

# Современные аспекты использования бета-блокаторов при тяжелом сепсисе и септическом шоке

**Тяжелый сепсис и септический шок на сегодняшний день являются одной из самых сложных проблем в интенсивной терапии, которые связаны с высоким риском длительного нахождения в отделениях интенсивной терапии, развитием полиорганной недостаточности и высоким уровнем летальности. Несмотря на постоянно обновляющиеся консенсусы по лечению данного состояния, многие аспекты терапии остаются не до конца понятными.**

**Одной из таких проблем является полиорганная дисфункция и определение роли адренергической системы в ее модуляции. Одним из наиболее частых состояний у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком является миокардиальная дисфункция, которая требует своевременного и адекватного лечения для улучшения прогноза. Особенно это важно в условиях гемодинамической нестабильности и использования вазопрессорных и инотропных препаратов для поддержания гемодинамики.**

Уже в ранних работах исследователи обращали внимание на миокардиальную дисфункцию у пациентов с необратимым шоком, в том числе эндотоксическим. Начали предприниматься попытки устранить вызванный шок лактатацидоз посредством модуляции адренергической системы, а именно адренергической блокадой. Большое внимание уделяли ренальному кровотоку в условиях бета-блокады как одной из наиболее часто и быстро уязвимых систем в комплексе полиорганной недостаточности, особенно с учетом необходимости использования вазоактивных препаратов. Кроме того, было показано, что некоторые микроорганизмы (*Bordetella pertussis*) сами обладают свойствами модуляции бета-адренергической системы.

В то же время ученые начали поднимать вопросы селективности адренергической блокады при эндотоксемии, что позволило обосновать целесообразность использования симпатомиметиков и симпатолитиков после начала инфузионной терапии. Были установлены особенности реагирования ренин-ангиотензиновой и симпатoadренергической систем у различных видов экспериментальных животных в условиях внутривенного введения эндотоксина *Escherichia coli*. L.V. Hinshaw и соавт. в 1971 г. провели исследования по изучению миокардиальной гемодинамики и метаболизма в условиях адренергической блокады. В эксперименте изучался спланхический кровоток в условиях шока, а также его изменение в условиях комбинированной адренергической блокады при постгеморрагическом шоке. В 1972 г. появились работы, непосредственно оценивающие эффективность бета-блокаторов в лечении шока, в том числе и необратимого эндотоксического шока.

Середина 70-х годов ознаменовалась повышенным интересом к вопросам лечения бактериального (септического) шока. Существенным изменением в результатах терапии способствовало использование активного бактериального мониторинга возбудителей и внедрения новых терапевтических стратегий. Согласно данным Пресвитерианского госпиталя (г. Нью-Йорк) за шесть лет (1968-1973 гг.) в 133 случаях сепсис был вызван грамположительными микроорганизмами (летальность составила 4,4%), в 188 случаях — грамотрицательными микроорганизмами (летальность — 19,1%). Среди пациентов урологического профиля летальность составила 15,3% (в сравнении с 56,25% в период 1959-1964 гг.). Снижение уровня летальности было достигнуто в результате профилактических мероприятий, ранней диагностики и различных стратегий лечения, включающих коррекцию ацидоза и аноксии, раннего введения бактерицидных антибиотиков, раннего восстановления микроциркуляции путем введения кортикостероидов, а также рационального использования бета-адренергических препаратов и диуретиков.

Уже тогда активно обсуждался вопрос инсулинорезистентности при эндотоксическом шоке, а также возможность его регуляции посредством влияния на адренергическую рецепцию. Было отмечено, что адренергический механизм (стимуляция бета-рецепторов при избыточном постадренергическом ответе бета-клеток), вероятно, не объясняет причину возникновения

гиперинсулинизма у собак с эндотоксическим шоком в ответ на инфузию глюкозы, так как бета-блокада не могла подавить гиперинсулинизм.

С конца 70-х годов прошлого века появляются работы, не только раскрывающие роль миокардиальной дисфункции при эндотоксическом шоке, но и предлагающие конкретные пути ее решения, в том числе посредством модуляции бета-адренергической системы. В условиях экспериментальной ожоговой, турникетной травмы и эндотоксического шока изучались эффекты катехоламинов и адренергической блокады на регуляцию температуры и летальности. Предварительное введение пропранолола (25 мг/кг) при ожоговом и турникетном шоке значительно снижало летальность экспериментальных животных, в то время как введение адреналина и норадреналина, наоборот, ее повышало.

С учетом гемодинамических и кардиометаболических эффектов инотропная поддержка играет важную роль в терапии септического шока, вызванного грамотрицательными микроорганизмами. В эксперименте было показано, что при септическом шоке, вызванном *E. coli*, имеет место не только изменение миокардиальных бета-рецепторов, но и модификация печеночных бета-адренергических рецепторов, что играет важную роль в развитии нарушения гомеостаза глюкозы в печени. В другой работе повышение бета-адренергической активности приводило к увеличению контрактильности сердца во время ранней фазы эндотоксического шока, но не оказывало влияния на повышение инсулинорезистентности. Использование вентрикулографии у приматов показало отсутствие влияния бета-блокады на фракцию сердечного выброса, хотя конечное систолическое и диастолическое давление в полостях желудочка и ударный объем снижались в раннем периоде тахикардии (в первые 5 часов эндотоксического шока). В то же время тахикардия является не единственным фактором, который влияет на изменение сердечной функции.

N.J. Silverman и соавт. (1990) установили, что при эндотоксическом шоке происходит уменьшение количества миокардиальных бета-рецепторов. Было показано, что пропранолол при профилактическом введении предотвращает уменьшение количества лимфоцитарных бета-рецепторов. По заключению авторов, снижение бета-рецепторов на лимфоцитах при эндотоксическом шоке вызвано циркулирующими катехоламинами.

## Септическая дисфункция миокарда и ее β-адренергическая модуляция

Патофизиологически миокардиальная дисфункция при сепсисе определяется как уменьшение фракции выброса левого желудочка и встречается у 50% больных с септическим шоком. При этом имеет место дисфункция и левого, и правого желудочка. Систолическая дисфункция развивается в начале шока и характеризуется сочетанием снижения фракции выброса с острой дилатацией желудочков. Интересным является тот факт, что пациенты без дилатации желудочков имеют худший прогноз, чем те, у которых развивается острая обратимая дилатационная кардиомиопатия. Диастолическая

дисфункция также может быть связана с более медленным наполнением желудочков (по данным эхокардиографии) и изменением релаксации желудочков. Действительно ли диастолическая дисфункция сопряжена с ухудшением прогноза при сепсисе, до сих пор неясно. Несмотря на депрессию миокарда, после адекватной инфузионной терапии сердечный выброс продолжает оставаться высоким вплоть до летального исхода либо выздоровления. Механизмы депрессии миокарда многочисленны и включают микрососудистые изменения, нарушение вегетативной регуляции, метаболические расстройства, митохондриальную дисфункцию и апоптоз кардиомиоцитов. Кроме избыточной активации адренергической нервной системы, у пациентов с септическим шоком продуцируется избыточное количество катехоламинов. Исследования показали, что уровни внутриклеточного цАМФ после стимуляции β-адренергических рецепторов при сепсисе понижаются, что приводит к снижению производительности миокарда. Сепсис подавляет фосфорилирование β-адренергических рецепторов и способствует интернализации рецепторов с уменьшением их плотности на клеточной поверхности. Постоянная адренергическая стимуляция непосредственно может спровоцировать продукцию цитокинов кардиомиоцитами.

Согласно другой точке зрения физиологические колебания частоты сердечных сокращений и артериального давления напрямую связаны с деятельностью вегетативной нервной системы. Сепсис часто характеризуется измененной вариабельностью сердечно-сосудистой системы и нарушением симпатического контроля сердца и сосудистого тонуса, о чем свидетельствует нарушение ночного анализа вариабельности сердечного ритма. У критических пациентов утрата вариабельности сердечного ритма ассоциируется с прогрессированием полиорганной дисфункции и повышенным риском смерти.

Первые результаты исследований по адренергической модуляции во время септического шока были опубликованы в конце 1960-х. В них отмечалось, что септический шок индуцирует чрезмерную стимуляцию β-адренергических рецепторов, изменяя висцеральный и малый круг кровообращения. Инфузия пропранолола повышала артериальное давление и рН и, в конечном счете, улучшала выживаемость. Чрезмерная β-стимуляция добутамином увеличивала смертность больных в критическом состоянии. Применение неселективных адренергических рецепторов у нокаутированных мышей без β-адренергических рецепторов предотвращало апоптоз кардиомиоцитов. Эти данные позволяют предположить, что β-адренергическая стимуляция обеспечивает протекцию миокарда при сепсисе.

Применение селективного β<sub>1</sub>-антагониста эсмолола у крыс с индуцированным сепсисом вызывало улучшение функции миокарда и повышение потребления кислорода. Имеются доказательства улучшения релаксации миокарда и увеличения конечного диастолического объема. У пациентов с сепсисом эсмолол снижал частоту сердечных сокращений и увеличивал сердечный выброс без изменения перфузии миокарда, что указывает на увеличение экстракции



Ю.Ю. Кобеляцкий

тканями кислорода. В другом исследовании метопролол вызвал значительное увеличение рН и снижение концентрации лактата в крови.

Таким образом, блокада β<sub>1</sub>-адренергических рецепторов представляется выгодным механизмом в отношении улучшения функции миокарда при сепсисе, тогда как β<sub>2</sub>-адренергическая модуляция оказывает защитное действие на миокард. Селективная β<sub>1</sub>-блокада может быть также показана с целью поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза за счет восстановления адекватного вагосимпатического баланса.

## β-Адренергически опосредованная иммунная модуляция

Иммунный ответ на сепсис проявляется синдромом системного воспалительного ответа, вызванного вторжением болезнетворных микроорганизмов. В тканях костного мозга сепсис приводит к сдвигу миелопоэза в сторону моноцитов за счет гранулоцитов. Активированные моноцитарные клетки высвобождают широкий спектр провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1, IL-6, TNF-α, IL-12, IL-15 и IL-18, так называемые поздние медиаторы и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов. Как правило, синтез провоспалительных цитокинов опосредуется NFκB. Параллельно происходит активация физиологической противовоспалительной реакции с выходом IL-10, антагониста IL-1-рецептора и растворимого ФНО-рецептора. После первоначального избыточного воспалительного ответа происходит апоптоз иммунных клеток, который способствует вторичному угнетению иммунной функции. Апоптозу подвергаются главным образом В-лимфоциты, CD4+ Т-лимфоциты, дендритные и эпителиальные клетки. Однако избыток противовоспалительных медиаторов может поставить под угрозу местный ответ на инфекцию. Амбивалентность иммунного ответа при сепсисе отражает трудности в поиске терапевтических мишеней для иммуномодуляции.

Хорошо известно, что β-адренергическая система является мощным модулятором иммунной системы. Лимфоидные органы, такие как селезенка, тимус, лимфатические узлы и костный мозг, иннервируются преимущественно симпатической нервной системой. Большинство лимфоидных клеток экспрессируют β-адренергические рецепторы на своей поверхности, за исключением Т-хелперов типа 2 (Th2). Плотность рецепторов на клеточной поверхности меняется в зависимости от типа клеток (наиболее высокой плотностью обладают естественные киллеры). Плотность рецепторов, связанных с аденилатциклазой, также отличается среди иммунных клеток, естественных киллеров и моноцитов, которые являются наиболее реактивными клетками.

Продукция моноцитов в костном мозге находится под влиянием симпатической

активации посредством  $\beta_2$ -адренорецепторов. Моноциты также имеют повышенную чувствительность к адреналину. После адренергической стимуляции моноциты дифференцируются в зрелые макрофаги, которые функционально отличаются по реагированию на цитокины. Апоптоз иммунных клеток, по крайней мере частично, опосредован катехоламинами через  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические пути. Предположительно,  $\beta$ -блокада сдвигает баланс в сторону  $\alpha$ -адренорецепторного пути, который является проапоптозным. Катехоламины через  $\beta_2$ -опосредованный путь, подавляют синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF, IL-6 и IL-1 и активируют синтез противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-10). Характер продукции цитокинов при сепсисе зависит от баланса CD4+ Т-хелперов типа 1 (Th1 и Th2). Т-хелперы координируют адаптивный иммунный ответ, секреторируя различные классы цитокинов. Подкласс клеток Th1 способствует активации клеточного иммунитета путем секреции IFN $\gamma$ , IL-2 и трансформирующегося фактора роста  $\beta$  путем активации макрофагов и естественных клеток-киллеров. Подкласс Th2-клеток способствует гуморальному ответу и синтезу в первую очередь IL-4 и IL-10. Поэтому Th2-ответ приводит к ингибированию активации макрофагов, пролиферации Т-клеток и продукции провоспалительных цитокинов. Th1-клетки экспрессируют  $\beta_2$ -адренорецепторы на своей поверхности, в то время как Th2-клетки – нет. Таким образом стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов в значительной степени ингибирует Th1-клетки и способствует активации Th2-клеток. Иммуносупрессивные эффекты катехоламинов могут быть ослаблены при длительном септическом шоке.  $\beta$ -Адренергическое регулирование иммунной функции при сепсисе является сложным и изменяющимся во времени процессом.

Неселективная  $\beta$ -блокада пропранололом препятствует мобилизации и активации естественных клеток-киллеров. Два исследования, проведенных на модели септического мышья, показали, что пропранолол усиливает активность Th1-опосредованной продукции IFN и подавляет Th2-опосредованный синтез IL-6. В этих экспериментальных работах использование пропранолола сопровождалось повышением летальности.

Интересно, что у септических крыс избирательное блокирование  $\beta_1$ -рецепторов эсмололом снижало уровень циркулирующего ФНО и концентрацию ИЛ-1 $\beta$ . Другой селективный  $\beta_1$ -блокатор ландилол также снижал уровень циркулирующего ФНО и ИЛ-6. Механизмы, посредством которых блокада  $\beta_1$ -адренорецепторов модулирует выработку цитокинов, остаются неизвестными. Противодействию чрезмерной адренергической стимуляции при сепсисе,  $\beta$ -блокаторы способствуют модуляции профиля продуцируемых цитокинов.  $\beta_2$ -адреноблокаторы вызывают продукцию провоспалительных медиаторов, в то время как  $\beta_1$ -адреноблокаторы оказывают противоположный эффект.

### Метаболические эффекты $\beta$ -адренергической модуляции

Сепсис сопровождается метаболической дисфункцией и катаболическим ответом, который характеризуется увеличением расхода энергии покоя, выраженным белковым и жировым катаболизмом, отрицательным балансом азота, гипергликемией и прогрессирующей потерей мышечной массы тела. Хотя реакция на стресс может быть адаптивной на ранней стадии, в дальнейшем это может привести к недостаточности питания, угнетению иммунитета и способствовать развитию дисфункции органов и смерти.

Благоприятное воздействие на течение сепсиса может оказывать коррекция уровня гликемии. Действительно, увеличение концентрации внеклеточной глюкозы ухудшает устойчивость к инфекции, усиливает окислительный стресс, способствует прокоагулянтному состоянию, симпатической гиперактивности и провоспалительному ответу. Действие гипергликемии является

многофакторным и может быть результатом регулирующих эффектов ряда гормонов (глюкогона, кортизола, а также катехоламинов), которые способствуют гликогенолизу и глюконеогенезу в печени, а также изменению периферической резистентности к инсулину. Потеря мышечного белка определяется дисбалансом между повышенной частотой деградации мышечных белков и повышенным синтезом белков, таких как цитокины. На клеточном уровне сепсис характеризуется нарушением клеточного дыхания. Многочисленные исследования показали, что при септическом шоке парциальное давление кислорода в тканях является нормальным или высоким, однако клетки не способны его утилизировать. Эта тканевая гипоксия является прямым следствием митохондриальной дисфункции, что частично связано с избыточным выделением оксида азота и избыточной экспрессией индуцируемой синтазы оксида азота. Увеличение катаболизма белка и липидов и гипергликемии является частично опосредованным  $\beta_2$ -адренорецепторами. Адреналин вызывает резистентность к инсулину и усиливает продукцию глюкозы печенью, но норадреналин и добутамин таким свойством не обладают. Адреналин-индуцированный глюконеогенез увеличивает потребление кислорода печенью. Адреналин снижает гепатоспланхнический кровоток и приводит к развитию отностительной ишемии. Норадреналин, напротив, увеличивает приток крови к печени и не способствует глюконеогенезу в связи с отсутствием у него активности по отношению к  $\beta_2$ -адренорецепторам. Добутамина увеличивает приток крови, и висцеральное потребление кислорода. В экспериментальных работах было показано, что неселективная  $\beta$ -блокада пропранололом при сепсисе уменьшала концентрацию глюкозы в плазме посредством уменьшения эндогенной продукции глюкозы. Пропранолол улучшал баланс азота, что свидетельствует о снижении протеолиза мышц.

Использование пропранолола у детей с тяжелыми ожогами, сопровождающимися гиперкатаболизмом и тяжелым мышечным истощением, снижало расход энергии в покое и катаболизм мышечных белков. В то же время эти эффекты не были отмечены при использовании  $\beta_1$ -селективных адреноблокаторов.

В настоящее время о влиянии  $\beta$ -адренорецепторной модуляции на сепсис-ассоциированную тканевую гипоксию известно немного. Тем не менее при вызванном сепсисом нарушении обмена веществ  $\beta_2$ -блокада оказывала благоприятные эффекты в виде снижения глюконеогенеза, гипергликемии, протеолиза и расхода энергии в покое.  $\beta_1$ -блокаторы не продемонстрировали существенного влияния на состояние метаболизма.

### $\beta$ -Адренергическая модуляция коагуляции при сепсисе

Сепсис характеризуется тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов. Исследования пациентов с сепсисом показали переменное снижение или увеличение агрегации тромбоцитов с повышением уровня маркера активированных тромбоцитов –  $\beta$ -тромбоглобулина. Тромбоциты экспрессируют на своей поверхности адренорецепторы, которые могут модулировать свои функции. Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов повышает агрегацию за счет увеличения внутриклеточного кальция и снижения цАМФ, в то время как  $\beta_2$ -адренорецепторы снижают агрегацию, стимулируя цитозольный цАМФ. Подавляющее большинство исследований в естественных условиях и *in vitro* показали, что адреналин активирует агрегацию тромбоцитов через  $\alpha_2$ -опосредованный механизм. Эффекты  $\beta$ -блокады являются более спорными. Длительная  $\beta$ -адренергическая блокада может изменить  $\beta$ -адренергический сигнал путем уменьшения плотности  $\alpha_2$ -адренорецепторов на поверхности тромбоцитов. Было показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца пропранолол уменьшает агрегацию тромбоцитов. Интересно, что у

больных гипертонической болезнью  $\beta_1$ -блокада также уменьшает агрегацию тромбоцитов, хотя ее механизмы остаются неясными.

Сепсис вызывает дисбаланс между активацией коагуляции и ингибированием фибринолиза в сторону коагуляции. Конечным результатом при сепсисе является общее прокоагулянтное состояние, при котором происходит активация механизмов коагуляции и угнетение физиологических механизмов фибринолиза. В крайнем случае происходит развитие ДВС-синдрома, являющегося одним из ключевых факторов полиорганной недостаточности.

Адреналин повышает концентрацию фактора VIII. Этот эффект адреналина остается неизменным при использовании селективных  $\beta_1$ -антагонистов, что свидетельствует о его  $\beta_2$ -адренорецепторном механизме. Адреналин также увеличивает концентрацию фактора Виллебранда, однако этот эффект уменьшался неселективной  $\beta$ -блокадой. Агонисты адренергических рецепторов не влияют на концентрацию тканевого фактора, но адреналин может повысить прокоагулянтную активность путем увеличения экспрессии P-селектина на поверхности тромбоцитов.

С 1960 г. известно о том, что адренергическая стимуляция увеличивает фибринолитическую активность, в связи со стимулированным освобождением тканевого активатора плазминогена в результате специфической активации  $\beta_2$ -адренорецепторов.  $\beta_1$ -активация не модифицируется тканевым активатором плазминогена или ингибитором активатора плазминогена, но может уменьшить фибринолиз посредством снижения синтеза простациклина эндотелиальными клетками. Соответственно, неселективные  $\beta$ -блокаторы снижают в тканях уровень активатора плазминогена и выраженность фибринолиза, а  $\beta_1$ -блокаторы – нет. Считается, что  $\beta_1$ -блокада может нормализовать сниженный фибринолитический статус, вызванный стимуляцией  $\beta_1$ -адренорецепторов. Сепсис-индуцированное прокоагулянтное состояние по меньшей мере частично опосредовано адренергической системой.  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -пути, вероятно, имеют противоположные эффекты.  $\beta_2$ -блокада может вызывать пагубные последствия, противодействуя  $\beta$ -индуцированному снижению активации тромбоцитов и усилению фибринолитической активности. Следовательно,  $\beta_1$ -адреноблокада целесообразна для нормализации фибринолитического статуса.

Таким образом, система  $\beta$ -адренергических рецепторов обладает широким спектром эффектов в различных органах и системах. Регуляция  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов может способствовать восстановлению иммунной, метаболической, сердечно-сосудистой систем, а также коагуляции и гомеостаза. Модуляция системы  $\beta$ -адренорецепторов, в частности  $\beta$ -блокада, представляется перспективным новым терапевтическим подходом при сепсисе, однако использование  $\beta$ -блокаторов при тяжелом сепсисе и септическом шоке вызывает противоречивые вопросы безопасности. Манипуляции с  $\beta$ -адренорецепторами при септическом шоке должны быть тщательно протестированы в различных животных моделях сепсиса до рассмотрения его оценки у пациентов.

Вопрос выбора бета-блокатора для больных является наиболее важным. Долгое время, несмотря на клиническую перспективность, отсутствие внутривенных селективных  $\beta$ -адреноблокаторов не позволяло рассматривать эту привлекательную терапевтическую стратегию в единстве эффективности и безопасности. В 2011 г. J. Aboab и соавт. изучили эффекты эсмолола на системную и легочную гемодинамику и оксигенацию при экспериментальном эндотоксическом шоке. Эсмолол снижал ЧСС на 20%, сердечный индекс снизился только на 9%, а сердечный выброс оставался стабильным с тенденцией к некоторому росту в течение первых пяти часов шока. Имели место достоверные различия по общему периферическому сопротивлению, что позволило сделать заключение о позитивном эффекте длительной инфузии селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора

эсмолола, который уменьшал вызванную липополисахаридом кардиальную дисфункцию.

Будучи хорошо установленным фактом, депрессия миокарда при септическом синдроме в значительной степени является следствием уменьшения адренергического ответа на уровне кардиомиоцитов. Снижение контрактильности кардиомиоцитов обусловлено снижением их обеспечения энергией. Следовательно, кардиомиоциты выживают в подобном гибернации состоянии на фоне ограниченной продукции внутриклеточной энергии. В условиях установившейся полиорганной недостаточности внешняя адренергическая стимуляция сердца должна быть минимизирована. В некоторых до- и клинических исследованиях с использованием бета-блокаторов ЧСС снижалась, в то время как ударный объем сохранялся.

Кроме того,  $\beta$ -блокаторы снижали воспалительный ответ и степень повреждения легких. Некоторые экспериментальные исследования документировали повышение уровня выживания, особенно при использовании  $\beta$ -блокаторов до септического эпизода.

Остается открытым вопрос оптимальной дозы и времени введения бета-блокаторов при сепсисе. Совместное использование  $\beta$ -блокаторов и норадреналина при септическом шоке (эсмолола – 0,2–0,5 мг/кг и норадреналина более 0,5 мкг/кг/мин) приводило к снижению ЧСС на 30 уд/мин, что не отражалось негативно на гемодинамике при ЧСС более 110/мин. Использование хорошо управляемого  $\beta$ -блокатора является безопасным и обладает кардиопротекторным эффектом при септическом шоке у больных с высоким сердечным выбросом. В данном случае противопоказаниями были тяжелая систолическая дисфункция, АВ блокада и уровень инфузии НА более 0,5 мкг/кг/мин. Эсмолол сочетается не со всеми инотропными агентами. Так, добутамина в присутствии эсмолола не реализует своих положительных эффектов, что не дает возможности рекомендовать их совместное назначение.

Сепсис сопровождается высоким уровнем летальности. Являясь ключевым модулятором функции органов и сердечно-сосудистого гомеостаза, адренергическая система может стать важной новой терапевтической мишенью для септического шока. Воздействие  $\beta$ -адренергической регуляции на иммунную функцию при сепсисе является сложным и зависит от времени. Однако активация  $\beta_2$ -, а также  $\beta_1$ -адреноблокада подавляют провоспалительную реакцию путем модуляции профиля продукции цитокинов.  $\beta_1$ -адреноблокада оптимизирует сердечно-сосудистый гомеостаз за счет снижения потребления кислорода миокардом без изменения перфузии органа, и, возможно, путем восстановления нормальной сердечно-сосудистой реактивности.  $\beta$ -Блокаторы представляют интерес в системном катаболическом ответе на сепсис, так как они выступают антагонистами адреналина, который, как известно, способствует гипергликемии, ускорению катаболизма липидов и белка. Роль  $\beta$ -блокаторов в коагуляции менее ясна. Они могли бы играть благоприятную роль в септическом прокоагулянтном состоянии, так как  $\beta_1$ -блокада может снизить агрегацию тромбоцитов и нормализовать вызванное адренергической стимуляцией угнетение фибринолитической системы. Таким образом,  $\beta_1$ -блокада, а также активация  $\beta_2$ -адренорецепторов снижает сепсис-индуцированную дисфункцию иммунной, сердечно-сосудистой и коагуляционной систем.  $\beta_2$ -блокада представляется полезной с метаболических позиций. Достаточно доказательств было накоплено в литературе, чтобы предложить модуляцию  $\beta$ -адренорецепторов, а именно  $\beta_1$ -блокаду и активацию  $\beta_2$ -адренорецепторов в качестве новых перспективных терапевтических мишеней для септического нарушения гомеостаза, модуляции иммунной, сердечно-сосудистой, метаболической и коагуляционной систем.

Список литературы находится в редакции.

