

# Сепсис, вызванный грамположительными бактериями: рациональный выбор препарата

**Сепсис продолжает оставаться одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной медицины. Несмотря на наличие в арсенале врачей огромного количества антибактериальных препаратов, летальность при тяжелом сепсисе и септическом шоке все еще может достигать 50%. К сожалению, частота этого патологического состояния не только не уменьшается, но и растет в последние десятилетия. Это связывают с более широким внедрением инвазивных методов диагностики и лечения, распространением госпитальных инфекций, увеличением доли лиц, предрасположенных к развитию сепсиса. В то же время эффективность антибиотиков, применяемых для лечения сепсиса, продолжает неуклонно снижаться ввиду роста антибиотикорезистентности возбудителей, что увеличивает риск клинической неудачи. Особого внимания заслуживает сепсис, вызванный грамположительными микроорганизмами, когда и возникает необходимость в назначении лекарственных средств, обладающих прицельной активностью в отношении грамположительных возбудителей сепсиса, особенно если речь идет о микроорганизмах, устойчивых к другим препаратам.**

Сепсис — это синдром системного воспалительного ответа, обусловленный наличием тяжелой инфекции. Основным пусковым механизмом развития сепсиса является взаимодействие бактерий или фрагментов бактериальной клетки с макрофагами и нейтрофилами, которые под влиянием избыточной микробной нагрузки высвобождают в кровоток медиаторы воспаления — цитокины. Именно с высвобождением цитокинов связаны такие системные эффекты, как вазодилатация, гиповолемия и ишемия тканей, повышение температуры тела, гиперкоагуляция. Гиповолемия и тканевая ишемия ведут к гипоперфузии органов, избыточному накоплению промежуточных продуктов нормального обмена и развитию полиорганной недостаточности.

Течение сепсиса, как правило, проходит стадийно: сепсис, тяжелый сепсис и септический шок. Основным отличием тяжелого сепсиса является наличие органной дисфункции, септического шока — полиорганной недостаточности.

О наличии сепсиса свидетельствуют два или более из нижеперечисленных признаков:

- температура тела выше 38°C или ниже 36°C;
- тахикардия более 90 уд/мин;
- тахипноэ более 20 в мин или снижение парциального давления CO<sub>2</sub> в артериальной крови менее 32 мм рт. ст.;
- количество лейкоцитов в периферической крови более 12×10<sup>9</sup>/л или менее 4×10<sup>9</sup>/л, или количество незрелых форм более 10%.

Вспомогательным методом диагностики сепсиса является определение уровня прокальцитонина — одного из маркеров системного воспаления, концентрация которого повышается при тяжелых бактериальных инфекциях. Уровень прокальцитонина позволяет проводить дифференциальную диагностику бактериального и небактериального воспаления, оценивать тяжесть состояния больного и эффективность лечения. В норме уровень прокальцитонина не превышает 0,5 нг/мл. Показатель в интервале 0,5–2,0 нг/мл не исключает сепсис, но может быть следствием высвобождения провоспалительных цитокинов в результате обширной травмы, большого хирургического вмешательства, ожога и др. При уровне прокальцитонина более 2 нг/мл с высокой долей вероятности можно диагностировать сепсис или тяжелый сепсис, а более 10 нг/мл — тяжелый сепсис или септический шок.

Врач должен помнить, что сепсиса без очага не бывает и что устранение источника инфекции — основное условие успеха терапии сепсиса, поэтому необходимо настойчиво искать очаг. С этой целью используют УЗИ, компьютерную томографию, пункцию предполагаемого абсцесса и другие методы. До начала

антибактериальной терапии обязательно следует взять как минимум два образца крови для анализа на стерильность. Это желательно делать в пике температуры. Когда очаг найден, его необходимо санировать, а затем провести бактериологическое исследование его содержимого с целью идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам.

Лечение сепсиса является комплексным и включает консервативную терапию и хирургическое вмешательство при необходимости. Основу медикаментозной терапии составляют антибиотики.

Антибактериальную терапию при сепсисе следует начинать незамедлительно и проводить, как правило, препаратами широкого спектра действия с последующей коррекцией назначений через 48–72 ч. Отсутствие эффекта эмпирической антибиотикотерапии в течение 72 ч может означать, что где-то есть недренированный очаг инфекции или же необходим антибиотик с другим спектром действия. Грамположительная этиология сепсиса часто выступает причиной недостаточной эффективности эмпирической терапии. Ведь современные антибиотики широкого спектра действия и их комбинации (карбапенемы, цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны), обладая высокой активностью в отношении госпитальной грамотрицательной флоры (в том числе резистентной), могут быть недостаточно активны в отношении резистентной грамположительной флоры. Таким образом, может возникнуть необходимость в смене стартового антибиотика с широким спектром действия на препарат более прицельного действия исходя из результатов микробиологического исследования и клинической картины. После смены антибиотика необходимо повторно оценить клиническую эффективность через 72 ч. Следует помнить о том, что антибиотик, эффективный *in vitro*, иногда может не обеспечить необходимый эффект *in vivo*. При отсутствии роста бактерий на стандартных питательных средах следует в первую очередь учесть возможность анаэробной этиологии сепсиса.

Важно отметить, что сегодня среди возбудителей сепсиса преобладают грамположительные микроорганизмы. Если тридцать лет назад лидирующую позицию занимали грамотрицательные возбудители, то уже в начале 90-х годов было отмечено, что более 50% всех бактерий на стандартных питательных средах связаны с грамположительной флорой (H. Kleft et al., 1993). Грамположительный сепсис встречается чаще и для него характерен худший прогноз. Результаты исследования, в котором приняли участие более 85 тыс. взрослых пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, показали, что относительный риск смерти при сепсисе,

вызванном грамположительными микроорганизмами, в 1,8 раза выше, чем при сепсисе, вызванном грамотрицательными бактериями.

К наиболее актуальным возбудителям грамположительного сепсиса относятся коагулазонегативные стафилококки, золотистый стафилококк и энтерококки. Для этих микроорганизмов чрезвычайно актуальна проблема антибиотикорезистентности. Энтерококки по своей природе высокоустойчивы ко многим антибиотикам, в частности ни один из цефалоспоринов не активен в отношении этих микроорганизмов. Схемой выбора для лечения энтерококковой инфекции является комбинация антибиотика пенициллинового ряда и аминокликозида, однако устойчивость к β-лактамам — совсем не редкость. Что касается стафилококков, то серьезную проблему представляют метициллинрезистентные золотистые стафилококки (MRSA), распространенность которых в стационарах сегодня достаточно высока. Эти микроорганизмы резистентны не только к пенициллинам, но и к широкому спектру других антибиотиков, включая цефалоспорины, респираторные фторхинолоны и др.

При наличии устойчивого к β-лактамам энтерококка, метициллинрезистентного *S. aureus*, коагулазонегативного стафилококка, а также в случае непереносимости β-лактамовых антибиотиков у пациентов с грамположительным сепсисом препаратами выбора являются антибиотики узкого спектра действия в отношении грамположительных микроорганизмов — гликопептиды.

Первым гликопептидом, вошедшим в клиническую практику, был ванкомицин, синтезированный в 1956 году. Его появление стало колоссальным прорывом в антибиотикотерапии, в частности при лечении инфекций, вызванных грамположительными бактериями. Однако особенности профиля безопасности ванкомицина лимитируют его широкое использование. В связи с этим внимание клиницистов привлекает более новый гликопептидный антибиотик — тейкопланин, обладающий рядом преимуществ.

Механизм действия обоих гликопептидов одинаков и заключается в блокировании синтеза пептидогликана клеточной стенки грамположительных бактерий. Схож и спектр антибактериальной активности ванкомицина и тейкопланина. Он включает практически все грамположительные микроорганизмы независимо от степени их резистентности к другим антибиотикам (*S. aureus*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *Streptococci*, *Enterococcus spp.* и др.), а также анаэробы (*C. difficile*, *Peptostreptococcus spp.* и др.). Есть данные о том, что тейкопланин несколько активнее ванкомицина в отношении золотистого стафилококка, стрептококков и некоторых

энтерококков. Кроме того, способность тейкопланина индуцировать резистентность возбудителей ниже, чем у ванкомицина. Тейкопланин эффективен в отношении энтерококков с фенотипом резистентности к ванкомицину vanB и vanC. А в целом следует отметить, что у гликопептидов не наблюдается перекрестной резистентности с антибиотиками других групп, поэтому они и являются выбором номер один при грамположительных инфекциях, вызванных устойчивыми возбудителями.

Более существенные различия касаются фармакокинетики, профиля безопасности, переносимости и удобства применения препаратов. Липофильность тейкопланина в 50–100 раз выше, чем у ванкомицина, благодаря чему он хорошо проникает в клетки и ткани (особенно в легкие, кости, мягкие ткани). Тейкопланин хорошо растворяется в виде натриевой соли, что обуславливает его быстрое всасывание при внутримышечном введении, тогда как ванкомицин можно применять только внутривенно. Период полувыведения тейкопланина составляет от 33 до 190 ч, что в несколько раз превышает аналогичный показатель для ванкомицина. Это позволяет применять тейкопланин один раз в сутки. Отсутствие необходимости в 4-кратной в течение суток медленной инфузии значительно облегчает использование препарата.

Клиническая эффективность применения тейкопланина при сепсисе, по данным литературы, высока. В среднем она составляет 82% и может достигать 100% (M.V. Edmonton et al., 1996).

В то же время важным преимуществом тейкопланина является более высокий профиль безопасности. При его применении примерно в два раза ниже частота нефротоксичности (M.J. Wood, 1996), а также практически сведен к нулю риск развития такого нежелательного явления, как синдром «красного человека». По данным контролируемых рандомизированных исследований, в которых в общей сложности принимали участие более 6 тыс. больных, при применении тейкопланина отмечено только три случая развития синдрома «красного человека» (A.P.R. Wilson, R.N. Gruneberg, 1997). При анализе 11 сравнительных исследований у взрослых общая частота возникновения побочных эффектов оказалась значительно ниже у пациентов, которые получали тейкопланин, по сравнению с теми, кто принимал ванкомицин (14 vs 22%).

**Таким образом, возрастание актуальности проблемы тяжелых грамположительных инфекций, вызванных резистентной к традиционно применяемым антибиотикам микрофлорой, диктует необходимость использования препаратов с узким спектром активности в отношении именно этих микроорганизмов. Такими препаратами являются гликопептиды — ванкомицин и тейкопланин. При сопоставимом спектре активности и клинической эффективности обнаруживаются преимущества тейкопланина — лучшая переносимость и меньшая частота нежелательных явлений, а также удобство применения (внутривенно и внутримышечно с возможностью введения всего один раз в сутки).**

Подготовил Вячеслав Килимчук

3