активированный α -дротрекогин внутривенно в дозе 24 мкг/кг/ч в течение 96 ч, *вторая* ($n = 840$) – плацебо. Возраст, количество пациентов, находившихся на ИВЛ, количество пациентов с шоком и другие характеристики были практически одинаковыми в обеих группах (табл. 6).

Согласно результатам исследования, частота летальных исходов на 28-й день от начала терапии в группе пациентов, получавших активированный α -дротрекогин, и в группе плацебо составила 24,7 и 30,8% соответственно. В ходе статистического анализа было установлено, что использование акти-

вированного протеина С у пациентов с тяжелым сепсисом сопровождалось абсолютным снижением риска летального исхода на 6,1% ($p = 0,005$), а также снижением относительного риска на 19,4%. Полученные данные были статистически достоверными.

Необходимо отметить, что достигнутое в ходе исследования существенное снижение летальности сопровождалось незначительным увеличением риска развития нежелательных лекарственных реакций. Однако, учитывая, что активированный протеин С обладает антикоагулянтными свойствами, в исследование не были включены пациенты, составлявшие группу повышенного риска развития кровотечений, связанных с различными причинами, например, пациенты с травмой головного мозга.

Несмотря на это, как и ожидалось, было зарегистрировано увеличение частоты тяжелых кровотечений в группе пациентов, получавших активированный протеин С, составившей 3,5% по сравнению с 2,0% в группе плацебо ($p = 0,06$). Однако повышенный риск развития кровотечений скорее всего является относительным противопоказанием, которое не может перевесить преимуществ, связанных с более высокой выживаемостью пациентов, получающих заместительную терапию этим препаратом.

Несмотря на впечатляющие результаты этого крупного исследования, остается ряд моментов, вызывающих определенные сомнения и требующих проведения новых исследований.

В о - п е р в ы х, частота летальных исходов в группе плацебо оказалась низкой. Это, возможно, связано с тем, что в исследование были включены пациенты со средними оценками тяжести состояния по шкале АРАСНЕ, а также с небольшой долей пациентов с симптомами шока.

В о - в т о р ы х, в опубликованном исследовании не приведено данных о количестве пациентов в каждой группе, получавших АБТ, и ее адекватности.

В - т р е т ь и х, необходимо оценивать не только краткосрочные, но и отдаленные результаты. Особенно важными являются результаты исследования влияния терапии активированным протеином С на долгосрочную (3-месячную) выживаемость пациентов, что связано с крайне высокой стоимостью препарата. Это объясняется тем, что истинное преимущество препарата заключается в стойкости эффекта, проявляющейся в увеличении долгосрочной выживаемости.

Наконец, в дальнейшем необходимо учитывать влияние всех имеющихся факторов риска, которое

в отдельных случаях может перевешивать преимущества препарата и тем самым препятствовать его эффективному использованию при тяжелом сепсисе.

Тем не менее в целом данные, полученные в ходе клинических исследований, позволяют сделать вывод о том, что активированный протеин С является достаточно эффективным средством, которое может использоваться в комплексной терапии сепсиса. Однако в настоящее время в связи с высокой стоимостью препарата его применение должно ограничиваться отобранной по строгим показаниям группой пациентов с наиболее тяжелыми формами болезни.

Заключение

В заключение еще раз необходимо остановиться на двух наиболее важных моментах, связанных с современными подходами к лечению сепсиса.

В о - п е р в ы х, адекватная АБТ, несомненно, является неотъемлемой частью комплексного лечения всех форм сепсиса. Однако следует подчеркнуть, что в настоящее время не существует одного универсального антимикробного препарата, комбинации или режима терапии, который можно было бы одинаково эффективно использовать у любого пациента с сепсисом.

В то же время имеется большое количество различных антибиотиков и режимов терапии, в той или иной степени эффективных при лечении данного состояния. В связи с этим рациональный выбор АБТ в каждом конкретном случае должен осуществляться с учетом постоянно меняющихся региональных и локальных данных, касающихся распространенности наиболее вероятных возбудителей сепсиса, а также их чувствительности к различным антибиотикам.

Кроме того, следует принимать во внимание такие факторы, как стоимость препарата и его доступность.

В о - в т о р ы х, в последнее время появился ряд новых перспективных подходов к терапии сепсиса. Среди них следует особенно отметить терапию низкими дозами глюкокортикоидов и АПС.

На основании полученных доказательных данных уже сейчас можно сделать вывод о том, что эти подходы позволяют добиться у определенной, отобранной по строгим показаниям, категории пациентов с сепсисом дополнительных преимуществ. Однако истинная роль и механизмы действия этих препаратов у пациентов с сепсисом остаются неизвестными и требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Goossens H., MYSTIC Study Group (Europe). MYSTIC program: summary of European data from 1997 to 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:183-9.
2. Resistance of *Enterococcus* spp. to antimicrobials (Smolensk). Available from URL: <http://www.antibiotic.ru/en/ar/pub/arrussia.shtml>.
3. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J., Kollef M.H., et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-55.
4. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. The International Sepsis Forum. *Intensive Care Med* 2001; 27 (Suppl 1):S1-134.
5. Cometta A., Baumgartner J.D., Lew D., et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1309-13.
6. Solberg C.O., Sjursen H. Safety and efficacy of meropenem in patients with septicaemia: a randomised comparison with ceftazidime, alone or combined with amikacin. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A):157-66.
7. Mouton R.J., Beuscart C. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A):145-56.
8. Oblinger M.J., Bowers J.T., Sande M.A., Mandell G.L. Moxalactam therapy versus standard antimicrobial therapy for selected serious infections. *Rev Infect Dis* 1982; 4 (Suppl):S639-49.
9. Arich C., Gouby A., Bengler C., et al. [Comparison of the efficacy of cefotaxime alone and the combination cefazolin-tobramycin in the treatment of enterobacterial septicemia]. *Pathol Biol (Paris)* 1987; 35:613-5.
10. Extermann M., Regamey C., Humair L., et al. Initial treatment of sepsis in non-neutropenic patients: ceftazidime alone versus «best guess» combined antibiotic therapy. *Chemotherapy* 1995; 41:306-15.
11. McCormick P.A., Greenslade L., Kibbler C.C., et al. A prospective randomized trial of ceftazidime versus netilmicin plus mezlocillin in the empirical therapy of presumed sepsis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 25:833-6.
12. Diekema D.J., Jones R.N. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001; 358(9297):1975-82.
13. Rubinstein E., Cammarata S., Oliphant T., Wunderink R., Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32:402-12.
14. Singh N., Yu V.L. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. *Chest* 2000; 117:1496-9.
15. Bollaert P.E., Charpentier C., Levy B., et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645-50.
16. Annane D., Sebille V., Troche G., et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283:1038-45.
17. Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
18. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344(10):699-709.