

УДК 615.281.035:616-08-039.35

Глюкокортикостероиды в терапии септического шока: история продолжается

В.А. Руднов

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Россия

Проведен критический анализ исследований, посвящённых обоснованности и эффективности использования глюкокортикостероидов (ГКС) в терапии септического шока (СШ), с позиций доказательной медицины. Представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования, позволяющие оценить реальную практику применения этой группы препаратов в Российских стационарах. Подчеркивается необходимость отказа от хаотичного эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона у па-

циентов с сепсисом и СШ. С учетом имеющихся на сегодняшний день данных рекомендуется использовать гидрокортизон в дозе 300 мг/сут по следующим показаниям: рефрактерный СШ или необходимость введения высоких доз вазопрессоров для поддержания эффективной гемодинамики.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, глюкокортикостероиды, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, терапия низкими дозами ГКС.

Corticosteroids in the Treatment of Septic Shock: the History is Going on

V.A. Rudnov

Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia

Evidence-based analysis of clinical trials, concerning appropriateness of corticosteroids use and its efficacy in the treatment of septic shock, was performed. Results of pharmacoepidemiological study of corticosteroids use in Russian hospitals are presented. Author highlights that empirical and disorderly prescribing prednisolone and dexamethasone to the patients with septic shock should be discouraged. Taking into account currently available evi-

dence-based data on this topic, it is recommended to use only hydrocortisone at dose of 300 mg/day in the following subpopulations: patients with refractory septic shock or requiring for high-dose vasopressor support.

Key words: sepsis, septic shock, corticosteroids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, low-dose corticosteroid therapy.

Контактный адрес:
Владимир Александрович Руднов
Эл. почта: rudnov@newhospital.ru

Введение

Появление *глюкокортикостероидов* (ГКС) в качестве фармакологических средств в клинической практике привлекло внимание широкого круга специалистов и вначале даже самих пациентов с тяжёлой патологией. Как свидетельствует один из ведущих европейских специалистов по сепсису J. Carlet, по французским госпиталям до сих пор ходит забавная история о некой престарелой даме, страдавшей тяжёлым артритом, которая делилась со своим другом впечатлениями от магического эффекта нового препарата под названием «куртизан», назначенного ей молодым доктором [1]. Неудивительно, что были предприняты попытки применения кортизона и других ГКС при тяжёлых инфекциях, включая туберкулёз [2, 3]. Изменение представлений о природе сепсиса и *септического шока* (СШ) всегда отражалось на подходах к их лечению. Вот уже более 40 лет одним из наиболее дискуссионных является вопрос о целесообразности назначения ГКС в комплексной терапии СШ.

В настоящей статье сделана попытка критической оценки исследований, посвящённых обоснованности назначения ГКС и их эффективности при лечении СШ с позиций доказательной медицины. С этой целью для каждого из найденных по данной теме клинических исследований были определены уровни доказательности данных с 1-го по 5-й (табл. 1). Использование подобного подхода представляется крайне важным в связи с необходимостью создания национальных междисциплинарных рекомендаций по сепсису.

Ранние экспериментальные и клинические исследования

По-видимому, первое сообщение в литературе о применении ГКС в лечении СШ с целью потенци-

рования сосудистых эффектов экзогенных катехоламинов было опубликовано в 1957 г. W. Spink [4]. Назначение ГКС в это время основывалось на теоретических предположениях, а также результатах экспериментальных или неконтролируемых клинических исследований.

Полезные эффекты ГКС при СШ, выявленные в экспериментальных и клинических описательных исследованиях, можно суммировать следующим образом [5–8]:

- стабилизация клеточных мембран, которая приводит к восстановлению нормальной капиллярной проницаемости и предотвращению выделения из лизосом избыточного количества протеаз;
- активация ферментов, участвующих в окислительных процессах, сопровождающаяся уменьшением накопления лактата и повреждения тканей;
- подавление образования иммунных комплексов с эндотоксином;
- положительный инотропный эффект;
- антигистаминное действие;
- прямое нейтрализующее действие на эндотоксин;
- снижение темпа поступления тканевого тромбoplastина и предупреждение повышения адгезивности тромбоцитов;
- повышение объёмной перфузии почек.

Выбор препарата

Единой позиции относительно выбора оптимального ГКС при СШ в тот период не было. Так, если E. Blair и соавт. [9] отдавали предпочтение **гидрокортизону**, то другие исследователи полагали, что **дексаметазон** обладает более выраженным гемодинамическим действием (увеличение минутного объема сердца и общего периферического сопротивления) [10]. В то же время многие авторы считали, что препаратом выбора должен быть **метил-**

Таблица 1. Уровни доказательности данных, лежащих в основе рекомендаций

Уровень доказательности	Определение
1-й	Убедительные данные как минимум из одного метаанализа нескольких хорошо организованных проспективных рандомизированных контролируемых исследований
2-й	Убедительные данные как минимум из одного проспективного рандомизированного клинического исследования с достаточным числом наблюдений
3-й	Данные из исследований такого дизайна, как нерандомизированные, когортные исследования, ряд последовательных наблюдений, охватывающих определённый отрезок времени, исследования типа «случай-контроль»
4-й	Нерандомизированные клинические исследования с историческим контролем
5-й	Фактические данные, полученные более чем из одного научного учреждения
6-й	Мнения ведущих специалистов, основанные на клинических наблюдениях и описательных исследованиях, или результаты отчетов экспертных комитетов

преднизолон в силу наименьшей способности его подавлять фагоцитарную активность нейтрофилов [11–19].

Большинство же исследователей не разделяло мнения о существовании клинически значимых различий между отдельными препаратами ГКС.

Терапия высокими дозами ГКС

Уже в тот период было отмечено существование зависимости эффектов ГКС от используемой дозы. Стало появляться всё больше сторонников назначения высоких доз гидрокортизона (50–60 мг/кг), преднизолон (15–30 мг/кг) или дексаметазона (2 мг/кг) при первом введении с последующим их повторным введением (через 4 ч) в дозах, близких к первоначальному. Использование подобного режима дозирования позволяло добиться более быстрого разрешения острой дыхательной недостаточности, что связывали с повышением активности повреждённых альвеоцитов и восстановлением продукции сурфактанта, снижением активации системы комплемента и агрегационной способности гранулоцитов [5, 8, 11]. Д.Ш. Еналеева установила, что быстрое введение преднизолон в дозе 30 мг/кг предотвращает развитие характерных для СШ изменений в системе гемостаза [13]. Также было отмечено, что высокие дозы преднизолон обеспечивают быстрое восстановление уровня 2,3-дифосфоглицерата эритроцитов и тем самым уменьшают величину «биохимического шунта» [20]. Возникло предположение о возможности предотвращения с помощью высоких доз препаратов запредельной нагрузки на надпочечники, которая является пусковым моментом в развитии синдрома Уотерхауза – Фридериксена [21].

Однако не все исследователи соглашались с необходимостью применения высоких доз. Так, R. Lillechei и соавт. установили, что наиболее выраженный благоприятный эффект ГКС проявляется при использовании их в обычных дозах и связан с восстановлением нормального соотношения между тонусом артериол и венул, тогда как в высоких дозах они начинают действовать как адреноблокаторы [12]. Более того, появились вполне реальные опасения увеличения риска таких осложнений при проведении агрессивной кортикостероидной терапии на фоне инфекции, как острая язва желудка, психоз, задержка заживления ран, развитие инфекций, вызванных внутрибольничными штаммами возбудителей.

Значение исходного состояния пациента

Ряд исследователей обратили внимание на зависимость эффекта ГКС от исходного гемодинамиче-

ского статуса пациента. Так, R. Wilson и R. Fischer показали, что у пациентов с низким минутным объёмом сердца (СИ <2,5 л/мин/м²) ГКС вызывают кардиотонический эффект и повышают общее периферическое сопротивление сосудов, тогда как у пациентов с СИ >3,75 л/мин/м² оказывают противоположное действие [22].

В связи с этим назначение ГКС полагали оправданным лишь на стадии декомпенсации в позднем периоде СШ, когда наблюдается снижение сердечного выброса, распространённый сосудистый спазм, коагулопатия потребления и олигурия в сочетании с тяжелыми метаболическими расстройствами [14]. Несмотря на это, данные показания к назначению ГКС в высоких дозах не стали общепринятыми.

Использование ГКС в обычных дозах (преднизолон 3–6 мг/кг) в раннюю фазу СШ считали обоснованным в связи с возможностью его прогрессирования на фоне терапии бактерицидными антибиотиками [23]. Более того, появились гипотетические предложения по назначению ГКС в качестве профилактики перед манипуляциями, сопряженными с риском прорыва инфекции на фоне бактериемии, или перед назначением высоких доз антибиотиков, когда массивный лизис бактерий может спровоцировать развитие СШ [15].

Подводя итог результатам ранних исследований по использованию ГКС при СШ, можно заключить, что подавляющее большинство клиницистов стали сторонниками назначения этих препаратов по тем или иным показаниям. Вместе с тем, использование ГКС в тот период основывалось только на научных гипотезах и результатах экспериментальных или неконтролируемых клинических исследований, которые по современной классификации можно отнести к самому низкому – пятому уровню доказательности (см. табл. 1). Однако клинической практике требовались более аргументированные ответы на вопросы, касающиеся сроков начала терапии, её длительности, выбора оптимального препарата и режима дозирования. Оставались и сомнения по поводу целесообразности и необходимости назначения ГКС в принципе, так как в некоторых работах была продемонстрирована более высокая летальность в группах пациентов, у которых в терапии СШ использовался гидрокортизон [24, 25].

Контролируемые клинические исследования эффективности высоких доз ГКС в терапии СШ (1–2-й уровни доказательности)

Для ответа на поставленные вопросы требовалось более высокое качество клинических исследований: проспективный дизайн, чёткое описание

критериев включения пациентов, контрольные группы, сопоставимые по риску летального исхода, репрезентативный объем выборки. Положительные результаты применения ГКС в высоких дозах, полученные в экспериментах, послужили основанием для проведения подобных исследований в клинике. Так, за период с 1971 по 1988 гг. проведено 8 проспективных, рандомизированных контролируемых исследований, в которые были включены 1103 пациента [26]. Обобщенные итоги этих исследований не оправдали ожиданий: только в одном было зарегистрировано статистически значимое снижение летальности в группе пациентов, получавших ГКС. Результаты метаанализа этих 8 исследований, выполненного L. Cronin и соавт., в который дополнительно было включено одно исследование эффективности гидрокортизона, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, включение ГКС в комплексную терапию СШ не повышает выживаемость пациентов, о чём свидетельствует вычисленный *относительный риск* (ОР) летального исхода, который оказался равен 1,07 (95% доверительный интервал – 0,91–1,26). Использование *шкалы оценки качества методологии исследований* (MQAS), в определенной степени устраняющей гетерогенность популяций пациентов, включенных в разные исследования, усилило сомнения в необходимости назначения высоких доз ГКС при СШ, выявив тенденцию к повышению риска летального исхода у получающих ГКС больных: ОР летального исхода составил 1,12 (95% ДИ – 0,95–1,32).

Более того, несмотря на отсутствие разницы в частоте развития вторичных инфекций между группами пациентов с СШ (ГКС против плацебо), была выявлена тенденция к увеличению частоты летальных исходов, связанных с вторичным инфицированием (ОР = 1,70; 95% ДИ – 0,70–4,12), а также частоты желудочно-кишечных кровотечений (ОР = 1,17; 95% ДИ – 0,79–1,73) в группе лиц, получавших ГКС.

В клинических исследованиях также не нашли подтверждения результаты ранних экспериментов, указывавшие на способность высоких доз метилпреднизолона (120 мг/кг в 4 введения) предотвращать повреждение лёгочной ткани, в том числе и развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых [19]. По мере публикации результатов приведенных выше исследований, начиная со второй половины 80-х гг. прошлого столетия, большинство специалистов прекратило использовать ГКС в терапии СШ [28].

Обобщая результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, можно сделать вывод, что к 90-м гг. был получен однозначный ответ только на один из поставленных вопросов: использование высоких доз ГКС (метилпреднизолон 30–120 мг/кг/сут; дексаметазон 2 мг/кг/сут; бетаметазон 1 мг/кг/сут) в терапии СШ нецелесообразно (1-й уровень доказательности).

В то же время оставался неясным ряд других вопросов: оправданно ли назначение ГКС пациентам с СШ в других (не высоких) дозах, и если да, то какова оптимальная длительность их введения

Таблица 2. Результаты метаанализа исследований эффективности ГКС при СШ [26]

Источник данных	Число пациентов	Препарат, режим дозирования	ОР летального исхода (95% ДИ)
I. Bennett и соавт., 1963 [25]	194	Гидрокортизон 300 мг, далее по 50 мг/сут в течение 6 дней	1,72 (1,23–2,41)
J. Klustersky и соавт., 1971 [27]	85	Бетаметазон 1 мг/кг/сут в течение 3 дней	0,97 (0,65–1,45)
W. Schumer, 1976 [14]	172	Метилпреднизолон по 30 мг/кг 1–2 раза, 1 день	0,30 (0,13–0,72)
W. Thompson и соавт., 1976 [17]	60	Метилпреднизолон 30 мг/кг максимально 6 раз, 1 день	1,01 (0,77–1,31)
C. Lucas и соавт., 1984 [10]	48	Дексаметазон 6 мг/кг/сут за 48 ч	1,09 (0,36–3,27)
C. Sprung и соавт., 1984 [18]	59	Метилпреднизолон 30 мг/кг 1–2 раза, 1 день	1,11 (0,74–1,67)
R. Bone и соавт., 1987 [15]	382	Метилпреднизолон 30 мг/кг 4 раза, 1 день	1,35 (0,98–1,84)
The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group, 1987 [16]	223	Метилпреднизолон 30 мг/кг в виде болюса, далее 5 мг/кг/ч в течение 9 часов, 1 день	0,95 (0,57–1,58)
J. Luce и соавт., 1988 [19]	75	Метилпреднизолон 30 мг/кг 4 раза, 1 день	1,07 (0,72–1,60)

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

и какому препарату следует отдавать предпочтение.

Современный этап изучения проблемы

Возобновление интереса к ГКС в начале 90-х гг. связано с несколькими обстоятельствами:

- формированием представлений о *системном воспалительном ответе* (СВО), лежащем в основе патогенеза многих критических состояний, в том числе сепсиса и СШ, а также получением данных, демонстрирующих способность ГКС ограничивать обусловленные СВО повреждающие эффекты [29];
- накоплением данных о функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при СШ [30–35];
- необходимостью оценки других режимов дозирования ГКС, соответствующих новым концептуальным взглядам;
- появлением четких критериев СШ (АССР/SCCM, 1992), в отличие от включенных в исследования пациентов периода 1963–88 гг., которые вошли в метаанализ L. Cronin и соавт. [26].

Кортизол – главный ГКС, являющийся по химической структуре углеводородом, состоящим из цепи в 19 атомов углерода. Только 5–10% кортизола, циркулирующего в плазме, находится в свободной и активной форме, остальное количество обратимо связано с двумя белками – альбумином и кортизол-связывающим глобулином. Обладая высокой растворимостью в жирах, кортизол легко проникает внутрь клеток, где в цитоплазме связывается с глюкокортикоидным рецептором II типа. Вновь образованный комплекс «глюкокортикоид – рецептор» проникает в ядро и непосредственно взаимодействует со специфическими участками ДНК. Результатом такого взаимодействия является активация или торможение транскрипции ДНК. Действие кортизола распространяется на значительное количество генов (до 2000), участвующих в регуляции иммунного ответа [36]. Количество циркулирующего кортизола находится под контролем АКТГ, который стимулирует образование ферментов, ответственных за синтез ГКС. В свою очередь, концентрация АКТГ регулируется несколькими факторами: кортикотропин-рилизинг гормоном, аргинин-вазопрессином, катехоламинами, серотонином, ангиотензином-II. С позиций рассматриваемой проблемы важно подчеркнуть, что в условиях СВО в регуляции содержания АКТГ принимают участие и некоторые цитокины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α , оказывающие стимулирующий эффект, а также трансформирующий фактор роста (TGF- β), действующий противоположным образом [37]. Секрета гормонов гипоталамо-гипофизарной систе-

мы носит пульсирующий характер и подвержена значительным колебаниям в течение суток, а их максимальный уровень регистрируется между 6 и 8 ч утра.

Современные лабораторные возможности и концентрация больных с тяжёлыми инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии позволили провести полноценные исследования на достаточно больших группах пациентов и прийти к следующим выводам относительно функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при СШ [29-33, 35, 38-41]:

- у подавляющего большинства пациентов с СШ уровень кортизола в плазме значительно повышен, составляя в среднем 1015 нмоль/л (в норме 350–550 нмоль/л). Данная реакция расценивается как компенсаторная, направленная на ограничение прогрессирования СВО. Кортизол играет ключевую роль в поддержании сосудистого тонуса, регуляции целостности эндотелия и перехода жидкости в интерстиций;

- пациенты с СШ неодинаково отвечают повышением концентрации кортизола на введение АКТГ, что позволило сформировать концепцию о развитии при СШ относительной *надпочечниковой недостаточности* (НН). О развитии НН можно судить по недостаточному повышению содержания кортизола в плазме в ответ на введение 250 мкг кортикотропина (прирост менее чем на 250 нмоль/л через 30 мин или менее чем на 500 нмоль/л через 60 мин) или по быстрому снижению потребности в вазопрессорах после введения 200–300 мг/сут гидрокортизона;

- у 30% больных, умерших от СШ, на аутопсии обнаруживаются кровоизлияния в надпочечники или их билатеральный некроз;

- частота абсолютной НН составляет не более 3%;

- выраженность ответа на АКТГ не зависит от базального уровня кортизола. В целом, прирост содержания кортизола при шоке снижен по сравнению с периодом после выхода из шока;

- большинство исследователей указывают на более высокую летальность в группе лиц с недостаточным ответом (приростом содержания кортизола) на введение АКТГ (кортикотропина, косинтропина, синактена);

- назначение гидрокортизона в дозе 300 мг/сут пациентам с различными критическими состояниями и базальным уровнем кортизола <350 нмоль/л статистически значимо повышает выживаемость больных.

Эти результаты послужили поводом для проведения контролируемых клинических исследований

эффективности использования гидрокортизона в близких к физиологическим дозах у пациентов с СШ.

Необходимо отметить, что впервые развитие острой НН у пациентов с тяжёлыми инфекциями описал F. Arnaud еще в 1900 году. Но уже тогда он и его коллеги подчёркивали, что клинически обнаружить этот синдром на фоне симптомокомплекса тяжёлой инфекции крайне сложно и предлагали использовать в качестве терапии экстракт из надпочечников животных. Однако исследователи при этом подчеркивали, что убедительных доказательств эффективности данного лечебного средства недостаточно в связи с малым числом клинических наблюдений [42].

Первое клиническое исследование, в котором для терапии гипердинамического СШ (СИ > 4 л/(м²·мин)) использовались близкие к физиологическим дозы гидрокортизона, было проведено J. Briegel и соавт. [43]. Авторы показали, что назначение гидрокортизона способствует более быстрому разрешению рефрактерного СШ. Использованные дозы гидрокортизона были названы «стресс-дозами» и соответствовали максимальному уровню секреции кортизола у человека в ответ на введение 40 ЕД кортикотропина каждые 12 ч [44].

В 1998 г. P. Bollaert и соавт. опубликовали результаты проспективного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором участвовал 41 пациент с СШ в поздней стадии [45]. Ими было показано, что в/в введение гидрокортизона по 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней позволило добиться более быстрого выхода из шока. Так, частота обратного развития симптомов шока на 7-й день от начала лечения у пациентов, получавших ГКС, была выше по сравнению с группой плацебо (68% против 21%; $p=0,007$), при этом наблюдалась и отчётливая тенденция к снижению показателя 28-дневной летальности (32% против 63%; $p=0,091$) [45]. Частота нежелательных реакций и осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения и присоединение вторичной инфекции, оказалась сходной в обеих группах пациентов.

Годом позже J. Briegel и соавт. опубликовали результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования, включавшего 40 пациентов с СШ [46]. Данное исследование отличалось от предыдущего наличием дополнительного критерия включения: необходимостью введения вазопрессоров и СИ > 4 л/(м²·мин), а также режимом дозирования гидрокортизона. Последний использовался в «стресс-дозах»: нагрузочная доза 100 мг, далее переход на его постоянную инфузию в дозе 0,18 мг/(кг·ч). При выходе из шока гидрокор-

тизон вводился в дозе 0,08 мг/(кг·ч) еще в течение 6 дней. После купирования инфекционного процесса, лежащего в основе развития сепсиса, или при достижении уровня натрия плазмы > 155 ммоль/л переходили к постепенной отмене препарата, снижая дозу на 24 мг в день. Использование «стресс-доз» гидрокортизона сопровождалось статистически значимым сокращением времени, в течение которого требовалось введение вазопрессоров (норадреналин или адреналин в любой дозе, или дофамин в дозе ≥ 6 мкг/(кг·мин)), и тенденцией к более быстрому купированию синдрома полиорганной недостаточности [46]. Однако, в отличие от исследования P. Bollaert и соавт. [45], статистически значимого снижения показателя летальности и скорости обратного развития симптомов шока при использовании гидрокортизона зарегистрировано не было.

Только увеличение числа пациентов, включённых в исследование ($n=299$), позволило D. Annane и соавт. установить достоверное повышение выживаемости пациентов с СШ, получавших ГКС [47]. В отличие от предыдущих работ, всем пациентам проводился тест с АКТГ, который позволял выявить наличие относительной НН. Статистически значимое снижение риска летального исхода было отмечено у лиц с относительной НН, подтвержденной кортикотропиновым тестом. В то же время у пациентов без НН как из основной группы, так и из группы плацебо выживаемость оказалась сходной. В связи с тем, что подавляющее большинство пациентов, вошедших в исследование, имели относительную НН (76,6%), летальность в группе больных, получавших ГКС, оказалась ниже ($p=0,03$) [47]. Схема назначения ГКС состояла из в/в введения гидрокортизона по 50 мг каждые 6 ч и приема внутрь (через желудочный зонд) 50 мкг 9 α -флюорокортизона 1 раз в сутки в течение 7 дней. Частота развития желудочно-кишечных кровотечений и суперинфекции была сходной в обеих группах. На основании результатов исследования авторы сделали заключение о необходимости добавления ГКС в терапию СШ только после проведения теста с АКТГ и подтверждения наличия относительной НН.

Позднее D. Keh и соавт. [36] в двойном слепом контролируемом исследовании, в которое было включено 40 пациентов с СШ, уточнили механизм положительного эффекта гидрокортизона на гемодинамику (2-й уровень доказательности). Введение гидрокортизона (100 мг в виде нагрузочной дозы с последующей инфузией 240 мг/сут) сопровождалось повышением общего периферического сопротивления сосудов и среднего артериального давления, снижением частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, а также снижением потребнос-

ти в норадреналине, свидетельствуя таким образом о том, что действие гидрокортизона направлено прежде всего на регуляцию сосудистого тонуса. Отмена ГКС приводила к возврату и усугублению гемодинамических расстройств.

На основании доказательств возможности развития относительной НН при критических состояниях, в том числе при СШ, а также результатов проведенных контролируемых клинических исследований предложена терапевтическая стратегия, состоящая из следующих основных моментов:

- измерение базального уровня кортизола у пациентов с тяжелым сепсисом и СШ при поступлении;
- при уровне кортизола в плазме ≤ 15 мкг/дл констатируется НН и назначается заместительная терапия гидрокортизоном в дозе 300 мг/сут;
- при содержании кортизола в плазме >15 нмоль/л проводится тест с АКТГ (в дозе 0,25 мг);
- при приросте кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ менее 10 нмоль/л от исходного уровня делают заключение о развитии относительной НН и назначают терапию гидрокортизоном в указанной выше дозе;
- при увеличении содержания кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ более чем на 9 нмоль/л гидрокортизон не назначается [37, 47].

Оценка качества методологии проспективных контролируемых исследований

Высокая гетерогенность популяции больных с сепсисом и СШ требует соблюдения максимальной сопоставимости основной и контрольной групп по критериям включения, факторам риска летального исхода, проводимой сопутствующей терапии, а также целому ряду других параметров. Для оценки качества методологии клинических исследований у пациентов с сепсисом в последнее время предложено использовать количественную шкалу MQAS (*Methodological Quality Assessment Score*), которая включает 11 оцениваемых показателей с максимально возможным баллом, равным 57 [48]. Используя шкалу MQAS, мы дополнили приведенные авторами данные оценкой качества исследований, выполненных J. Briegel [46] и D. Annane [47] (табл. 3).

Как видно из табл. 3, исследования, в которых использовался более физиологически обоснованный подход к выбору ГКС и режиму дозирования, характеризуются более высоким, чем предыдущие исследования, качеством методологии.

Основным итогом современных исследований эффективности ГКС при СШ является получение

доказательств высокого уровня (2-й уровень), которые можно суммировать следующим образом: использование гидрокортизона в дозе 200–300 мг/сут в течение 5–7 дней в комплексной терапии СШ позволяет ускорить процесс стабилизации гемодинамики, сократить время, в течение которого требуется проведение поддерживающей терапии вазопресорами, повысить выживаемость в группе пациентов с относительной НН.

Потенциальные механизмы позитивного действия ГКС при СШ

Одной из особенностей иммунокомпетентных клеток является наличие рецепторов с высоким аффинитетом к ГКС. Установлено, что ГКС проявляют противовоспалительный эффект в суперфизиологических дозах. Можно выделить следующие механизмы, реализующие противовоспалительное действие ГКС:

- подавление продукции макрофагами и моноцитами ИЛ-12, являющегося основным фактором, ответственным за дифференцировку и регуляцию соотношения Th1/Th2;
- торможение продукции и активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α), хемокинов, эйкозаноидов, брадикинина и фактора ингибирования миграции лейкоцитов (MIF), адгезивных молекул;
- ограничение активности ядерного фактора (NF- κ B);
- стимуляция синтеза противовоспалительных цитокинов и факторов (ИЛ-1 α , растворимые рецепторы к ФНО, ИЛ-10, TGF- β);
- торможение образования циклооксигеназы-2, индуцибельной NO-синтетазы;
- активация синтеза липокортина, ограничивающего продукцию лейкотриенов и фосфолипазы A₂ [39, 49].

Таким образом, продемонстрированная в клинических исследованиях эффективность гидрокортизона при СШ может быть связана с ограничением СВО посредством активации естественных компенсаторных механизмов макроорганизма в ответ на возникший эндогенный «медиаторный взрыв».

Назначение ГКС при СШ в России

Проведенное нами в период 2000–2001 гг. исследование по фармакоэпидемиологии сепсиса в 7 центрах 6 крупных городов России в определенной степени позволяет понять отношение к назначению ГКС при СШ [50]. СШ был диагностирован у 75 (26,1%) из 288 пациентов, включенных в исследование.

Результаты указывают на отсутствие единой позиции как в вопросе необходимости назначения

Таблица 3. Качество исследований эффективности ГКС в терапии СШ

Источник данных	Препарат, режим дозирования	Оценка по шкале MQAS
Терапия высокими дозами ГКС		
W. Schumer, 1976 [14]	Метилпреднизолон 30 мг/кг 1–2 раза, 1 день	17
C. Sprung и соавт., 1984 [18]	Метилпреднизолон 30 мг/кг 1–2 раза, 1 день	35
R. Bone и соавт., 1987 [15]	Метилпреднизолон 30 мг/кг в 4 введения, 1 день	32
The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group, 1987 [16]	Метилпреднизолон 30 мг/кг в виде болюса, далее 5 мг в 4 введения в течение 9 часов, 1 день	19
J. Luce и соавт., 1988 [19]	Метилпреднизолон 30 мг/кг в 4 введения, 1 день	30
Терапия низкими дозами ГКС		
P. Bollaert и соавт., 1998 [45]	Гидрокортизон 100 мг 3 раза/сут в течение 5 дней	38
J. Briegel и соавт., 1999 [46]	Гидрокортизон 100 мг в виде нагрузочной дозы, далее постоянная инфузия 0,18 мг/(кг·ч), после исчезновения симптомов СШ постоянная инфузия 0,08 мг/(кг·ч) в течение 6 дней	37
D. Annane и соавт., 2002 [47]	Гидрокортизон 50 мг 4 раза/сут + флюдрокортизон 50 мкг 1 раз/сут в течение 7 дней	50

ГКС, так и в вопросе выбора оптимального препарата и режима его дозирования (табл. 4).

В центрах, использующих ГКС в терапии СШ, препаратами выбора оказались преднизолон (77,7%) и дексаметазон (22,3%). Следует подчеркнуть, что гидрокортизон ни разу не был включён в комплексную терапию СШ. Режим дозирования препаратов заметно отличался не только по участвовавшим в исследовании центрам, но и у разных больных в одном центре. Так, суточная доза преднизолона варьировала от 30 до 1500 мг, а дексаметазона – от 8 до 60 мг.

Таким образом, можно утверждать, что на сегодняшний день клиническая практика оказалась на распутье в ожидании отечественных или международных рекомендаций, касающихся вопросов использования ГКС у пациентов с сепсисом и СШ. Доказательства неэффективности использования преднизолона в высоких дозах были проигнорированы некоторыми специалистами, а исследования по применению гидрокортизона в суперфизиологических дозах остались без должного внимания.

История закончена?

Углубление представлений о сепсисе и СШ позволило более обоснованно, чем ранее, подойти к проблеме использования ГКС. Появились доказательства достаточно высокого уровня, позволяющие создать на их основе клинические рекомендации. Между тем, в связи с малым размером выборки пациентов без относительной НН в исследовании D. Annane и соавт. [47], нельзя признать окон-

чательным утверждение о неэффективности использования гидрокортизона у данной субпопуляции лиц с СШ.

Одним из нерешенных является вопрос о том, необходимо ли уже сегодня начинать внедрение теста с АКТГ в клиническую практику? Однако, независимо от ответа, в перспективе это останется невозможным для большинства отделений реанимации и интенсивной терапии в России.

Остается неясным, какому режиму дозирования гидрокортизона следует отдавать предпочтение: 100 мг 3 раза в сутки, 50 мг 6 раз в сутки или режиму «стресс-доз», использованному в исследовании J. Briegel и соавт. [46], и обязательно ли добавление в терапию флюдрокортизона? Выходом, позволяющим найти ответ на этот вопрос, может стать разработка четких клинико-лабораторных критериев длительности назначения гидрокортизона.

Таблица 4. Результаты фармакоэпидемиологического исследования применения ГКС при СШ в России [50]

Город	Частота назначения ГКС при СШ, %
Тюмень	100
Барнаул	55,5
Екатеринбург	0
Уфа (2 центра)	100
Краснодар	80
Пермь	–

Наконец, на часть поставленных вопросов, возможно, дадут ответы уже закончившееся многоцентровое европейское исследование «CORTICUS» и новое, запланированное на 3 года (с октября 2004 г.) исследование под эгидой рабочей группы Европейского общества по интенсивной терапии (ESICM).

Заключение

Накопленные за последние 15 лет новые данные о патогенезе СШ, механизмах действия ГКС при синдроме СВО, а также результаты хорошо организованных клинических исследований должны изменить отношение клиницистов к назначению этой группы препаратов. Несмотря на существующее пока небольшое количество исследований эффектив-

ности низких доз гидрокортизона, уже сейчас в первую очередь необходимо отказаться от хаотичного эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона у пациентов с сепсисом. В настоящее время нет абсолютно никаких оснований для экстраполяции новых данных и обнадеживающих результатов приведенных выше исследований на эти препараты.

Использование в комплексной терапии СШ гидрокортизона (в дозе 300 мг/сут) при отсутствии доказательств наличия у пациента относительной НН (т.е. при невозможности проведения кортикотропинового теста) на данном этапе изучения проблемы можно рекомендовать при рефрактерном СШ или необходимости введения высоких доз вазопрессоров для поддержания эффективной гемодинамики.

Литература

- Carlet J. From mega to more reasonable doses of corticosteroids: A decade to recreate hope. *Crit Care Med* 1999; 27:672-4.
- Johnson J.R., Davey W.N. Cortisone, corticotropin and antimicrobial therapy in tuberculosis in animals and man. *Am Rev Tuberc* 1954; 70:623-36.
- Hart P.D., Rees R.J. Enhancing effect of cortisone on tuberculosis in the mouse. *Lancet* 1950; 2:391-5.
- Spink W.W. ACTH and adrenocorticosteroids as therapeutic adjuncts in infectious diseases. *N Engl J Med* 1957; 257:979-83.
- Cavanagh D., McLeod A.G. Septic shock in obstetrics and gynecology. An evaluation of metaraminol therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96:913-8.
- Nagler A., McConn R. The role of humoral factors in shock. In: *Shock, clinical and experimental aspects*. New York; 1976. p. 79-110.
- Raihgoff M., Melman K. Should corticosteroids be used in shock? *Pred Clin North Am* 1973; 57:1211-23.
- Rowe M., Marchildon M., Arango A., et al. The mechanisms of thrombocytopenia in gram-negative septicemia. *Surgery* 1978; 84(1):87-93.
- Blair E., Wise A., Mackay A.G. Gram-negative bacteremic shock: mechanisms and management. *JAMA* 1969; 207:333-6.
- Lucas C.E., Ledgerwood A.M. The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg* 1984; 119:537-41.
- Christy J.H. Treatment of gram-negative shock. *Am J Med* 1971; 50:77-88.
- Lillehei R.C., Dietzman R.H., Motsay G.J., et al. The pharmacologic approach to the treatment of shock. II. Diagnosis of shock and the plan of treatment. *Geriatrics* 1972; 27(8):81-94.
- Еналеева Д.Ш. Влияние массивных доз преднизолона на некоторые параметры гемодинамики и гемостаза при токсико-инфекционном шоке. *Анестезиология и реаниматология* 1978; (3):21-4.
- Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976; 184:333-41.
- Bone R.C., Fisher C.J. Jr., Clemmer T.P., et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-8.
- The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659-65.
- Thompson W., Gurley H., Lutz B., et al. Inefficacy of corticosteroids in shock. *Clin Rest* 1976; 24:258A.
- Sprung C., Caralis P., Marcial E., et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: a prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984; 311:1137-43.
- Luce J., Montgomery A., Marks J., et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:62-8.
- McConn R., Del Guercio L.R. Respiratory function of blood in the acutely ill patient and effect of steroids. *Ann Surg* 1971; 174:436-50.
- Лыткин М.И., Костин Э.Д., Костюченко А.Л., Терёшин И.М. Септический шок. Л.: Медицина; 1980. 240 с.
- Wilson R.F., Fischer R.R. The hemodynamic effects of massive steroids in clinical shock. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127:769-76.
- Петров И.Р., Бондина В.А. Патогенез и лечение осложнений, обусловленных переливанием инфицированной крови. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1966; (3):18-24.
- McCabe W.R. Gram-negative bacteremia. *Adv Intern Med* 1974; 19:135-58.
- Bennett I.L., Finland M., Hamburger M., et al. The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infection. *JAMA* 1963; 183:462-5.
- Cronin L., Cook D.J., Carlet J., et al. Corticosteroid treat-

- ment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23:1430-9.
27. Klastersky J., Cappel R., Debusscher L. Effectiveness of betamethasone in management of severe infections. A double-blind study. *N Engl J Med* 1971; 284:1248-50.
 28. Carlet J. Steroid therapy during septic shock: a second birth? *Advances in sepsis* 2001; 1:93-6.
 29. Briegel J., Kellermann W., Forst H., et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. *Clin Investig* 1994; 72:782-7.
 30. Jurney T.H., Cockrell J.L. Jr., Lindberg J.S., et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987; 92:292-5.
 31. Rothwell P.M., Udawadia Z.F., Lawler P.G. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337:582-3.
 32. Span L., Hermus A., Bartelink A., et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992; 18:93-6.
 33. Moran J., Chapman M., O'Fathartaigh M., et al. Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20:489-95.
 34. Annane D., Bellissant E., Sebille V., et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:589-97.
 35. Finlay W., McKee J. Serum cortisol levels in severely stressed patients. *Lancet* 1982; 1:1414-5.
 36. Keh D., Boehnke T., Weber-Cartens S., et al. Immunological and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512-20.
 37. Prigent H., Maxime V., Annane D. Clinical review: Corticotherapy in sepsis. *Crit Care* 2004; 8:122-9.
 38. McKee J., Finlay W. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983; 1:484.
 39. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332:1351-62.
 40. Mollijn G., Spek J., van Uffelen J., et al. Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis and septic shock. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1799-803.
 41. Oppert M., Reinicke A., Graf K., et al. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1999; 26:1747-55.
 42. Dieulafoye G. *Manuel de pathologie interne*. Paris; 1904.
 43. Briegel J., Forst H., Hellinger H., Haller M. Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet* 1991; 338:507-8.
 44. Thomas J.P., el-Shaboury A. Aldosterone secretion in steroid-treated patients with adrenal suppression. *Lancet* 1971; 1:623-5.
 45. Bollaert P., Charpentier C., Levy B., et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645-50.
 46. Briegel J., Forst H., Haller M., et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723-32.
 47. 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.
 48. Graf J., Doig G.S., Cook D., Vincent J.L., Sibbald W. Randomized, controlled clinical trials in sepsis: has methodological quality improved over time? *Crit Care Med* 2002; 30:461-72.
 49. Almawi W.Y. Molecular mechanisms of glucocorticoid effects. *Mod Asp Immunobiol* 2001; 2:78-82.
 50. Руднов В.А., Ложкин С.Н., Галеев Ф.С., и соавт. Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 2:144-52.