



## Когда начинать антибиотикотерапию у пациентов с сепсисом?

В. А. РУДНОВ<sup>1,2</sup>, А. У. ЛЕКМАНОВ<sup>3</sup>, В. А. БАГИН<sup>1,2</sup>, М. Н. АСТАФЬЕВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>МАУЗ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

<sup>3</sup>НИИ клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (SSC), антибиотики следует вводить в течение 1-го ч после констатации развития сепсиса, а центры Medicare & Medicaid Services предписывают вводить их в течение 3 ч после постановки этого диагноза.

**Цель:** анализ данных литературы в отношении времени старта антибактериальной терапии (АБТ) при поступлении пациента с сепсисом в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

**Результаты.** На сегодняшний момент времени на основании анализа литературы нельзя сделать обоснованный вывод о преимуществе введения антибиотика в течение 1 ч после поступления в лечебное учреждение пациента с сепсисом. В подавляющем большинстве случаев антибиотик следует вводить до 3 ч в рамках выполнения комплекса ранней ИТ (bundle). Изменение временного алгоритма по введению препарата связано с гетерогенностью клинической ситуации, отсутствием единого «сценария» взаимодействия инфекта и макроорганизма, необходимостью проведения расширенной диагностики.

**Заключение.** Предпочтение следует отдавать индивидуальному выбору времени старта АБТ, в том числе в зависимости от анамнеза и клинико-лабораторных характеристик при поступлении в ОРИТ. При этом начало АБТ не должно превышать 3 ч.

**Ключевые слова:** сепсис, время старта антибактериальной терапии

**Для цитирования:** Руднов В. А., Лекманов А. У., Багин В. А., Астафьева М. Н. Когда начинать антибиотикотерапию у пациентов с сепсисом? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 62-70. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-62-70

## When to start antibiotic therapy in patients with sepsis in the ICU?

V. A. RUDNOV<sup>1,2</sup>, A. U. LEKMANOV<sup>3</sup>, V. A. BAGIN<sup>1,2</sup>, M. N. ASTAFIEVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Municipal Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup>Institute of Clinical Surgery by Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

According to the recommendations of the Surviving Sepsis Campaign (SSC), antibiotics should be administered within 1 hour after the onset of sepsis, and the centers for Medicare & Medicaid Services prescribe their administration within 3 hours.

**The objective** of this publication is to analyze the literature data on the start time of ABT when a patient with sepsis is admitted to the ICU.

**Results.** Currently, basing on literature analysis, it is impossible to conclude about advantages of administering an antibiotic within an hour after the patient with sepsis is admitted to a medical unit. In the vast majority of cases, an antibiotic should be administered up to three hours of the early IT complex (bundle). The change in the time algorithm for drug administration is due to the heterogeneity of the clinical situation, the lack of the unified "scenario" of interaction between the infection and host, and the need for more detail diagnostics.

**Conclusion.** It is preferable to approach each case individually when deciding about the time to start ABT, considering the history, clinical and laboratory characteristics by the admission to the ICU. However, ABT should be started within 3 hours in any case.

**Key words:** sepsis, the start time of antibacterial therapy

**For citations:** Rudnov V. A., Lekmanov A. U., Bagin V. A., Astafieva M. N. When to start antibiotic therapy in patients with sepsis in the ICU? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 5, P. 62-70. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-62-70

Для корреспонденции:

Астафьева Мария Николаевна  
E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

Correspondence:

Maria N. Astafieva  
Email: mariaastafyeva@gmail.com

Полагают, что в настоящее время число пациентов с сепсисом в мире превышает 30 млн человек, из которых более 5 млн умирают [14]. Данные современной литературы свидетельствуют не только о росте числа случаев сепсиса, но также указывают на увеличение длительности стационарного лечения и возрастание частоты повторной госпитализации [29]. Для понимания затрат общества и пациентов следует отметить, что лечение больного с сепсисом и органной дисфункцией стоит около 25 тыс. долларов, при этом средняя стоимость одного случая нозокомиального сепсиса превышает 50 тыс. долларов [30]. Антибиотикотерапия (АБТ) относится к необходимым и обязательным ком-

понентам интенсивной терапии сепсиса. Своевременность введения антибиотиков признана важным фактором снижения смертности, связанной с сепсисом. Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (SSC), антибиотики следует вводить в течение 1-го ч после развития сепсиса и поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а центры Medicare & Medicaid Services предписывают вводить их в течение 3 ч. С позиций формальной логики вполне понятно, что чем раньше начата АБТ, тем должны быть лучше результаты лечения пациента: ожидается снижение летальности, сокращение длительности пребывания в ОРИТ и в стационаре. Однако в этом положении

заставляют усомниться по крайней мере два обстоятельства. Во-первых, отсутствуют убедительные доказательства, что старт АБТ в 1-й ч от постановки диагноза снижает летальность в большей степени, чем ее начало в течение 3 ч. Во-вторых, полагаем, что в силу различных организационных причин начало АБТ в течение 1-го ч с момента поступления в стационар и выполнения диагностики объективно не всегда возможно. Нужно ли к этому стремиться и устранять препятствия, возникшие на пути реализации АБТ в один первый час? Кроме того, хорошо известно, что рост потребления антибиотиков способствует значительному увеличению уровня антибиотикорезистентности, который достиг масштабов глобального кризиса [17, 47]. Рекомендации Surviving Sepsis Campaign побуждают применять подход «сначала лечи, а потом задавай вопросы» к пациентам с любой возможностью серьезной инфекции. К сожалению, этот подход не учитывает трудности, с которыми сталкиваются клиницисты при диагностике, особенно когда пациенты изначально находятся в домах престарелых и имеют органный дисфункциональный, и в этой связи наблюдается высокий уровень гипердиагностики сепсиса, а следовательно, риск чрезмерного использования антибиотиков и причинения непреднамеренного вреда. Мы все больше открываем для себя нежелательные лекарственные явления, связанные с действием антибиотиков: органная дисфункция, повреждение митохондрий, негативное влияние на микробиоту в целом, рост грибов и увеличение числа инфекций, связанных с *Clostridium difficile* [3, 21, 42, 48]. Изложенная проблема носит далеко не академический характер, поскольку в официальных критериях качества оказания медицинской помощи при сепсисе указано, что АБТ должна быть начата в течение часа от поступления пациента в ОРИТ [1]. А в варианте большинства европейских стран при подозрении на инфекцию рекомендуется начать АБТ в отделении неотложной помощи (*Emergency department*). В России подобная структура, как правило, отсутствует.

Изложенная позиция по обязательному началу АБТ в течение часа от поступления в ОРИТ в отечественных документах появилась далеко не случайно и, по-видимому, за ее основу взято положение из международных рекомендаций SSC-2013 [11]. Однако рекомендации, в том числе по лечению тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной сепсисом, предусматривают начало АБТ до 4 ч от поступления [46]. По нашему мнению, рекомендация SSC по началу АБТ, сделанная на основании работы А. Kumar et al. [24], явно устарела: она основана на ретроспективном исследовании; природа гипотонии может быть и неинфекционной; стремительно растет резистентность к антимикробным препаратам. Более того, с момента выхода работы прошло 14 лет, а ведь с 2016 г. изменились критерии септического шока [41]. В этой связи рекомендация по обязательной инициации АБТ в течение часа при сепсисе и его наиболее тяжелой клинической фор-

ме – септическом шоке – должна быть подвергнута повторному рассмотрению с позиций накопленного материала.

Цель: анализ данных литературы в отношении времени старта АБТ при поступлении пациента с сепсисом в ОРИТ и стационар.

## Результаты и дискуссия

Как следует из анализа литературы, весь ее накопленный массив можно разделить на две группы: а) работы, в которых описано начало АБТ в течение первых трех часов и более после постановки диагноза и поступления в ОРИТ, б) публикации с началом АБТ как компонента комплекса первоначальной интенсивной терапии сепсиса (в течение 6 ч).

*Проведение АБТ в течение первых трех часов и более от постановки диагноза.* Не будем отходить от имеющихся реалий и отметим, что пациент может болеть несколько дней до поступления, поэтому в действительности очень трудно определить, когда у него возник сепсис как осложнение локальной инфекции. По крайней мере при наличии очевидных клинических проявлениях сепсиса, наличии острой дыхательной недостаточности, шока, энцефалопатии, острого почечного повреждения или при геморрагическом синдроме он должен без задержки в приемном отделении поступить в ОРИТ или *Emergency department*. В этой связи отсчет времени о начале проведения АБТ идет от момента постановки диагноза в отделении интенсивной терапии. Единого мнения, основанного на преимуществах раннего старта АБТ (в течение 1-го ч), не сложилось. В частности, S. Sterling et al. на основании систематического обзора и метаанализа 11 исследований у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком ( $n = 11\ 017$ ) не отметили различий в летальности при начале АБТ в течение часа и более после постановки диагноза – относительный риск (ОР) = 1,46 (0,89–2,40);  $p = 0,13$  [43]. Подобная картина наблюдалась и при сравнении времени начала АБТ до 3 ч и более – 1,16 (0,92–1,46);  $p = 0,21$ .

К аналогичному заключению пришли M. Filbin et al. у 654 больных с септическим шоком, установив, что отношение шансов выживаемости не изменялось при начале АБТ в течение 1-го ч и более – ОР = 1,01 (0,94–1,08);  $p = 0,78$ . Согласно дизайну и позиции ее авторов, в исследование включались и пациенты с вагальной симптоматикой, на которых приходилось 37% от общего числа пациентов с септическим шоком. Эти больные были старше по возрасту, имели декомпенсированную и субкомпенсированную различную сопутствующую патологию. С неблагоприятным исходом на этапе интенсивной терапии, в отличие от не имеющего значения времени начала АБТ, независимо ассоциировали индекс шкалы SOFA, содержание лактата в крови при поступлении в ОРИТ и потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [13].

В работе S. Ryoo et al., в которую включено 715 пациентов с септическим шоком, также не отмечено повышения выживаемости при начале АБТ в 1-й ч от его развития по сравнению с периодом наблюдения, составляющим 5 ч. Первичный исход в данном исследовании оценивали на основании 28-дневной выживаемости. Отношение шансов выживаемости сравнивали на протяжении 5 ч после поступления в ОРИТ и начала АБТ: отношение шансов (ОШ) (1 ч) = 0,81 (0,45–1,45); ОШ (2 ч) = 0,72 (0,40–1,29); ОШ (3 ч) = 0,61 (0,30–1,25). Статистически значимая разница, как и в предыдущем исследовании, ассоциирующаяся с летальностью, выявлена у шкалы SOFA – 1,30 (1,17–1,44) и у уровня лактата в крови – ОШ = 1,66 (1,11–2,49) [34].

Подобное заключение делают J. Ascuntar et al., обращающая внимание на то, что не обнаружено различий в ОШ выживаемости пациентов: 1,03 (0,63–1,70) как для получавших АБТ в течение 1-го, так и 3-го ч – 0,85 (0,61–1,20). В конечном итоге летальность не зависела от времени введения антибиотика и была сравнимой – 11,4 и 12,7% ( $p = 0,49$ ) [5].

К подобному заключению пришли и японские исследователи в своем многоцентровом исследовании (59 ОРИТ), проведенном с января 2016 г. по 31 марта 2017 г., разделив всех пациентов с сепсисом с органной дисфункцией и септическим шоком на группы в зависимости от времени проведения АБТ: 0–60; 61–120; 121–180; 181–240; 241–360; 361–1 440 мин. Авторы исследования не нашли взаимосвязи между временем внутривенного введения антибиотика и летальностью [2].

О значимом влиянии на конечный исход сепсиса целенаправленного (по результатам микробиологического исследования) выбора антибиотика при госпитальных инфекциях у хирургических больных по сравнению с агрессивным эмпирическим назначением антибиотиков сообщают T. Hranjec et al. Ими отмечены меньшая продолжительность терапии и снижение летальности с 27 до 13% ( $p = 0,015$ ) при ориентации на результаты микробиологического исследования. После добавления таких признаков, как пол, возраст, значение АРАСНЕ-II и локализации очага инфекции, риск смерти в случае агрессивной терапии возрос – ОШ = 2,5 (1,5–4,0) [19]. Очевидно, что в случае нозокомиальной инфекции эмпирическая терапия, в основе которой лежит назначение комбинации препаратов, перекрывающих по чувствительности возможный этиологический спектр, клинической пользы не имела.

Таким образом, при возникновении нозокомиального сепсиса должны доминировать диагностика, знание характера и уровня антибиотикорезистентности над временем старта АБТ. При внебольничном характере сепсиса проблемы, возникающие с резистентностью возбудителя к антибиотикам, пока разрешаются гораздо легче.

Вместе с тем появились рекомендации и противоположной направленности, которые получили доказательства проведения клинической эффектив-

ности АБТ в течение 1-го ч от поступления в ОРИТ. В частности, установлено снижение летальности при бактериемии и септическом шоке, связанных со *S. aureus*. Летальность повышалась в 1,3 (0,4–2,2) раза с каждым часом, если происходило запаздывание с АБТ. Между тем эти данные получены на общей популяции больных и при развитии септического шока отдельно не изучались [8]. Некоторые авторы утверждают о пользе старта АБТ в 1-й ч от поступления в ОРИТ, рассматривая всю популяцию пациентов с септическим шоком [40].

Для определения значения различных спорных компонентов, входящих в состав первоначального комплекса интенсивной терапии (bundle), в центре Medicare и Medicaid при оказании помощи пациентам с сепсисом исследовали целесообразность введения антибиотиков в течение первых 3 ч, инфузии кристаллоидов в дозе 30 мл/кг для всех пациентов с гипотензией и повторное измерение лактата в течение 6 ч при исходном повышении его уровня содержания в крови.

В результате проведенного исследования установлено, что выполнение комплекса первоначальной интенсивной терапии приводило к увеличению выживаемости пациентов с сепсисом независимо от времени начала антибактериальной терапии – в течение 1-го ч или 3 ч [33].

Несколько меньшее число пациентов вошло в работу C. Scheer et al. В результате внедрения протокола и 7,5-годичного наблюдения авторам удалось добиться снижения летальности с 64,2 до 45% и сократить длительность пребывания пациентов с сепсисом в стационаре с 44 до 36 дней. Возросла также комплаентность проведения АБТ в течение одного часа после установки диагноза. Однако судить о результативности АБТ трудно, поскольку авторы программы сообщили только о 9,7% больных с сепсисом и органной дисфункцией и септическим шоком, включенных в разработку. Отдельного субпопуляционного анализа они, к сожалению, не провели [36].

На «золотой час» при введении антибиотиков указывают врачи-акушеры Суринама при анализе материнской смертности, используя, правда, для вывода всего 29 наблюдений летальных исходов. Следует отметить, что клиника сепсиса имела место у 27 женщин до поступления в стационар. Наверное, это послужило одной из причин целенаправленной реализации протокола. Среди причин сепсиса доминировали пневмония, инфекция кожи и мягких тканей, эндометрит. Однако особенности оказания помощи в Суринаме, малое число наблюдений, внебольничный характер инфекции и скупая характеристика исходного статуса не позволяют высказаться однозначно в пользу 1-го ч АБТ по сравнению с 2–3 ч после родов [23].

В большом современном многоцентровом исследовании V. Liu et al. у пациентов с сепсисом в отделении неотложной помощи почасовые задержки при введении антибиотиков ассоциировались с

повышением риска летального исхода. Шансы на развитие неблагоприятного исхода увеличивались в пределах каждой страты тяжести общего состояния. Однако среднее время введения АБТ оказалось равным 2,1 ч (1,4–3,1). Таким образом, полученные авторами результаты не позволяют высказаться в пользу скорейшего введения антибиотика в 1-й ч. Запаздывание с введением антибиотика весьма немного, но статистически значимо отражалось на повышении летальности – 0,4% (0,1–0,8%);  $p = 0,02$  в случае сепсиса с ОД и 1,8% (0,8–3,0%);  $p = 0,001$  – септического шока. В связи с тем, что сравнения с началом АБТ в 1-й ч не происходило, а среднее время старта АБТ составляло более 2 ч, сделать заключение о преимуществе более раннего введения антибактериальных средств не представляется возможным [26].

Одно из последних многоцентровых исследований, насчитывающих 49 331 пациента из 149 госпиталей США, поставило своей главной целью изучение полезности трехчасового раннего комплекса интенсивной терапии. Оно показало, что на его выполнение в среднем уходило 1,3 ч (0,65–2,35). В рамках этого протокола более быстрое начало АБТ влияло на снижение госпитальной летальности, в отличие от инфузионной терапии, проведение которой не ассоциировалось со снижением частоты неблагоприятных исходов при сепсисе. Такой вывод сделан на основании того, что среднее время до начала внутривенной АБТ составляло 0,95 ч (0,35–1,95), при этом запаздывание с введением antimicrobного препарата на каждый час значимо увеличивало отношение шансов летального исхода – 1,04 (1,03–1,06);  $p < 0,001$ , но не инфузия кристаллоидов – 1,01 (0,99–1,02);  $p = 0,21$  [38]. Несмотря на то что среднее время старта АБТ составляло около 1 ч, его разброс (до 1,95 ч) не давал возможности сформулировать вывод о преимуществе введения антибиотика в течение 1-го ч после поступления.

Исследование I. Peltan et al., проведенное в 4 госпиталях с 2013 по 2017 гг., в которое вошло 10 811 пациентов с сепсисом, также не подтвердило пользы от АБТ в течение 1-го ч (door to antibiotic time). В этом исследовании авторы анализировали летальность в течение года [32].

*Старт АБТ как компонент шестичасового комплекса первоначальной интенсивной терапии сепсиса.* После выхода в свет первых рекомендаций SSC на больших массивах пациентов стали анализировать эффект от их внедрения в клиническую практику. При этом АБТ выполнялась, как правило, за пределами 1-го ч нахождения в стационаре. С. Shorr et al. проследили эффективность АБТ, начатой в отделениях неотложной помощи в течение 7 ч от поступления и более в двух группах больных, насчитывающих 221 человек. Ими было установлено, что различие в уровне летальности у пациентов с сепсисом зависело прежде всего от локализации первичного очага инфекции. В случае дебюта АБТ в течение 7 ч летальность была выше при сепсисе,

осложнившим течение пневмонии (39,8 против 29%;  $p < 0,016$ ), и ниже у пациентов, имевших инфекцию кожи и мягких тканей и аналогичным по времени началом АБТ (5,88 против 15,8%;  $p < 0,001$ ). Сравнивали результаты лечения пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей и пневмонией внутри каждой нозологической группы. Сделан вывод о том, что увеличение сроков АБТ сказалось на больных с пневмонией и не влияло на результаты лечения пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей. Значит, играет роль и локализация инфекционного очага. При этом у выживших больных с инфекцией кожи и мягких тканей сроки пребывания в ОРИТ были меньше даже при позднем начале АБТ (3,34 против 4,55;  $p = 0,002$ ) [37].

В исследовании F. Machado, в которое вошло 21 103 пациента с сепсисом, показаны позитивные возможности шестичасового комплекса интенсивной терапии на уровне страны. Особо выделим, что F. Machado et al. отметили снижение летальности при выполнении шестичасового первоначального комплекса интенсивной терапии, анализируя колоссальное количество больных, госпитализированных в лечебно-профилактические учреждения различной формы собственности Бразилии. Так, следование шестичасовому комплексу первоначальной интенсивной терапии повысилось с 13,5 до 58,2% в частных госпиталях и с 7,4 до 15,7% в государственных [27]. В этих условиях обнаружилось довольно существенное снижение летальности в частных клиниках (с 47,6 до 27,2%;  $p = 0,0001$ ), более строго соблюдающих протокол. В государственных клиниках только в начальный период клинических исследований наблюдалось снижение летальности.

Не отмечая роль АБТ отдельно, F. Sadaka et al. также продемонстрировали клиническую эффективность шестичасового протокола для пациентов с сепсисом и септическим шоком. Они обратили внимание на снижение летальности при сепсисе с ОД с 28 до 14,5% ( $p < 0,01$ ) и септическом шоке с 46,7 до 18,5% ( $p < 0,0001$ ). Значительно сокращалось и время пребывания в ОРИТ – с 8,16 до 3,43 дня и, соответственно, стоимость лечения [35].

Выявлено статистически значимое различие годичной летальности среди пациентов, получавших АБТ в течение 3 ч и более после поступления в стационар – ОШ = 1,27 (1,13 – 1,43) в пользу назначения АБТ до 3 ч. Значимых различий в годичной летальности у больных со стартом АБТ в течение 1-го ч от момента госпитализации и превышающим данный период времени не наблюдалось – ОШ = 1,26 (0,98–1,62) [32]. С. Seymour et al., изучая ситуацию 2010–2012 гг., констатировали, что назначение антибиотика врачом имело место в среднем в течение 4,2 ч (2,7–8,0) после поступления, задержка с введением антибиотика в отделении неотложной помощи составляла 3,6 ч (2,1–7,5). Между тем отношение шансов смерти зависело как от времени обращения за медицинской помощью от момента

заболевания, так и от времени первого введения антибактериального препарата – 1,03 (1,00–1,05);  $p < 0,01$ . Значит, время введения АБП все же играет пусть крайне малую, но позитивную роль. Тем не менее, в силу самого дизайна исследования и его основных результатов, авторы также не смогли сформулировать заключение о преимуществах АБТ в 1-й ч пребывания в отделении неотложной помощи или реанимации [39].

Довольно несложно написать алгоритм и объем помощи в 1-й ч. Но будет ли выполнен он? Авторитетный специалист в области интенсивной терапии J. Gilbert считает, что зачастую планируемый объем помощи в течение 1-го ч от момента госпитализации не всегда может быть выполнен по объективным причинам [16]. На момент выхода этого материала международное сообщество врачей опубликовало заявление и петицию, которую подписали более 5 500 врачей из Канады, США, Европы и Великобритании [16].

Рекомендации, сделанные SSC, не носили и не несут обязательного к исполнению характера. Рекомендация и есть рекомендация, и превращать ее в обязательный для исполнения закон вряд ли оправдано. Известный реаниматолог-педиатр E. Melendez из детского госпиталя Д. Хопкинса (США) подчеркнул: начальный комплекс интенсивной терапии (bundle) с входящей в него АБТ – всего лишь одна из составных частей лечения. По мнению T. Abe, ранняя АБТ дает эффект в случае восстановленной тканевой перфузии и в результате выполнения всего комплекса интенсивной терапии.

В целом же клиническая эффективность АБТ будет определяться чувствительностью микроорганизма к антибиотикам, концентрацией препарата в тканях, особенностями его фармакокинетики, локализацией первичного очага (менингит, эндокардит), исходной тяжестью состояния больного и тканевым перфузионным давлением [20].

*АБТ как компонент терапии сепсиса в педиатрии.* Как и у взрослых, в рамках кампании SSC немедленное распознавание и лечение сепсиса в течение 1-го ч после постановки диагноза с применением противомикробных препаратов, инфузионной терапии и вазопрессорной поддержки являются основными направлениями интенсивной терапии, которые могут изменить прогноз. При этом АБТ является центральным компонентом лечения сепсиса: рекомендуется назначать эмпирическую антимикробную терапию в течение 1-го ч после выявления сепсиса или септического шока у детей.

Однако влияние времени введения антимикробных препаратов на смертность для педиатрических пациентов с сепсисом или септическим шоком неясно. Несколько исследований, оценивающих внедрение протокола ранней АБТ сепсиса в педиатрическом отделении неотложной помощи, показали сокращение времени до введения антимикробных препаратов, но повышение смертности не установлено [10, 25].

При мультивариантном анализе 1 179 детей с сепсисом в 54 специализированных больницах в штате Нью-Йорк (I. Evans et al.) завершение однокурсового комплекса, включавшего посев крови, антибиотики широкого спектра действия и болюсное введение 20 мл/кг кристаллоидов, было в значительной степени связано с более низким скорректированным риском внутрибольничной смертности по сравнению с незавершенным лечением в течение 1-го ч. Следовательно, как посчитали авторы, своевременное завершение однокурсового курса терапии может улучшить результаты при сепсисе у детей [12].

Однако такая реализация однокурсового пакета вызывает целый ряд опасений и возражений. Они сформулированы в статье P. E. Marik et al., которые указали, что такая благонамеренная политика может причинить непреднамеренный вред. В частности, выполнение однокурсового пакета потребовало бы рассматривать любого больного пациента с возможной инфекцией как септического, что немедленно вызвало бы введение жидкости и антибиотиков. А это может привести к необоснованному назначению антибиотиков и ятрогенной перегрузке жидкостью. Нам представляется, что можно полностью согласиться с последними доводами и продолжать движение в сторону персонализированной медицины [28].

Вместе с тем в нескольких исследованиях при педиатрическом сепсисе [6, 15, 44, 45] продемонстрировано, что отсроченная антимикробная терапия, превышающая 3 ч после распознавания сепсиса, была связана с повышенной летальностью в ОРИТ.

Интересные данные обнаружены M. Han et al., которые при анализе связи задержки АБТ и годовой летальности у 35 детей с сепсисом и 125 – с септическим шоком выявили, что задержка введения АБ до 3 ч не приводила к увеличению летальности в течение года (среднее время от распознавания сепсиса до антимикробной терапии составило 137 мин). Тем не менее увеличение смертности в течение года после перенесенного сепсиса отмечено у пациентов, которые получали противомикробные препараты  $\leq 1$  ч (ОР 3,8, 95%-ный ДИ 1,2–11,7) или  $> 3$  ч (ОР 3,5; 95%-ный ДИ 1,3–9,8) по сравнению с пациентами, получавшими антибиотики в течение первых трех часов антимикробной терапии. Следовательно, АБТ в 1-й ч была связана с увеличением смертности в течение одного года (ОР 5,5, 95%-ный ДИ 1,1–27,4) [18].

Еще более парадоксальные результаты были получены J. K. Creedon et al. в детском госпитале Чикаго. Среди 135 детей с сепсисом 42 (31%) ребенка получали АБТ в течение 1-го часа от распознавания критериев сепсиса. Оказалось, что именно у больных в группе введения антибиотиков в течение 1 ч от момента констатации сепсиса были более выраженные проявления синдрома множественной органной дисфункции, длительность вазоактивной терапии, время нахождения в ОРИТ и более

высокая смертность (4/42 против 0/93,  $p = 0,009$  (все значения  $p < 0,5$ ) [9].

Существенно, что, несмотря на недоказанную пользу у педиатрических пациентов, раннее введение antimicrobных препаратов все чаще используется в качестве показателя качества (N. Kisoop, V. Amado et al., R. Paul et al.), хотя, скорее, быстрое введение противомикробных препаратов является показателем интенсивности оказываемой помощи, а не причиной самой смертности [4, 22, 31].

*Обучение персонала отделений реанимации и интенсивной терапии.* Без обучения персонала и его понимания важности задуманного для рутинной клинической практики внедрение какой-либо программы потерпит неудачу. В этой связи крайне важно внедрение в среду персонала сути концепции, заключающейся в индивидуализации времени начала АБТ при общей тенденции к его сокращению. Следует понимать, что АБТ – лишь одна из ключевых составляющих интенсивной терапии наряду с адекватным контролем источника инфекции, респираторной поддержкой, инфузией, микробиологическим мониторингом. О пользе обучения свидетельствует публикация Н. Bruce et al. [7]. В ней показаны важность и правильность забора крови и других биосред на бактериологическое исследование, определение содержания лактата в крови, таких элементов, как АБТ, инфузия и методы ИВЛ. Свои особенности имеет и интенсивная терапия при нозо-

комиальном сепсисе, меры профилактики которого требуют также обучения всего персонала, участвующего в лечебно-диагностическом процессе [19].

### Заключение

На сегодняшний момент с позиции анализа литературы нельзя сделать однозначного обоснованного вывода о преимуществе введения антибиотика в течение 1 ч после поступления пациента с сепсисом в лечебное учреждение. В свою очередь позитивные результаты использования трех- или шестичасового комплекса ранней ИТ (bundle) по сравнению с его отсутствием не вызывают сомнения. В силу результатов данных исследований, а также позиции врачей международных сообществ критерии качества оказания помощи в части обязательного старта АБТ в течение 1-го ч после поступления в стационар должны быть пересмотрены. Изменение временного алгоритма по введению препарата связано с гетерогенностью клинической ситуации, отсутствием единого «сценария» взаимодействия инфекта и макроорганизма, необходимостью проведения расширенной диагностики, различной локализацией инфекционного очага. По-видимому, предпочтение следует отдавать индивидуальному выбору времени старта АБТ, в том числе в зависимости от анамнеза и клинико-лабораторных характеристик при поступлении в ОРИТ.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ МЗ РФ № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Электронный ресурс: [https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880] дата обращения: 29.06.2020.
2. Abe T., Kushimoto S., Tokuda Y. et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study // *Crit. Care*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 360.
3. Alverdy J. C., Krezalek M. A. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome and the immunopathology of sepsis // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 337–347.
4. Amado V. M., Vilela G. P., Queiroz A. et al. Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study // *J. Crit. Care*. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 103.
5. Ascuntar J., Mendoza D., Jaimes F. Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: is faster better? An analysis by propensity score // *J. Intens. Care*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1–10.
6. Barboza C. L., Valete C. O. S., da Silva A. R. A. Bundle adherence of intravenous antibiotic resuscitation and vasopressor in children with severe sepsis or septic shock // *Indian J. Crit. Care Med.*: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 128–132.
7. Bruce H. R., Maiden J., Fedullo P. F. et al. Impact of nurse-initiated ED sepsis protocol on compliance with sepsis bundles, time to initial antibiotic administration, and in-hospital mortality // *J. Emerg. Nursing*. – 2015. – Vol. 41, № 2. – P. 130–137.
8. Corl K. A., Zeba F., Caffrey A. R. et al. Delay in antibiotic administration is associated with mortality among septic shock patients with staphylococcus aureus bacteremia // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 525–532.

### REFERENCES

1. Edict no. 203n by the Russian Ministry of Health as of 10.05.2017 On Approval of Criteria for Assessing the Quality of Medical Care. (In Russ.) Available: [https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880] Accessed 29.06.2020.
2. Abe T., Kushimoto S., Tokuda Y. et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 360.
3. Alverdy J.C., Krezalek M.A. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome and the immunopathology of sepsis. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 2, pp. 337–347.
4. Amado V.M., Vilela G.P., Queiroz A. et al. Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study. *J. Crit. Care*, 2011, vol. 26, no. 1, pp. 103.
5. Ascuntar J., Mendoza D., Jaimes F. Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: is faster better? An analysis by propensity score. *J. Intens. Care*, 2020, vol. 8, pp. 1–10.
6. Barboza C.L., Valete C.O.S., da Silva A.R.A. Bundle Adherence of Intravenous Antibiotic Fluid Resuscitation and Vasopressor in Children with Severe Sepsis or Septic Shock. *Indian J. Crit. Care Med.*, Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2020, vol. 24, no. 2, pp. 128–132.
7. Bruce H.R., Maiden J., Fedullo P.F. et al. Impact of nurse-initiated ED sepsis protocol on compliance with sepsis bundles, time to initial antibiotic administration, and in-hospital mortality. *J. Emerg. Nursing*, 2015, vol. 41, no. 2, pp. 130–137.
8. Corl K.A., Zeba F., Caffrey A.R. et al. Delay in antibiotic administration is associated with mortality among septic shock patients with staphylococcus aureus bacteremia. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 4, pp. 525–532.

9. Creedon J.K., Vargas S., Asaro L. A. et al. Timing of antibiotic administration in pediatric sepsis // *Pediatric emergency care*. – 2018. – Vol. 26. – Электронный ресурс: [https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/publishahead/Timing\_of\_Antibiotic\_Administration\_in\_Pediatric.98287.aspx] дата обращения: 29.06.2020.
10. Cruz A. T., Perry A. M., Williams E. A. et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 3. – P. e758–e766.
11. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 580–637.
12. Evans I. V.R., Phillips G. S., Alpern E. R. et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis // *Jama*. – 2018. – Vol. 320, № 4. – P. 358–367.
13. Filbin M. R., Lynch J., Gillingham T. D. et al. Presenting symptoms independently predict mortality in septic shock: importance of a previously unmeasured confounder // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 10. – P. 1592–1599.
14. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N. K. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 3. – P. 259–272.
15. Fletcher M., Hodgkiss H., Zhang S. et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer // *Pediatric blood & cancer*. – 2013. – Vol. 60, № 8. – P. 1299–1306.
16. Gilbert J. A. Sepsis care bundles: a work in progress // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 11. – P. 821–823.
17. Gregorowicz A. J., Costello P.G., Gajdosik D. A. et al. Effect of IV push antibiotic administration on antibiotic therapy delays in sepsis // *Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 47, № 1 (Supplement). – P. 774.
18. Han M., Fitzgerald J. C., Balamuth F. et al. Association of delayed antimicrobial therapy with one-year mortality in pediatric sepsis // *Shock (Augusta, Ga.)*. – 2017. – Vol. 48, № 1. – P. 29–35.
19. Hranjec T., Rosenberger L. H., Swenson B. et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12, № 10. – P. 774–780.
20. Jouffroy R., Vivien B. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: antibiotic action needs time and tissue perfusion to reach target // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 17.
21. Kalghatgi S., Spina C. S., Costello J. C. et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells // *Science translational medicine*. – 2013. – Vol. 5, № 192. – P. 192.
22. Kissoon N., Carcillo J.A., Espinosa V. et al. World federation of pediatric intensive care and critical care societies: global sepsis initiative // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 494–503.
23. Kodan L. R., Verschuereen K. J., Kanhai H. H. et al. The golden hour of sepsis: An in-depth analysis of sepsis-related maternal mortality in middle-income country Suriname // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0200281.
24. Kumar A., Roberts D., Wood K. E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 1589–1596.
25. Larsen G. Y., Mecham N., Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 6. – P. e1585–e1592.
26. Liu V. X., Fielding-Singh V., Greene J. D. et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 196, № 7. – P. 856–863.
27. Machado F.R., Ferreira E. M., Sousa J. L. et al. Quality improvement initiatives in sepsis in an emerging country: does the institution's main source of income influence the results? An analysis of 21,103 patients // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 10. – P. 1650–1659.
28. Marik P. E., Farkas J. D., Spiegel R. et al. POINT: should the Surviving Sepsis Campaign guidelines be retired? Yes // *Chest*. – 2019. – Vol. 155, № 1. – P. 12–14.
29. Meyer N., Harhay M. O., Small D. S. et al. Temporal trends in incidence, sepsis-related mortality, and hospital-based acute care after sepsis // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 354–360.
30. Paoli C. J., Reynolds M. A., Sinha M. et al. Epidemiology and costs of sepsis in the United States – an analysis based on timing of diagnosis and severity level // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 46, № 12. – P. 1889–1897.
9. Creedon J.K., Vargas S., Asaro L.A. et al. Timing of antibiotic administration in pediatric sepsis. *Pediatric Emergency Care*, 2018, vol. 26, Available: [https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/publishahead/Timing\_of\_Antibiotic\_Administration\_in\_Pediatric.98287.aspx] Accessed 29.06.2020.
10. Cruz A.T., Perry A.M., Williams E.A. et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*, 2011, vol. 127, no. 3, pp. e758–e766.
11. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, no. 2, pp. 580–637.
12. Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R. et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *Jama*, 2018, vol. 320, no. 4, pp. 358–367.
13. Filbin M.R., Lynch J., Gillingham T.D. et al. Presenting symptoms independently predict mortality in septic shock: importance of a previously unmeasured confounder. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 10, pp. 1592–1599.
14. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, no. 3, pp. 259–272.
15. Fletcher M., Hodgkiss H., Zhang S. et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 2013, vol. 60, no. 8, pp. 1299–1306.
16. Gilbert J.A. Sepsis care bundles: a work in progress. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, no. 11, pp. 821–823.
17. Gregorowicz A.J., Costello P.G., Gajdosik D.A. et al. Effect of IV Push Antibiotic Administration on Antibiotic Therapy Delays in Sepsis. *Crit. Care Med.*, 2019, vol. 47, no. 1(supplement), pp. 774.
18. Han M., Fitzgerald J.C., Balamuth F. et al. Association of delayed antimicrobial therapy with one-year mortality in pediatric sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 2017, vol. 48, no. 1, pp. 29–35.
19. Hranjec T., Rosenberger L.H., Swenson B. et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, no. 10, pp. 774–780.
20. Jouffroy R., Vivien B. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: antibiotic action needs time and tissue perfusion to reach target. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 17.
21. Kalghatgi S., Spina C.S., Costello J.C. et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells. *Science Translational Medicine*, 2013, vol. 5, no. 192, pp. 192.
22. Kissoon N., Carcillo J.A., Espinosa V. et al. World federation of pediatric intensive care and critical care societies: global sepsis initiative. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 12, no. 5, pp. 494–503.
23. Kodan L.R., Verschuereen K.J., Kanhai H.H. et al. The golden hour of sepsis: An in-depth analysis of sepsis-related maternal mortality in middle-income country Suriname. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 7, pp. e0200281.
24. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, no. 6, pp. 1589–1596.
25. Larsen G.Y., Mecham N., Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics*, 2011, vol. 127, no. 6, pp. e1585–e1592.
26. Liu V.X., Fielding-Singh V., Greene J.D. et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 196, no. 7, pp. 856–863.
27. Machado F.R., Ferreira E.M., Sousa J.L. et al. Quality improvement initiatives in sepsis in an emerging country: does the institution's main source of income influence the results? An analysis of 21,103 patients. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 10, pp. 1650–1659.
28. Marik P.E., Farkas J.D., Spiegel R. et al. POINT: should the Surviving Sepsis Campaign guidelines be retired? Yes. *Chest*, 2019, vol. 155, no. 1, pp. 12–14.
29. Meyer N., Harhay M.O., Small D.S. et al. Temporal trends in incidence, sepsis-related mortality, and hospital-based acute care after sepsis. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 3, pp. 354–360.
30. Paoli C.J., Reynolds M.A., Sinha M. et al. Epidemiology and costs of sepsis in the United States – an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit. Care Med.*, 2018, vol. 46, no. 12, pp. 1889–1897.

31. Paul R., Neuman M. I., Monuteaux M. C. et al. Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. e273–e280.
32. Peltan I. D., Brown S. M., Bledsoe J. R. et al. ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis // *Chest*. – 2019. – Vol. 155, № 5. – P. 938–946.
33. Pepper D. J., Sun J., Cui X. et al. Antibiotic-and fluid-focused bundles potentially improve sepsis management, but high-quality evidence is lacking for the specificity required in the Centers for Medicare and Medicaid Service's sepsis bundle (SEP-1) // *Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 47, № 10. – P. 1290–1300.
34. Ryoo S. M., Kim W. Y., Sohn C. H. et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation // *Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 349, № 4. – P. 328–333.
35. Sadaka F., Tannehill D., Trottier S. et al. 1018: sepsis resuscitation bundle compliance and outcomes in septic shock patients // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 12. – P. 1–328.
36. Scheer C. S., Fuchs C., Kuhn S. O. et al. Quality improvement initiative for severe sepsis and septic shock reduces 90-day mortality: a 7.5-year observational study // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 241–252.
37. Schorr C., Hunter K., Swierczynski P. et al. 1073: The relationship between Emergency Department length of stay and severe sepsis bundle compliance // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 12. – P. 270–271.
38. Seymour C. W., Gesten F., Prescott H. C. et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis // *New Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376, № 23. – P. 2235–2244.
39. Seymour C. W., Kahn J. M., Martin-Gill C. et al. Delays from first medical contact to antibiotic administration for sepsis // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 5. – P. 759.
40. Sherwin R., Winters M. E., Vilke G. M. et al. Does early and appropriate antibiotic administration improve mortality in emergency department patients with severe sepsis or septic shock? // *J. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 53, № 4. – P. 588–595.
41. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *Jama*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.
42. Singh R., Sripada L., Singh R. Side effects of antibiotics during bacterial infection: mitochondria, the main target in host cell // *Mitochondrion*. – 2014. – Vol. 16. – P. 50–54.
43. Sterling S. A., Miller W. R., Pryor J. et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43, № 9. – P. 1907–1915.
44. van Paridon B. M., Sheppard C., Joffe A. R. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care // *Crit. Care*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 293.
45. Weiss S. L., Fitzgerald J. C., Balamuth F. et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, № 11. – P. 2409–2417.
46. Welker J. A., Huston M., McCue J. D. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia // *Archives of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 168, № 4. – P. 351–356.
47. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Электронный ресурс: [<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>] дата обращения: 09.07.2020.
48. Wright J., Paauw D. S. Complications of antibiotic therapy // *Med. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 97, № 4. – P. 667–679.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

МАУЗ «Городская клиническая больница № 40»,  
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189.

**Руднов Владимир Александрович**  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель  
главного врача по службе анестезиологии и реанимации.  
Тел.: +7 (343) 266–95–06.  
E-mail: vrudnov@mail.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Municipal Clinical Hospital no. 40, 189, Volgogradskaya St.,  
Yekaterinburg, 620102.*

**Vladimir A. Rudnov**  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Chief Physician  
for Anesthesiology and Intensive Care Service.  
Phone: +7 (343) 266–95–06.  
Email: vrudnov@mail.ru

**Багин Владимир Анатольевич**

кандидат медицинских наук,  
заведующий отделением анестезиологии и реанимации.  
Тел.: +7 (343) 266-95-03.  
E-mail: baginvla@gmail.com

**Астафьева Мария Николаевна**

врач – анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: mariaastafyeva@gmail.com

**Лекманов Андрей Устинович**

НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н. И. Пирогова  
МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный  
научный сотрудник отдела хирургии детского возраста.  
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
E-mail: aulek@rambler.ru

**Vladimir A. Bagin**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Phone: +7 (343) 266-95-03.  
Email: baginvla@gmail.com

**Maria N. Astafieva**

Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Email: mariaastafyeva@gmail.com

**Andrey U. Lekmanov**

Institute of Clinical Surgery by Pirogov Russian National  
Research Medical University, Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Chief Researcher of Pediatric Surgery Department.  
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997  
Email: aulek@rambler.ru