

ISSN 2078-5658 (Print)
ISSN 2541-8653 (Online)



Вестник анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

1 **ТОМ 17**
2020



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «НЬЮ ТЕРРА»

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор

ПОЛУШИН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ
академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Зам. главного редактора

ШЛЫК ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА
д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

ВАРТАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА
к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Редакционная коллегия:

Авдеев Сергей Николаевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Александрович Юрий Станиславович

д.м.н., профессор, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Санкт-Петербург, Россия

Арбух Дмитрий М.

д.м.н., профессор, президент и медицинский директор Поликлиники Индианы, Индианаполис, США

Власенко Алексей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия

Выжигина Маргарита Александровна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

Горобец Евгений Соломонович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

Еременко Александр Анатольевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Киров Михаил Юрьевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, Россия

Козлов Игорь Александрович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского», Москва, Россия

Козлов Сергей Павлович

д.м.н., доцент, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Лаврентьева Афина

д.м.н., руководитель отделения интенсивной терапии ожогов, отделения интенсивной терапии, больница Папаниколау, Салоники, Греция

Ландони Джованни

доктор медицины Университета Святого Рафаэля (Universita Vita-Salute San Raffaele), научный руководитель Отделения анестезиологии и реаниматологии Научно-исследовательского Института Святого Рафаэля, Милан, Италия

Лекманов Андрей Устинович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ, Москва, Россия

Лихванцев Валерий Владимирович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского», Москва, Россия

Ломиворотов Владимир Владимирович

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, Россия

Неймарк Михаил Израйлевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул, Россия

Никода Владимир Владимирович

д.м.н., ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Остерманн Марлиес

доктор философии, почетный старший лектор Королевского колледжа Лондона, консультант по помощи в критических состояниях и нефрологии в Больнице Гая и Томаса, Лондон, Великобритания

Проценко Денис Николаевич

к.м.н., ГБУЗ Городская клиническая больница имени С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Россия

Пырегов Алексей Викторович

д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия

Риммеле Томас

д.м.н., руководитель отделения анестезиологии и интенсивной терапии, больница им. Эдуарда-Эррио, профессор Университета Клода Бернара, Лион, Франция

Руднов Владимир Александрович

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Субботин Валерий Вячеславович

д.м.н., ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Храпов Кирилл Николаевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Шаповалов Константин Геннадьевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Россия

Шарипова Висолат Хамзаевна

д.м.н., Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Республика Узбекистан

Щеголев Алексей Валерианович

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Яворовский Андрей Георгиевич

д.м.н., ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия



RUSSIAN FEDERATION OF ANESTHESIOLOGISTS AND REANIMATOLOGISTS

NEW TERRA PUBLISHING HOUSE

The journal is entered in the List of Russian
Peer-Reviewed Scientific Journals to publish the main
research results of doctoral and candidate's theses

Editor-in-Chief

YURY S. POLUSHIN

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Editorial Board

Sergey N. Avdeev

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pulmonology Research Institute, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Federal Agency of Health Care and Social Development, St. Petersburg, Russia

Dmitry M. Arbuck

Doctor of Medical Sciences, Professor, President and Medical Director Indiana Polyclinic, Indianapolis, USA

Aleksey V. Vlasenko

Doctor of Medical Sciences, Professor, Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow Health Care Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Development, Moscow, Russia

Margarita A. Vyzhigina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Evgeny S. Gorobets

Doctor of Medical Sciences, Professor, Blokhin Russian Oncology Research Center, Moscow, Russia

Aleksander A. Yerenenko

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Kirov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Igor A. Kozlov

Doctor of Medical Sciences, Professor, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Sergey P. Kozlov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Giovanni Landoni

MD, Associate Professor at Università Vita-Salute San Raffaele, Head of Research of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Athina Lavrentieva

MD, PhD, Director, Burn ICU, General ICU, Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

Andrey U. Lekmanov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Pediatric and Children Surgery Research Institute, Moscow, Russia

Valery V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Vladimir V. Lomivorotov

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, E.N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

Mikhail I. Neymark

Doctor of Medical Sciences, Professor, Altaysky State Medical University, Barnaul, Russia

Vladimir V. Nikoda

Doctor of Medical Sciences, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow, Russia

Marlies Ostermann

PhD, MD, Honorary Senior Lecturer at King's College London, Consultant in Critical Care and Nephrology at Guy's and Thomas' Hospital, London, UK

Thomas Rimmele

MD, PhD, Chef of Department Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Edouard-Herriot Hospital, Professor of Claude Bernard University, Lyon, France

Denis N. Protsenko

Candidate of Medical Sciences, S.S. Yudin Municipal Clinical Hospital, Moscow Health Department, Moscow, Russia

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Vladimir A. Rudnov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Valery V. Subbotin

Doctor of Medical Sciences, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Department, Moscow, Russia

Kirill N. Khrapov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Konstantin G. Shapovalov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Visolat Kh. Sharipova

Doctor of Medical Sciences, Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan Republic

Aleksey V. Schegolev

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Kirov Military Medical Academy, Russian Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia

Andrey G. Yavorovskiy

Doctor of Medical Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

«Вестник анестезиологии и реаниматологии»

научно-практический рецензируемый журнал

Журнал для анестезиологов-реаниматологов и врачей других специальностей. Является инструментом популяризации различных идей и точек зрения, способствующих развитию отечественной анестезиологии и реаниматологии.

Том 17, № 1, 2020

Основан в 2003 г.

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36877 от 20 июля 2009 г.

Периодичность – 6 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Контакты с редакцией:

Тел.: +7 (499) 130 23 28

E-mail: vestnikanestrian@gmail.com

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: 20804.

Цена свободная

Подписано в печать: 21 января 2020 г.

«Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»

scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is intended for anesthesiologists, emergency physicians and other medical doctors. It is aimed to popularize various ideas and points of view, facilitating the development of the Russian anesthesiology and intensive care.

Volume 17, no. 1, 2020

Founded in 2003

Registration Certificate no. FS77-36877 as of July 20, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 6 issues per year

Run: 1 000 copies.

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova,

Email: julia@fiot.ru

Editor

Е. Н. Kuryuchina

Layout and Computer Design

А. Д. Fufaev

Advertisement Service

А. В. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Editorial office contacts:

Phone: +7 (499) 130 23 28

Email: vestnikanestrian@gmail.com

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Distribution through rospachat subscription: 20804

The price is free of control

Signed to print: January 21, 2020

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту vestnikanestrian@gmail.com

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to vestnikanestrian@gmail.com

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF MESSENGER OF ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Полушин Ю. С., Шлык И. В.

Можно ли повысить эффективность антибактериальной терапии
нозокомиальных инфекций? 6

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Колесников Ю. А.

Центральные и периферические механизмы мю-опиоидной анальгезии
и толерантности 9

*Боробов Ю. М., Самсонова А. А., Лапушкин М. Н., Зарипова З. А.,
Соловьева М. О., Астахова Д. Ю.*

Сердечно-легочная реанимация у больных с ожирением 21

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ

Панафидина В. А., Шлык И. В.

Целенаправленная поддержка гемодинамики при лапароскопических
вмешательствах у пациентов с колоректальным раком 29

*Ковалев М. Г., Акопов А. Л., Полушин Ю. С., Героева А. Н., Кривов В. О.,
Герасин А. В., Казаков Н. В., Ильин А. А.*

Анестезиологическое обеспечение циркулярной резекции трахеи без ее
интубации 37

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Унжиков В. В., Нетесин Е. С., Горбачев В. И.

Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков 46

*Белобородов В. Б., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., Замятин М. Н., Зубарева Н. А.,
Зырянов С. К., Камышова Д. А., Климко Н. Н., Козлов Р. С., Кулабухов В. В.,
Полушин Ю. С., Руднов В. А., Сидоренко С. В., Шлык И. В., Эдельштейн М. В.,
Яковлев С. В.*

Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной
организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов»,
Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических
химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по
клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ),
общественной организации «Российский Сепсис Форум»:
Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных
полирезистентными микроорганизмами 52

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

Polushin Yu. S., Shlyk I. V.
Can the efficacy of anti-bacterial therapy of nosocomial infections be enhanced? 6

LITERATURE REVIEWS

Kolesnikov Yu. A.
Central and peripheral mechanisms of mu-opioid analgesia and tolerance 9

*Borobov Yu. M., Samsonova A. A., Lapushkin M. N., Zaripova Z. A.,
Solovieva M. O., Astakhova D. Yu.*
Cardiopulmonary resuscitation in obese patients 21

ANESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS

Panafidina V. A., Shlyk I. V.
Goal-directed hemodynamic therapy in patients with colorectal cancer undergoing
laparoscopic surgery 29

*Kovalev M. G., Akopov A. L., Polushin Yu. S., Geroeva A. N., Krivov V. O.,
Gerasin A. V., Kazakov N. V., Ilyin A. A.*
Anesthesia for resection of the trachea without its intubation 37

TO ASSIST PRACTICING DOCTOR

Unzhakov V. V., Netesin E. S., Gorbachev V. I.
Disputed issues of systemic toxicity of local anesthetics 46

*Beloborodov V. B., Gusarov V. G., Dekhnich A. V., Zamyatin M. N., Zubareva N. A.,
Zyryanov S. K., Kamysheva D. A., Klimko N. N., Kozlov R. S., Kulabukhov V. V.,
Polushin Yu. S., Rudnov V. A., Sidorenko S. V., Shlyk I. V., Edelshtein M. V.,
Yakovlev S. V.*
Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional
Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists
and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology
and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum:
Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant
microorganisms 52



КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

EDITORIAL

Можно ли повысить эффективность антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций?

Ю. С. ПОЛУШИН, И. В. ШЛЫК

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

Для цитирования: Полушин Ю. С., Шлык И. В. Можно ли повысить эффективность антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 6-8. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-6-8

Can the efficacy of anti-bacterial therapy of nosocomial infections be enhanced?

YU. S. POLUSHIN, I. V. SHLYK

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

For citations: Polushin Yu.S., Shlyk I.V. Can the efficacy of anti-bacterial therapy of nosocomial infections be enhanced? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 1, P. 6-8. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-6-8

Проблема антибиотикорезистентности в настоящее время стала весьма актуальной, поскольку повсеместно (в России в том числе) получают широкое распространение штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству антимикробных препаратов (АМП). Наибольшую проблему представляют грамотрицательные бактерии, включая экстремально-резистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., а также энтеробактерии, устойчивые к карбапенемам. Среди грамположительных возбудителей инфекций потенциальную проблему представляют штаммы *Staphylococcus aureus*, устойчивые к бета-лактамам (MRSA) и ванкомицин-резистентные энтерококки [7].

Рост антибиотикорезистентности не может не приводить к снижению клинической эффективности большинства АМП при лечении нозокомиальных инфекций, увеличению срока госпитализации пациентов и повышению летальности [3]. Вполне понятно и то, что при тяжелых инфекциях реализацию адекватного режима антибактериальной терапии принципиально важно обеспечить как можно раньше, особенно при сепсисе и септическом шоке, так как в случае неадекватного выбора стартовой эмпирической терапии риск летального исхода увеличивается в 2,5–3,0 раза [4]. Если же инфекция вызвана грамотрицательными бактериями (*Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*), устойчивыми к карбапенемам, лишь назначение комбинированной антибактериальной терапии может значимо снизить риск летального исхода [5, 6].

Однако практика показывает, что реализация данной стратегии в лечебных учреждениях страны не везде осуществляется своевременно и правильно, хотя аспекты лечения пациентов с инфекцией не сходят со страниц медицинских журналов и по-

стоянно обсуждаются на различного рода научных форумах. Что мешает это делать? С нашей точки зрения, следует выделить как минимум три ключевых фактора: 1) весьма большой поток информации, порой противоречивой, в котором практическому врачу не всегда легко разобраться, что в совокупности с определенными пробелами в образовании заставляет использовать устоявшиеся простейшие алгоритмы действий и не позволяет переходить на дифференцированные протоколы лечения; 2) низкие технические возможности микробиологических лабораторий медицинских учреждений по проведению диагностики и выявлению наиболее значимых фенотипов и маркеров антибиотикорезистентности в повседневной практике; 3) ограниченный набор антибактериальных и противогрибковых препаратов, имеющихся в учреждениях, не позволяющий при инфекциях, вызванных полирезистентной флорой, подбирать адекватные комбинированные схемы лечения.

Чтобы как-то нивелировать негативные проявления фактора, обусловленного недостатком знаний, редакция приняла решение опубликовать в данном номере полный вариант Методических рекомендаций «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами», подготовленных по инициативе ряда общественных организаций (Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и Российского Сепсис Форума). Данные рекомендации примечательны тем, что они не только в обобщенном виде предлагают к использованию схемы диагностики и лечения, основанные на рандомизированных исследованиях и международных клинических рекомендациях, но

и являются результатом междисциплинарного консенсуса российских специалистов разного профиля, имеющих большой опыт работы в рассматриваемом направлении.

Безусловно, использование комбинированных схем терапии с современными антибактериальными препаратами, в том числе в максимальных дозах, методов микробиологической диагностики и определения чувствительности к антибиотикам выделенных микроорганизмов может существенно увеличить затраты на лечение пациентов с инфекциями и стать неподъемным грузом для учреждений, финансирование деятельности которых осуществляется в рамках государственных гарантий за счет средств обязательного медицинского страхования. Проблемы, связанные с компенсацией затрат на медицинскую помощь по профилю «анестезиология и реаниматология», а также на микробиологическую диагностику, и так в ряде случаев влияют на качество оказываемой помощи. Об этом довольно открыто говорили участники 2-го Конгресса «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 11–14 мая 2019 г.). По общему мнению, недостаток финансирования ограничивает возможности учреждений по оказанию помощи пациентам с тяжелыми формами инфекции (вышеперечисленные факторы № 2 и 3). Вместе с тем нет сомнений, что затраты на дорогостоящие антибиотики при их рациональном применении в будущем компенсируются за счет снижения продолжительности госпитализации, улучшения результатов лечения пациентов и в конечном счете стабилизации динамики распространения антибиотикорезистентных штаммов. Дискуссия высветила не только узкие места механизма финансирования учреждений с учетом клинко-статистических групп, но и позволила сформулировать очередные предложения по совершенствованию дел в этой области в развитие проводившейся ранее Ассоциацией анестезиологов-реаниматологов работы по совершенствованию

системы оплаты медицинской помощи в условиях стационара на основе клинко-статистических групп [2].

Появление Методических рекомендаций позволило предложить Министерству здравоохранения РФ и Федеральному фонду обязательного медицинского страхования при актуализации модели клинко-статистических групп на 2020 г. рассмотреть возможность дополнения рекомендуемого перечня случаев, для которых установлен коэффициент сложности лечения пациента (КСЛП), случаем «Антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов». Отрадно, что изложенные в пользу такого шага аргументы были услышаны и соответствующие изменения в «Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования...» на 2020 г. [1] были внесены.

Таким образом, у территориальных фондов обязательного медицинского страхования появились основания для выделения дополнительных финансовых средств на лечение пациентов с тяжелой инфекцией, а у администрации учреждений – стимул для совершенствования микробиологической диагностики, что, несомненно, следует воспринимать позитивно. Следует подчеркнуть, что только соблюдение подходов к диагностике и лечению, отраженных в этих рекомендациях, позволит учреждению претендовать на соответствующую оплату счетов территориальными фондами обязательного медицинского страхования. Важно также отметить, что кропотливая работа большого числа специалистов на всех этапах подготовки и принятия решения закончилась конкретным результатом, что бывает не так часто. Хочется поблагодарить всех, кто участвовал в его достижении, поскольку улучшение финансирования – залог повышения эффективности помощи (в том числе антибактериальной терапии), особенно если это еще и сопровождается повышением образовательного уровня тех, кто ее оказывает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (совместное письмо от 12.12.2019 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/И/2-11779 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 17033/26-2/и) // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_340431/
2. Полушин Ю. С., Стожаров В. В., Шлык И. В., Бутина Л. В., Ткаченко А. В. Определение подходов к оплате медицинской помощи по профилю «Анестезиология-реаниматология» в условиях перехода на новую систему финансирования здравоохранения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 6–11.
3. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. – М.: Издательство «Перо», 2018. – 156 с.
4. Bassetti M., Akova M., Tumbarello M. Treatment and mortality of Klebsiella pneumoniae infections in critically ill patients: should we do and predict them better? // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – P. 1982–1984.

REFERENCES

1. Guidelines on the payment for medical care by mandatory health insurance (Joint Letter of the Russian Ministry of Health dated 12.12.2019 No. 11-7 /I/ 2-11779 and the Federal Fund for Mandatory Health Insurance No. 17033/26-2/i). (In Russ). Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_340431/
2. Polushin Yu.S., Stozharov V.V., Shlyk I.V., Butina L.V., Tkachenko A.V. Approaches to reimbursement for medical care within anesthesiology and intensive care profile during transfer to a new system of health care funding. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 6–11. (In Russ.)
3. *Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy meditsinskoy pomoshchi: Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii*. [SATC Program (Strategy for Antimicrobial Therapy Control) for in-patient care medical care: Russian clinical guidelines]. S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko, eds., Moscow, Izdatelstvo Pero Publ., 2018. 156 p.
4. Bassetti M., Akova M., Tumbarello M. Treatment and mortality of Klebsiella pneumoniae infections in critically ill patients: should we do and predict them better? *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, pp. 1982–1984.

5. Kumar A., Kumar A., Roberts D., Wood K. E. et al. Duration of hypotension befo initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 1589–1596.
6. Hawkey P. M., Warren R.E., Livermore D.M. et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy / Healthcare Infection Society/British Infection AssociationJoint Working Party // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2018. – Vol. 73, Suppl 3. – P. iii2–iii78.
7. www.amrmap.ru
5. Kumar A., Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension befo initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, pp. 1589–1596.
6. Hawkey P.M., Warren R.E., Livermore D.M. et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy / Healthcare Infection Society/British Infection AssociationJoint Working Party. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2018, vol. 73, suppl 3, pp. iii2–iii78.
7. www.amrmap.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Полушин Юрий Сергеевич

главный редактор журнала

«Вестник анестезиологии и реаниматологии».

E-mail: polushin1@gmail.com (для корреспонденции)

Шлык Ирина Владимировна

заместитель главного редактора журнала

«Вестник анестезиологии и реаниматологии»,

заместитель президента Ассоциации

анестезиологов-реаниматологов, председатель

организационно-экономического комитета

Ассоциации анестезиологов-реаниматологов.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yury S. Polushin

Editor-in-Chief of

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.

Email: polushin1@gmail.com (for correspondence)

Irina V. Shlyk

Deputy Editor-in-Chief of *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.*

Deputy President of the Russian Association of Anesthesiologists and Reanimatologists, Chair of Organisation Economic Committee of Association of Anesthesiologists and Reanimatologists.

Email: irina_shlyk@mail.ru



Центральные и периферические механизмы мю-опиоидной анальгезии и толерантности

Ю. А. КОЛЕСНИКОВ

Медицинский центр «Мединум», г. Таллинн, Эстония

РЕЗЮМЕ

Цель обзора – анализ фундаментальных и клинических публикаций, найденных в базах данных Pubmed, MedLine, Web of Science. Обсуждаются механизмы регуляции синтеза и транспорта мю-опиоидных рецепторов в первичном афферентном нейроне и молекулярные механизмы, ответственные за модулирование проведения ноцицептивной информации из периферии в спинной мозг. По данным некоторых авторов, периферический компонент может составлять 50–90% от суммарного анальгетического эффекта после системного введения морфина и метадона. Обсуждается также роль гликопротеина-P, транспортной системы гематоэнцефалического барьера в модулировании периферического компонента анальгетического эффекта морфина и синергистического взаимодействия между центральными и периферическими рецепторами. Результаты ряда исследований убедительно указывают на ключевую роль периферических мю-рецепторов в развитии толерантности к анальгетическому эффекту морфина после системного его введения. В механизмы опиоидного привыкания также вовлечены периферические антиопиоидные, проноцицептивные системы – NMDA-рецепторы. Эти же механизмы вовлечены в поддержание гипералгезии и аллодинии периферического генеза. Также обсуждается создание анальгетических препаратов, воздействующих на периферические антиноцицептивные системы, которые открывают многообещающую перспективу в лечении острой и хронической боли.

Ключевые слова: периферические мю-рецепторы, периферическая анальгезия, морфин, метадон, опиоидная толерантность, топикал

Для цитирования: Колесников Ю. А. Центральные и периферические механизмы мю-опиоидной анальгезии и толерантности // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 9-20. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-9-20

Central and peripheral mechanisms of mu-opioid analgesia and tolerance

YU. A. KOLESNIKOV

Medical Center Medicum, Pain Department, Tallinn, Estonia

ABSTRACT

Objective – An analysis of the basic science and clinical publications found in PubMed, Medline, and Web of Science. The search covered modern laboratory and clinical mechanisms of peripheral mu opioid analgesia, the role of peripheral mu receptors in systemic analgesia and the development of tolerance to the analgesic effect of opioids. The review discusses the regulatory mechanisms of synthesis and transport of mu-opioid receptors in the primary afferent neurons and the molecular mechanisms responsible for modulating the conduction of nociceptive information from the periphery to the spinal cord. According to some authors, the peripheral component can account for 50-90% of the total analgesic effect after the systemic administration of morphine and methadone. The review reports on the important role of glycoprotein-P and the blood-brain barrier transport system in modulating the peripheral component of the analgesic effect of morphine as well as the synergistic interaction between central and peripheral mu receptors. The results of the reviewed studies convincingly show the key role of peripheral mu receptors in the development of tolerance to the analgesic effect of morphine after its systemic administration. The mechanisms of opioid tolerance also involve peripheral anti-opioid, pronociceptive systems such as NMDA receptors. It is well known that the same mechanisms are involved in maintaining peripheral hyperalgesia and allodynia. The development of analgesic drugs that act on peripheral antinociceptive systems offers a promising perspective on the possible treatment of acute and chronic pain.

Key words: peripheral mu receptors, peripheral analgesia, morphine, methadone, opioid tolerance, topical

For citations: Kolesnikov Yu.A. Central and peripheral mechanisms of mu-opioid analgesia and tolerance. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 1, P. 9-20. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-9-20

Локализация мю-опиоидных рецепторов в периферическом афферентном нейроне. Общеизвестно, что болевая реакция генерируется на уровне периферических ноцицепторов (чувствительных нервных окончаний), называемых трансдюсерами, которые локализуются на миелиновых А-дельта- и немиелиновых полимодальных С-волокнах. В результате физического или химического воздействия на эти рецепторы и их последующего возбуждения и начинается процесс передачи ноцицептивной информации в мозг. Начиная с определенной силы раздражения болевой сигнал, благодаря образованию медиаторов и биологически активным веществам (субстанции Р, глутамату, гистамину, брадикинину и другим), вырабатываемым клетками эпидермиса и самими нервными окончаниями, преобразуется в электрический импульс через активацию натриевых и кальциевых каналов в нервных окончаниях [1, 6, 14, 45]. Опиоидные рецепторы также локализуются на периферических окончаниях – на тонкомие-

Localization of mu-opioid receptors in a peripheral afferent neuron. It is well established that a pain response is generated at the level of peripheral nociceptors (sensory nerve endings) called transducers, which are localized on myelinated A delta and unmyelinated polymodal C fibers. As a result of physical or chemical action on these receptors and their subsequent excitation, the transmission of nociceptive information to the brain begins. Beginning with a certain irritation force, a pain signal due to special transmitters-mediators, biologically active substances (substances P, glutamate, histamine, bradykinin, and others), produced by epidermal cells and the nerve endings themselves, are converted into an electrical impulse due to the activation of sodium and calcium channels in the intradermal nerve endings [1, 6, 14, 45]. In return, opioid receptors are also localized at the peripheral nerve endings – on the same thin myelinated A delta, and mainly on unmyelinated intracutaneous C axons, and the corresponding peripheral neurons of dorsal root

линовых А-дельта и в основном на немиелиновых кожных С-сенсорных волокнах и соответствующих периферических нейронах задних ганглий [3, 5, 16, 42]. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали, что около 60% немиелинизированных нервных окончаний содержат мю- и дельта-опиоидные рецепторы [8, 53]. За последние 20 лет интенсивных исследований получены результаты, позволяющие иметь довольно четкое понимание того, где точно локализуется и как функционирует мю-опиоидная система в первичном афферентном нейроне. Мю-рецепторы синтезируются в основном в так называемых пептидосодержащих периферических нейронах, и затем они транспортируются вместе с иРНК в центральные аксоны в спинном мозге, где инкорпорируются в пресинаптические мембраны. Также рецепторы транспортируются в периферические нервные окончания кожи [45, 47], где они функционально связаны с $G_{i/o}$ -сигнальной системой [6]. В периферической ткани человека обнаружены мю-опиоидные рецепторы в различных слоях кожи нижних и верхних конечностей, в коже лица. Подтипы мю-опиоидных рецепторов (MOR-1 и MOR-1A) определены на нервных окончаниях больших и средних волокон, содержащих схожий с кальцитонином белок (CGRP) и субстанцию P [43, 44, 46, 48]. В лабораторных экспериментах обнаружены MOR-1-рецепторы на мембране аксонов седалищного нерва крыс, и в электрофизиологических исследованиях продемонстрирована их функциональная активность. Мю-опиоидный пептид DAMGO вызывал дозозависимый и налоксонообратимый эффект в уменьшении высвобождения белка, относящегося к кальцитонину (CGRP), после деполяризации периферического нерва [33].

Таким образом, в первичном афферентном нейроне синтезируются и транспортируются в центральные и периферические аксоны функционально активные мю-опиоидные рецепторы, которые принимают участие в модулировании проведения ноцицептивной информации из периферии в спинной мозг.

Механизмы действия мю-опиоидов. На уровне периферических нейронов и нервных окончаний морфин модулирует активность в основном двух подтипов ванилоидных ($TRPM_3$, $TRPM_1$) рецепторов, расположенных на тех же внутрикожных аксонах, что и мю-рецепторы, и которые возбуждаются при интенсивном (более $50^{\circ}C$) термическом стимулировании кожи [11]. Активация $TRPM$ -рецепторов на нервных окончаниях кожи приводит к высвобождению провоспалительного и проноцицептивного пептида (CGRP) и к увеличению потока Ca^{++} внутрь периферических нейронов и аксонов [11]. Электрофизиологические исследования (patch clamp technique) на периферических нейронах первичной культуры показали, что поток кальция через каналы уже через несколько секунд резко уменьшается после активации мю-опиоидных рецепторов и последующей активации $G_{o/i}$ -сигнальной системы [19, 33].

ganglia (DRG) [3, 5, 16, 42]. Immunohistochemical studies have shown that about 60% of unmyelinated nerve endings contain mu- and delta-opioid receptors [8, 53]. Over the past 20 years of intensive research, results have been obtained that allow a fairly clear understanding of where exactly the mu-opioid system is located in the primary afferent neuron. Mu-opioid receptors are synthesized mainly in the so-called peptide-containing peripheral neurons, and then they are transported together with mRNA to the central axons in the spinal cord where they are incorporated into presynaptic membranes. Mu-opioid receptors are also transported to the peripheral nerve endings of the skin [45, 47], where they are functionally associated with the $G_{i/o}$ signaling system [6]. In human skin, mu-opioid receptors are found in the epidermis of the lower and upper extremities and in the face and the skin. Different subtypes of mu-opioid receptors (MOR-1 and MOR-1A) are detected at the nerve endings of small and medium fibers containing protein similar to calcitonin (CGRP) and substance P [43, 44, 46, 48]. In laboratory experiments, MOR-1 receptors are found on the axon membrane of the sciatic nerve of rats, and their functional activity has been demonstrated in electrophysiological studies. The mu-opioid peptide DAMGO causes a dose-dependent and naloxone reversible effect in decreasing the release of calcitonin-related protein (CGRP) after depolarization of the peripheral nerve [33].

Thus, mu-opioid receptors are synthesized and then transported into the central and peripheral axons in the primary afferent neuron where receptors are involved in modulating conduction of nociceptive information from the periphery to the spinal cord.

Mechanisms of action of mu-opioids. At the level of peripheral neurons and nerve endings, morphine modulates the activity of basically two subtypes of vanilloid ($TRPM_3$, $TRPM_1$) receptors located on the same intradermal axons as mu-opioid receptors. $TRPM_3$ and $TRPM_1$ vanilloid receptors are excited by intense (more than $50^{\circ}C$) thermal stimulation of the skin [11]. Activation of $TRPM$ receptors at the nerve endings of the skin leads to the release of the proinflammatory and pronociceptive peptide, calcitonin gene-related peptide (CGRP), and to an increase in Ca^{++} flux into the peripheral neurons and axons [11]. Electrophysiological studies (patch clamp technique) on the peripheral neurons of the primary culture have demonstrated that the flow of calcium through the channels decreases sharply in the several seconds after the activation of mu-opioid receptors and subsequent activation of the $G_{o/i}$ signaling system [19, 33]. After the administration of naloxone into the culture, the flow of calcium is restored. In this study, the authors most likely identified and investigated the basic molecular mechanism of the peripheral action of mu-opioid agonists, after their binding to receptors located on the nerve endings of the skin and on the membranes of the peripheral neurons. After systemic (intravenous, intramuscular, subcutaneous, oral) administration of

системы (места 1 и 2). Активация постсинаптических мю-рецепторов приводит к увеличению K^+ -потока и гиперполяризации проекционных нейронов задних рогов спинного мозга, а также замедлению проведения ноцицептивной импульсации [13, 21, 34, 55];

– на периферическом уровне нервной системы активация функциональных мю-опиоидных рецепторов в нервных окончаниях (место 6) снижает внутриклеточный поток кальция и, как следствие этого, уменьшаются деполяризация мембраны и высвобождение субстанции P и глутамата на пресинаптическом уровне задних рогов спинного мозга. На уровне нейрона и периферических аксонов уменьшаются высвобождение пептида CGRP из нервных окончаний кожи и внутриклеточный поток кальция [4, 33, 42, 49, 52]. Воздействуя на разные места-мишени, мю-опиоиды, тем самым взаимно и многократно усиливают механизмы модулирования проведения ноцицептивной информации как в афферентном первичном нейроне, так и в центральных структурах.

При анализе всех вышеуказанных механизмов, ответственных за уменьшение болевой импульсации после введения мю-опиоидов, возникает вопрос, а какую долю составляет периферический компонент в суммарном анальгетическом эффекте? Ответить на этот вопрос стало возможно после синтеза периферически действующего антагониста рецепторов: налоксона метиодида [12]. По данным литературы, после системного введения морфина периферический компонент может составлять 50–60% от суммарного анальгетического эффекта. Так, боль у мышей, вызванная внутрибрюшинным введением уксусной кислоты, полностью блокируется системным введением морфина. Налоксон метиодид, периферически действующий антагонист мю-рецепторов, уменьшал на 57% анальгетический эффект морфина в этой модели боли и на 50% при термическом стимулировании животных, а налоксон уменьшал эффект на 100% в обеих моделях боли [29]. И это не удивительно, ибо образование ноцицептивного импульса, деполяризация мембраны трансдюсера, трансмиссия ноцицептивной информации и ее передача на вторичные нейроны спинного мозга осуществляются первичным афферентным нейроном. Какая часть внутри периферического компонента (афферентного нейрона) более всего ответственна за анальгетический эффект, пока не известно.

В других лабораторных экспериментах накожное (топикал) введение опиоидов вызывало сильную анальгезию при термическом стимулировании кожи животных и сила действия тестируемых опиоидов, их ED_{50} , значительно варьировала. Так, если принять за единицу силу действия морфина (ED_{50} 6,1 ммол), то другие опиоиды, тестируемые в этих экспериментах, демонстрировали большую эффективность: метадон – 1,23 (ED_{50} 5,1 ммол), бупренорфин – 7,5 (ED_{50} 1,1 ммол). После подкожного введения опиоидов мышам их сила действия по-

decreases and the release of substance P and glutamate at the presynaptic level of the dorsal horns of the spinal cord decreases. At the level of the neuron and peripheral axons, the release of the CGRP peptide from nerve endings of the skin and the intracellular calcium flow are reduced [4, 33, 42, 52].

Thus, acting on different target sites (Fig.), mu-opioids mutually and repeatedly enhance modulation of nociceptive information in the afferent primary neuron and in the central structures.

When analyzing all of the above mechanisms responsible for the reduction of pain impulses after the administration of systemic of mu-opioids, the question arises, what is the share of the peripheral component in the total analgesic effect? This question can be answered due to synthesizing a peripherally acting receptor antagonist, i.e., naloxone methiodide [12]. According to published data, after systemic administration of morphine, the peripheral component can be 50-60% of the total analgesic effect. So, pain in mice caused by intraperitoneal administration of acetic acid is completely blocked by systemic administration of morphine. Naloxone methiodide, a peripherally acting mu-receptor antagonist, reduced the analgesic effect of morphine in this pain model by 57% and 50% in thermal tail-flick test, and naloxone reduced the effect by 100% in both pain models [29]. This is not surprising since the formation of a nociceptive impulse, depolarization of the transducer membrane, the transmission of nociceptive information to the secondary neurons of the spinal cord are carried out by the primary afferent neuron. It is not fully clear what part inside the peripheral afferent neuron is most responsible for the analgesic effect.

In other laboratory experiments, the topical administration of opioids caused strong analgesia in the thermal tail-flick test, and the potency of the tested opioids varied significantly. So, if we take morphine potency for 1, then other opioids are ranked as follows: methadone – 1.23, buprenorphine – 7.5. After the systemic administration of opioids, their potency of action in relation to morphine has changed: meperidine – 0.1 and buprenorphine – 30 [25, 26, 28]. It is interesting that morphine and methadone demonstrate equal analgesic efficacy regardless of systemic or local administration. As shown in studies by L.He et al. (2009), methadone administered systemically caused analgesia in laboratory animals after the thermal tail-flick test mainly through peripheral mu-opioid receptors. Methadone ED_{50} was comparable to morphine ED_{50} after systemic administration, and the analgesic effect of the drugs completely disappeared after the preliminary administration of naloxone methiodide [18]. However, after intracerebral or intrathecal administration of opioids, methadone did not cause analgesia in either mice or rats, unlike morphine, which showed a powerful analgesic effect [18]. These intriguing data convincingly demonstrate the presence of the sole peripheral component in methadone analgesia after its systemic administration in laboratory animals. Whether there is a

отношению к морфину (ED_{50} 5,4 мг/кг) менялась в основном у бупренорфина (ED_{50} 0,18 мг/кг) и ме-перидина (0,54 мг/кг) [25, 26, 28]. Интересно, что морфин и метадон, в зависимости от системного или локального введения препаратов, демонстрируют равную по силе анальгетическую эффективность. Как было показано в исследованиях L. He et al. (2009), метадон, вводимый системно, вызывал анальгезию у лабораторных животных после термического стимулирования исключительно через периферические мю-опиоидные рецепторы [18]. ED_{50} метадона была сопоставима с ED_{50} морфина после системного введения опиоидов, и обезболивающий эффект препаратов полностью исчезал после предварительного введения налоксона метиодида. После внутривенного или интратекального введения опиоидов метадон не вызывал анальгезии ни у мышей, ни у крыс, в отличие от морфина, который демонстрировал мощный анальгетический эффект. Эти интригующие данные убедительно демонстрируют наличие исключительно периферического компонента в анальгезии метадона после его системного введения у лабораторных животных. Существует ли подобный механизм действия метадона у людей, остается неизвестным.

Морфин вызывает анальгезию, действуя на центральные и периферические мю-рецепторы, которая также регулируется на системном уровне с помощью белкового комплекса Р-гликопротеина (Pgp, ABCB1-белок) – мощной транспортной системы [2, 10]. Белок-транспортёр экспрессируется в эндотелиях гематоэнцефалического барьера и участвует в защите организма от потенциально токсичных препаратов, их метаболитов и экзогенных веществ. Синтез и распределение Pgp ярко выражено в опухолевых тканях, что является одной из причин развития их множественной лекарственной устойчивости [9]. В мозге Pgp синтезируется в огромном количестве в эндотелиях мозговых сосудов и хориоидном сплетении желудочков мозга [9]. Выявлено, что Pgp эффективно удаляет многие синтетические опиоиды и опиоидные пептиды из мозга обратно в системный кровоток [23]. Так, блокада синтеза белка-транспортёра после хронического внутривенного введения антисенса, разрушающего иРНК Pgp, на 90% уменьшает эфлюкс радиоактивного бета-эндорфина и на 60% радиоактивного морфина из мозга в системный кровоток [23]. При оценке анальгезии у этих животных обнаружено резкое снижение эффективности центрально вводимого морфина и эндорфина. Так, ED_{50} морфина после интратекального введения была 2,4 мкг у наивных животных и 28,4 мкг в группе животных с пониженной функцией белка-транспортёра. При системном введении морфина животным с пониженной функцией белка-транспортёра его ED_{50} увеличивалась почти в 5 раз: с 4,6 до 0,99 мг/кг, а продолжительность анальгетического эффекта – в 2 раза. Эти изменения в действии препарата объясняются нарушением функционирования бел-

similar mechanism of action of methadone in humans remains unknown.

Morphine causes analgesic effect by acting on the central and peripheral mu-receptors, and this effect is also modulated at the systemic level by the P-glycoprotein protein complex (Pgp), a powerful transport system within the central and peripheral nervous systems [2, 10]. The transporter protein is expressed in the endothelium of the blood-brain barrier and is involved in protecting the host from potentially toxic drugs, their metabolites, and exogenous substances. The synthesis and distribution of Pgp are pronounced in cancer cells, which is one of the reasons for the development of their multiple drug resistance [9]. In the brain, Pgp is synthesized in large quantities in the endothelium of the cerebral vessels and the choroid plexus of brain ventricles [9]. P-glycoprotein was found to effectively remove many synthetic opioids and opioid peptides from the brain back into systemic circulation [23]. It was shown in laboratory experiments, that a block of protein synthesis after chronic intracerebral administration of antisense, that destroyed Pgp mRNA, reduced the efflux of radioactive beta-endorphin by 90%, and the efflux of radioactive morphine from the brain into the systemic circulation by 60% [23]. When assessing analgesia in those animals, a sharp decrease in the effectiveness of centrally administered morphine and endorphin was found. So, the ED_{50} of morphine after intracerebral administration was 2.4 µg in naive animals and 28.4 µg in the group of animals with reduced protein-transporter function. Systemic administration of morphine to animals with reduced protein transporter function resulted in a nearly 5-fold increase of the ED_{50} – from 4.6 mg/kg to 0.99 mg/kg, and the duration of the analgesic effect was double [23]. These changes in the action of the drug administered systemically are explained by a disruption in P-glycoprotein functioning, which leads to a wider distribution of morphine inside the central and peripheral nervous systems and, as a consequence, increased analgesic effect and longer duration. Topical administration of naltrexone to the lower third of the tail of naive animals reduced the analgesic effect of morphine by more than 4 times after intracerebral administration of the opioid, and 10 times in animals with the reduced functional activity of Pgp. Topical naltrexone completely blocked the analgesic effect of intracerebrally administered endorphin [23]. These studies have demonstrated the important role of the Pgp transporter in modulating the peripheral component of the morphine analgesic effect and the synergistic interaction between central and peripheral sites. Moreover, as has been demonstrated by some authors, morphine is a strong substrate – inducer of Pgp. Inductors are known to increase the synthesis and activity of the transporter protein, which changes the pharmacokinetics of the administered substrate and reduces the drug effects that usually occur during tolerance development [10, 23].

The role of peripheral inflammation and nerve damage in the functioning of mu-receptors. During

ка-транспортера, что приводило к более широкому распределению морфина (после системного его введения) в центральной и периферической нервной системе и, как следствие этого процесса, к усилению анальгетического эффекта и его продолжительности. Накожное (топикал) введение налтрексона в нижнюю треть хвоста наивных животных понижало анальгетический эффект морфина более чем в 4 раза после интрацеребрального введения опиоида и в 10 раз у животных с пониженной функциональной активностью Pgr. Топикал налтрексон полностью блокировал анальгетический эффект внутрицеребрально вводимого эндорфина [23]. Эти исследования продемонстрировали важную роль Pgr-транспортера в модулировании периферического компонента анальгетического эффекта морфина и синергического взаимодействия между центральными и периферическими местами. Более того, как было показано некоторыми авторами, морфин является сильным индуктором Pgr. Индукторы, как известно, повышают синтез и активность белка-транспортера, что меняет фармакокинетику применяемых препаратов-субстратов и способствует снижению эффективности проводимого лечения [10, 23].

Роль периферического воспаления и повреждения нерва в функционировании мю-рецепторов. При воспалении синтез мю-опиоидных рецепторов в нейронах задних ганглиев увеличивается, и этот процесс, включая время транспортировки по аксонам, составляет 24–48 ч [40]. В доклинических исследованиях установлено, что повышение синтеза опиоидных рецепторов зависит от продолжительности воспаления. Было показано, что повышение связывания мю-опиоидов с рецепторами в периферических нейронах обусловлено как увеличением числа нейронов, экспрессирующих эти рецепторы, так и увеличением их количества в нейронах; при этом химическое сродство опиоидных агонистов к рецепторам оставалось неизменным [39]. Кроме того, G-белковая связь с опиоидными рецепторами в нейронах усиливается после продолжительного подкожного воспаления [47]. Количество мю-рецепторов на внутрикожных нервных окончаниях также увеличивается во время продолжительного воспаления, что, несомненно, играет роль в усилении эффективности локально вводимых морфина и мю-пептида DAMGO [46]. Эти доклинические доказательства периферических механизмов локальной мю-анальгезии явились основанием для использования этого метода в клинике. В клинических исследованиях установлено, что инъекция 1 мг морфина в коленный сустав после удаления мениска дает выраженный продолжительный анальгетический эффект, сопоставимый с эффектом после введения бупивакаина [22]. При хроническом остеоартрите интраартикулярно вводимый морфин вызывал мощную и продолжительную анальгезию, сопоставимую с дексаметазоном [31, 44].

peripheral inflammation, the synthesis of new mu-opioid receptors in the neurons of the dorsal root ganglia and their axonal transport is increased [40]. Preclinical studies found that increased synthesis of opioid receptors depends on the duration of inflammation. It has also been shown that an increase in binding of mu-opioids to receptors in peripheral neurons is due to both an increase in the number of neurons expressing those receptors and an increase in their number within the neurons; the affinity of opioid agonists for receptors remains unchanged [39]. In addition, the G-protein binding with opioid receptors in neurons is enhanced after prolonged subcutaneous inflammation [47]. The number of mu-receptors in intradermal nerve endings also increases during prolonged inflammation, which undoubtedly plays a role in enhanced effectiveness of locally administered morphine and mu peptide DAMGO [46]. These preclinical data make the basis for this method to be used in clinical trials. And clinical trials demonstrate that the injection of 1 mg of morphine into the knee joint after removal of the meniscus provides a pronounced long-term analgesic effect comparable to the effect of bupivacaine [22]. In chronic osteoarthritis, intraarticularly administered morphine causes powerful and prolonged analgesia comparable to dexamethasone [31, 44].

Most studies of peripheral mechanisms have mainly used models of peripheral inflammation, such as introducing a suspension of inactivated mycobacteria into the peripheral tissues of animals. Mu-opioid analgesics are always effective in the inflammatory model of pain in laboratory animals, compared with neuropathic models where the results of opioid action are contradictory. Numerous laboratory and clinical studies have shown a significant decrease in the analgesic activity of morphine and its analogs in neuropathic pain models. The mechanisms of this phenomenon are not fully understood. Some authors believe that peripheral nerve damage activates the pronociceptive and antinociceptive system (glutamate receptors) in the postsynaptic neurons of the spinal cord [7, 14], and cyclooxygenase 2 (COX-2) in the peripheral and central neurons [32]. Other authors attribute this to the decreased number of mu-opioid receptors in the dorsal horns of the spinal cord and with a disruption in their function [41]. In laboratory studies on neuropathic models, we found that morphine ED₅₀ after systemic, intrathecal, and topical administration of the drug is significantly shifted to the right after damage to the peripheral nerve, i.e., the potency of the analgesic action decreases [27]. As shown in immunohistochemical studies using confocal laser microscopy, an injury of the sciatic nerve leads to a defense reaction in peripheral neurons – their structural rearrangement, and the formation of pathological foci of excitation in the epidermis and in the dorsal horns of the spinal cord which undoubtedly could modulate the effectiveness of morphine analgesia [15]. A question arises: what happens in these neurons and their peripheral intradermal axons with mu-opioid receptors – targets for opioid drugs?

В большинстве исследований, изучающих периферические механизмы, использовались в основном модели периферического воспаления, такие как введение суспензии инактивированных микробактерий в периферические ткани животных. Если при воспалительной модели боли у лабораторных животных мю-опиоидные анальгетики почти всегда эффективны, то при невропатических моделях результаты действия опиоидов противоречивы. Многими лабораторными и клиническими исследованиями показано значительное уменьшение анальгетической активности морфина и его аналогов при невропатической боли. Механизмы этого феномена не до конца изучены. Одни авторы считают, что повреждение периферических нервов активирует проноцицептивную и антиноцицептивную систему (глутаматные рецепторы) в постсинаптических нейронах спинного мозга [7, 14] и циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2) в периферических и центральных нейронах [32]. Другие авторы это связывают с уменьшением количества мю-опиоидных рецепторов в задних рогах спинного мозга и с нарушением их функционирования [41]. В лабораторных исследованиях на невропатических моделях нами обнаружено, что ЭД₅₀ морфина после системного, интратекального и накожного (топикал) введения препарата были значительно сдвинуты вправо у животных после повреждения периферического нерва, т. е. сила действия опиоида уменьшалась [27]. Как было показано в иммуногистохимических исследованиях с применением конфокальной лазерной микроскопии, травма седалищного нерва приводила к пластической реакции в периферических нейронах: их структурной перестройке и образованию патологических очагов возбуждения в эпидермисе и в задних рогах спинного мозга, что, несомненно, могло повлиять на эффективность действия морфина [15]. Возникает естественный вопрос, а что происходит в этих нейронах и их периферических внутрикожных аксонах с мю-опиоидными рецепторами – мишенями для опиоидных препаратов?

Вопрос о том, иннервируется ли самый верхний слой кожи или нет, обсуждался не одно десятилетие, в течение которых десятки ученых и анатомов доказывали или отрицали существование болевых нервных волокон в эпидермисе [30]. Только после того, как стали доступны для лабораторных и клинических исследований антитела к продукту белкового гена 9.5 (protein gene product 9.5 – PGP 9.5), который локализуется исключительно в нервной системе, появилась возможность исследовать и нервные волокна кожи [51]. Современные, так называемые двойные иммуногистохимические, исследования и конфокальная лазерная микроскопия позволяют не только с высокой степенью разрешения идентифицировать периферические клетки или нейроны с рецепторами или медиаторами, но и произвести их количественный анализ. Для этих целей в дополнение к антителам к PGP 9.5 использовались селективные антитела к различным сплайс-вариан-

The question of whether epidermis is innervated or not has been discussed for decades [30]. It has become possible to investigate this issue with great detail when antibodies to protein gene product 9.5 (protein gene product 9.5 – PGP 9.5), which was localized in the nervous system only, became available for laboratory and clinical studies [51]. In experiments addition antibodies to PGP 9.5, selective antibodies to various splice variants of mu-receptors, MOR-1, MOR-1C, and MOR-1G were used. It was determined that in peripheral afferent neurons, the proportion of immunoreactive neurons with MOR-1 and MOR-1C slightly increased after sciatic nerve damage compared with the control group, although these changes did not reach a statistically significant difference. Thus, in small and medium-size neurons with a diameter of < 30 μm MOR-1, stained cells accounted for approximately 55% of the total number of counted ganglion neurons. After the injury, the proportion of immunoreactive neurons increased up to 64% [27]. In the skin of the hind paw of the experimental animals, mu-opioid receptors were mainly in the dermis, at the border with the epidermis, and the number of stained intradermal nerve fibers with receptors slightly reduced compared with the control group [27]. Thus, experimental damage of the peripheral nerve led to a compensatory reaction of the mu-opioid system at the level of the dorsal horns of the spinal cord, peripheral neurons, and intradermal endings. A decrease of the mu-receptors in the I and II Rexed layers in the spinal cord was accompanied by their insignificant, compensatory increase in the medium and small neurons of the dorsal root ganglia, and their decrease in the intradermal nerve endings, possibly due to restriction of the axonal transport of the receptors and also due to damaged peripheral endings. These neuroplastic changes led to modulation of the analgesic activity of morphine – the potency of the analgesic effect decreased after systemic, spinal, and local administration of the drug [27].

The role of peripheral mechanisms in opioid tolerance. The question: What level of the nervous system does the development of opioid tolerance primarily occur: supraspinal, spinal, or peripheral? This is important for the development of promising analgesic combinations. Numerous laboratory studies have demonstrated the effectiveness of systemically administered NMDA receptor antagonists to prevent the development of tolerance to the analgesic effect of mu-opioids as well as the effectiveness of MK-801 in blocking tolerance after spinal administration of morphine [20]. The results of our studies convincingly show the key role of peripheral mu and NMDA receptors in the development of tolerance to the analgesic effect of morphine after its systemic administration. Thus, after systemic administration of morphine for 4 days, the ED₅₀ of the drug decreased by 2.3 times, and in other groups of the animals that received morphine systemically after local injection, the ED₅₀ decreased by 19 times. The central sites remained sensitive to morphine, demonstrating no tolerance development at supraspinal and spinal levels

там мю-рецепторов, MOR-1, MOR-1C и MOR-1G. При использовании этих технологий определено, что в периферических афферентных нейронах доля иммунореактивных нейронов с MOR-1 и MOR-1C была немного увеличена после повреждения седалищного нерва по сравнению с контрольной группой, хотя эти различия не достигли статистически значимого различия. Так, в нейронах с диаметром < 30 мкм MOR-1 окрашенные клетки составляли приблизительно 55% от общего числа подсчитанных нейронов ганглия. После травмы доля иммунореактивных нейронов была увеличена до 64% через 22 дня после операции [27]. В коже задней лапки животных опытной группы мю-опиоидные рецепторы находились в основном в дермисе, на границе с эпидермисом, и количество окрашенных внутрикожных нервных волокон с рецепторами незначительно уменьшалось по сравнению с контрольной группой [27].

Таким образом, экспериментальное повреждение периферического нерва приводит к компенсаторной реакции мю-опиоидной системы на уровне задних рогов спинного мозга, периферических нейронов и внутрикожных окончаний. Уменьшение мю-рецепторов в I и во II слоях Рекседа в спинном мозге сопровождалось их незначительным компенсаторным увеличением в средних и маленьких нейронах задних ганглиев и уменьшением на внутрикожных нервных окончаниях, возможно, вследствие ограничения аксонального транспорта рецепторов, а также повреждения периферических окончаний. Эти нейропластические изменения отражались на анальгетической активности морфина – сила действия опиоида уменьшалась после системного, интратекального и локального введения препарата [27].

Роль периферических механизмов в опиоидной толерантности. Вопрос, на каком уровне нервной системы: супраспинальном, спинальном или периферическом, происходит в первую очередь развитие лекарственного привыкания, является важным в контексте разработки перспективных комбинаций препаратов. Многочисленными лабораторными исследованиями продемонстрирована эффективность системно вводимых антагонистов NMDA-рецепторов в предупреждении развития толерантности к анальгетическому эффекту мю-опиоидов, а также МК-801 в блокировании толерантности после спинального введения морфина [20].

Результаты наших исследований убедительно указывают на ключевую роль периферических мю-рецепторов в развитии толерантности к анальгетическому эффекту морфина после системного его введения. Так, после системного введения морфина в течение 4 дней ЭД₅₀ препарата уменьшалась в 2,3 раза, а у других животных, получавших морфин системно, ЭД₅₀ после локальной инъекции снижалась в 19 раз. Центральные места оставались чувствительными к морфину, показывая отсутствие развития толерантности на супраспинальном и спинальном уровне (табл.) [24]. Таким образом, данные

(Table) [24]. Thus, the experimental data showed that chronic, within 5-10 days, subcutaneous (systemic) administration of morphine led to a loss of the analgesic effect, i.e., tolerance, but at the same time, the central sites (spinal and supraspinal) remained sensitive to the opioid demonstrating the important, exclusive role of peripheral mu-receptors in the development of systemic tolerance [24]. Since NMDA receptors were also found on the same cutaneous nerve endings where mu-opioid receptors were located, the significance of peripheral NMDA receptors in the development of tolerance significantly increased after systemic and local administration of morphine [7]. To study the peripheral mechanisms involved in the development of opioid tolerance, we have developed a method for the topical administration of drugs and investigated the role of peripheral NMDA receptors in the expression of tolerance. Combined topical administration of morphine with MK-801 or with ketamine, NMDA receptor antagonists effectively blocked the development of tolerance to the analgesic effect of the opioid. In other experiments, morphine was administered topically for 3 days, and starting from day 4, in addition to morphine, MK-801, or ketamine, was applied topically. In this experimental paradigm, NMDA receptor antagonists gradually restored the sensitivity of peripheral receptors to the analgesic effect of morphine [28]. Interestingly, MK-801 intrathecal injections did not block or slow down the development of tolerance after the chronic topical administration of the opioid, emphasizing the involvement of the sole peripheral anti-opioid system intolerance development [28].

The use of these mechanisms in the creation of pain medications opens up promising prospects in the treatment of acute and chronic pain. For example, Finch and co-authors reported successful administration of topical ketamine gel in 20 patients with neuropathic syndrome – the drug effectively reduced allodynia [17].

Locally administered opioids are used fairly widely in clinical practice in the form of skin ointment, gel, and solutions [35–37]. The results of these pilot clinical trials need confirmation. Now there is a need for more numerous and diverse translational studies aimed to optimize doses in a combination of analgesics.

Conclusion

Thus, peripheral opioid mechanisms play a key role in systemic mu-opioid analgesia as well as in the development of tolerance after systemic administration of opioids. Morphine and other mu-opioids administered systemically activate opioidergic mechanisms at supraspinal, spinal, and peripheral levels, which synergistically supplement and strengthen each other and cause analgesia. Laboratory studies have demonstrated that the peripheral component can make 50-60% of the total analgesic effect after systemic administration of morphine and 90% after systemic administration of methadone. Moreover, peripheral anti-opioid system NMDA-receptors are also involved in opioid toler-

Таблица. Центральные и периферические места развития толерантности к морфину

Введение препарата	ЭД ₅₀ морфина 1-й день	ЭД ₅₀ морфина 5-й день	Сдвиг
Системно, п/к	3,1 (1,6; 4,4) мг/кг	7,2 (4,7; 13,8) мг/кг	2,3
Интрацеребрально	162 (72; 290) нг	160 (105; 232) нг	1,0
Интратекально	305 (153; 501) нг	346 (178; 670) нг	1,1
Локально	4,5 (3,2; 6,4) мкг	86 (49; 146) мкг	19,1

экспериментов показали, что хроническое, в течение 5–10 дней, подкожное (системное) введение морфина приводит к потере анальгетического эффекта, т. е. к толерантности, но при этом центральные места (спинальные и супраспинальные) остаются чувствительными к опиоиду, демонстрируя важную исключительную роль периферических мю-рецепторов в развитии системной толерантности [24]. В связи с тем что NMDA-рецепторы были также обнаружены на тех же кожных нервных окончаниях, где находятся мю-опиоидные рецепторы, значимость периферических NMDA-рецепторов в развитии толерантности после системного и локального введения морфина значительно возрастает [7]. Для исследований периферических механизмов, вовлеченных в развитие лекарственного привыкания, мы разработали технологии кожного введения препаратов и исследовали роль периферических NMDA-рецепторов в экспрессии толерантности. Совместное кожное (топикал) введение морфина с МК-801 или с кетамин, антагонистами NMDA-рецепторов эффективно блокировало развитие толерантности к анальгетическому эффекту опиоида. В других экспериментах морфин вводили топикал в течение 3 дней, затем с 4-го дня в дополнение к морфину вводили кожно МК-801 или кетамин. В этой экспериментальной парадигме антагонисты NMDA-рецептора постепенно восстанавливали чувствительность периферических рецепторов к анальгетическому эффекту морфина.

Интересно, что интратекальные инъекции МК-801 не блокировали и даже не замедляли развития толерантности после хронического кожного (топикал) введения опиоида, подчеркивая вовлеченность в развитие толерантности только периферической антиопиоидной системы [28].

Использование этих механизмов в создании обезболивающих препаратов открывает многообещающие перспективы в лечении острой и хронической боли. Так, Р.М. Finch et al. сообщили об успешном кожном применении у 20 больных с невропатическим синдромом кетамина (гель) – препарат эффективно уменьшал аллодинию [17].

Опиоиды, вводимые локально, достаточно широко применяют в клинике как в виде кожных мазей и гели, так и в виде растворов [35–37]. Результаты этих пилотных клинических исследований нуждаются в подтверждении. На данный момент существует потребность в более многочисленных и разнообразных трансляционных исследованиях,

Table. Central and peripheral sites of the morphine tolerance

Site of action	Morphine ED ₅₀ Day 1	Morphine ED ₅₀ Day 1	Shift
Systemic s.c	3.1(1.6, 4.4) mg/kg	7.2(4.7, 13.8) mg/kg	2.3
Supraspinal	162 (72, 290) ng	160 (105, 232) ng	1.0
Spinal	305 (153, 501) ng	346 (178, 670) ng	1.1
Local	4.5 (3.2, 6.4) µg	86 (49, 146) µg	19.1

ance mechanisms. The same mechanisms are involved in maintaining peripheral hyperalgesia and allodynia. The development of analgesic drugs acting on peripheral antinociceptive systems opens up promising prospects in the treatment of acute and chronic pain. The absence of central side effects significantly increases the therapeutic index of peripherally acting drugs, which makes them extremely attractive in the treatment of pain of peripheral origin.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

нацеленных на оптимизацию доз в комбинации препаратов.

Закключение

Итак, периферические опиоидные механизмы играют ключевую роль в системной мю-опиоидной анальгезии, а также в развитии толерантности после системного введения опиоидов. Морфин и другие мю-опиоиды, вводимые системно, активируют опиоидергические механизмы на супраспинальном, спинальном и периферическом уровнях, которые, синергически дополняя и усиливая друг друга, вызывают анальгезию. Периферический компонент может составлять 50–60% от суммарного анальгетического эффекта после системного введения морфина и 90% после системного введения метадона. Более того, в механизмы опиоидного привыкания также вовлечены периферические антиопиоидные системы, NMDA-рецепторы. Эти же механизмы вовлечены в поддержание гиперальгезии и аллодинии периферического генеза. Создание анальгетических препаратов, воздействующих на периферические антиноцицептивные системы, открывает многообещающие перспективы в лечении острой и хронической боли. Отсутствие центральных побочных эффектов значительно увеличивает терапевтический индекс периферически действующих препаратов, что делает их исключительно привлекательным при лечении боли периферического происхождения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Abrahamsen B., Zhao J., Asante C. O. et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain // *Science*. – 2008. – Vol. 321. – P. 702–705.
2. Aquilante C. L., Letrent S. P., Pollack G. M. et al. Increased brain P-glycoprotein in morphine tolerant rats // *Life Sci*. – 2000. – Vol. 66, № 4. – P. 47–51.
3. Berg K. A., Patwardhan A. M., Sanchez T. A. et al. Rapid modulation of mu-opioid receptor signaling in primary sensory neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – Vol. 321, № 3. – P. 839–847.
4. Bigliardi-Qi M., Bigliardi P. L., Büchner S. et al. Characterization of mu-opiate receptor in human epidermis and keratinocytes // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 885. – P. 368–371.
5. Carlton S. M., Coggeshall R. E. Immunohistochemical localization of enkephalin in peripheral sensory axons in the rat // *Neurosci. Lett.* – 1997. – Vol. 221, № 2–3. – P. 121–124.
6. Chung M. K., Cho Y. S., Bae Y. C. et al. Peripheral G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels are involved in δ -opioid receptor-mediated anti-hyperalgesia in rat masseter muscle // *Eur. J. Pain*. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 29 – 33.
7. Coggeshall R. E., Carlton S. M. Ultrastructural analysis of NMDA, AMPA, and kainate receptors on unmyelinated and myelinated axons in the periphery // *J. Comp. Neurol.* – 1998. – Vol. 391, № 1. – P. 78–86.
8. Coggeshall R. E., Zhou S., Carlton S. M. Opioid receptors on peripheral sensory axons // *Brain. Res.* – 1997. – Vol. 764, № 1–2. – P. 126–132.
9. Cordon-Cardo C. Multi drug resistance gene (P-glicoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 695–698.
10. Cunningham C. W., Mercer S. L., Hassan H. E. et al. Opioids and efflux transporters. Part 2: P-glycoprotein substrate activity of 3- and 6-substituted morphine analogs // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 7. – P. 2316–2023.
11. Dembla S., Behrendt M., Mohr F. et al. Anti-nociceptive action of peripheral mu-opioid receptors by G-beta-gamma protein-mediated inhibition of TRPM3 channels // *Elife*. – 2017. – Vol. 15, № 6. – P. 1–32.
12. Deviche P. Affinity of naloxone and its quaternary analogue for avian central delta and mu opioid receptors // *Brain. Res.* – 1997. – Vol. 757, № 2. – P. 276–279.
13. Dickenson A. H. Opioid receptors: electrophysiological and neurophysiological approaches // *Acta Anaesthesiol. Belg.* – 1996. – Vol. 47, № 3. – P. 101–104.
14. Doolen S., Blake C. B., Smith B. N. et al. Peripheral nerve injury increases glutamate-evoked calcium mobilization in adult spinal cord neurons // *Mol. Pain*. – 2012. – Vol. 8. – P. 56–59.
15. El Maarouf A., Kolesnikov Y., Pasternak G. et al. Polysialic acid-induced plasticity reduces neuropathic insult to the central nervous system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102, № 32. – P. 1151–1120.
16. Fields H. L., Emson P. C., Leigh B. K. et al. Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres // *Nature*. – 1980. – Vol. 284. – P. 351–353.
17. Finch P. M., Knudsen L., Drummond P. D. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine // *Pain*. – 2009. – Vol. 146, № 1–2. – P. 18–25.
18. He L., Kim J., Ou C. et al. Methadone antinociception is dependent on peripheral opioid receptors // *J. Pain*. – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 369–379.
19. Heinke B., Gingl E., Sandkühler J. Multiple targets of μ -opioid receptor mediated presynaptic inhibition at primary afferent A δ - and C-fibers // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1313–1322.
20. Inturrisi C. E. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain and morphine tolerance // *Minerva Anesthesiol.* – 2005. – Vol. 71, № 7–8. – P. 401–403.
21. Johnston I. N., Westbrook R. F. Inhibition of morphine analgesia by LPS: role of opioid and NMDA receptors and spinal glia // *Behav. Brain. Res.* – 2005. – Vol. 156, № 1. – P. 75–83.
22. Kalso E., Smith L., McQuay H. J., et al. No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour lessons learned from IA morphine // *Pain*. – 2002. – Vol. 98, № 3. – P. 269–275.
23. King M., Su W., Chang J. et al. Transport of opioids from the brain to the periphery by P-glycoprotein: peripheral actions of central drugs // *Nat. Neurosci.* – 2001. – Vol. 4, № 3. – P. 268–274.
24. Kolesnikov Y. A., Jain S., Wilson R., Pasternak G. W. Peripheral morphine analgesia: synergy with central sites and a target of morphine tolerance // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1996. – Vol. 279, № 2. – P. 502–506.
1. Abrahamsen B., Zhao J., Asante C. O. et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science*, 2008, vol. 321, pp. 702-705.
2. Aquilante C.L., Letrent S.P., Pollack G.M., Brouwer K.L. Increased brain P-glycoprotein in morphine tolerant rats. *Life Sci.*, 2000, vol. 66, no. 4, pp. 47-51.
3. Berg K.A., Patwardhan A.M., Sanchez T.A. et al. Rapid modulation of mu opioid receptor signaling in primary sensory neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, vol. 321, no. 3, pp. 839-847.
4. Bigliardi-Qi M., Bigliardi P.L., Büchner S., Ruffli T. Characterization of mu opiate receptor in human epidermis and keratinocytes. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 1999, vol. 885, pp. 368-371.
5. Carlton S.M., Coggeshall R.E. Immunohistochemical localization of enkephalin in peripheral sensory axons in the rat. *Neurosci. Lett.*, 1997, vol. 221, no. 2-3, pp. 121-124.
6. Chung M.K., Cho Y.S., Bae Y.C. et al. Peripheral G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels are involved in δ -opioid receptor-mediated anti-hyperalgesia in rat masseter muscle. *Eur. J. Pain*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. 29 - 33.
7. Coggeshall R.E., Carlton S.M. Ultrastructural analysis of NMDA, AMPA, and kainate receptors on unmyelinated and myelinated axons in the periphery. *J. Comp. Neurol.*, 1998, vol. 391, no. 1, pp. 78-86.
8. Coggeshall R.E., Zhou S., Carlton S.M. Opioid receptors on peripheral sensory axons. *Brain Res.*, 1997, vol. 764, no. 1-2, pp. 126-132.
9. Cordon-Cardo C. Multi drug resistance gene (P-glicoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, vol. 86, pp. 695-698.
10. Cunningham C.W., Mercer S.L., Hassan H.E. et al. Opioids and efflux transporters. Part 2: P-glycoprotein substrate activity of 3- and 6-substituted morphine analogs. *J. Med. Chem.*, 2008, vol. 51, no.7, pp. 2316-2023.
11. Dembla S., Behrendt M., Mohr F. et al. Anti-nociceptive action of peripheral mu opioid receptors by G-beta-gamma protein-mediated inhibition of TRPM3 channels. *Elife*, 2017, vol. 15, no. 6, pp. 1-32.
12. Deviche P. Affinity of naloxone and its quaternary analogue for avian central delta and mu opioid receptors. *Brain Res.*, 1997, vol. 757, no. 2, pp. 276-279.
13. Dickenson A.H. Opioid receptors: electrophysiological and neurophysiological approaches. *Acta Anaesthesiol. Belg.*, 1996, vol. 47, no. 3, pp. 101-104.
14. Doolen S., Blake C.B., Smith B.N., Taylor B.K. Peripheral nerve injury increases glutamate-evoked calcium mobilization in adult spinal cord neurons. *Mol. Pain*, 2012, vol. 8, pp. 56-59.
15. El Maarouf A., Kolesnikov Y., Pasternak G., Rutishauser U. Polysialic acid-induced plasticity reduces neuropathic insult to the central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, no. 32, pp. 1151-1120.
16. Fields H.L., Emson P.C., Leigh B.K. et al. Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres. *Nature*, 1980, vol. 284, pp. 351-353.
17. Finch P.M., Knudsen L., Drummond P.D. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain*, 2009, vol. 146, no. 1-2, pp.18-25.
18. He L., Kim J., Ou C., McFadden W., van Rijn R.M., Whistler J.L. Methadone antinociception is dependent on peripheral opioid receptors. *J. Pain*, 2009, no. 10(4), pp. 369-379.
19. Heinke B., Gingl E., Sandkühler J. Multiple targets of μ -opioid receptor mediated presynaptic inhibition at primary afferent A δ - and C-fibers. *J. Neurosci.*, 2011, vol. 31, pp. 1313-1322.
20. Inturrisi C.E. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain and morphine tolerance. *Minerva Anesthesiol.*, 2005, vol. 71, no. 7-8, pp. 401-403.
21. Johnston I.N., Westbrook R.F. Inhibition of morphine analgesia by LPS: role of opioid and NMDA receptors and spinal glia. *Behav. Brain Res.*, 2005, vol. 156, no. 1 pp. 75-83.
22. Kalso E., Smith L., McQuay H.J., Andrew Moore R. No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour lessons learned from IA morphine. *Pain*, 2002, vol. 98, no. 3, pp. 269-275.
23. King M., Su W., Chang J. et al. Transport of opioids from the brain to the periphery by P-glycoprotein: peripheral actions of central drugs. *Nat. Neurosci.*, 2001, vol. 4, no. 3, pp. 268-274.
24. Kolesnikov Y.A., Jain S., Wilson R., Pasternak G.W. Peripheral morphine analgesia: synergy with central sites and a target of morphine tolerance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, vol. 279, no. 2, pp. 502-506.

25. Kolesnikov Y. A., Chereshev I., Pasternak G. W. Analgesic synergy between topical lidocaine and topical opioids // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 295, № 2. – P. 546–551.
26. Kolesnikov Y. A., Oksman G., Pasternak G. W. Topical methadone and meperidine analgesic synergy in the mouse // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 638, № 1–3. – P. 61–64.
27. Kolesnikov Y., El-Maarouf A., Rutishauser U. et al. Reorganization of dorsal root ganglion neurons following chronic sciatic nerve constriction injury: correlation with morphine and lidocaine analgesia // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 568, № 1–3. – P. 124–133.
28. Kolesnikov Y., Pasternak G. W. Topical opioids in mice: analgesia and reversal of tolerance by a topical N-methyl-D-aspartate antagonist // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 290, № 1. – P. 247–252.
29. Labuz D., Mousa S. A., Schafer M. et al. Relative contribution of peripheral versus central opioid receptors to antinociception // *Brain. Res.* – 2007. – Vol. 1160. P. 30–38.
30. Lauria G., Lombardi R., Camozzi F. et al. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy // *Histopathology*. – 2009. – Vol. 54, № 3. – P. 273–285.
31. Likar R., Schäfer M., Paulak F. et al. Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 84, № 6. – P. 1313–1317.
32. Ma W., Du W., Eisenach J. C. Role for both spinal cord COX-1 and COX-2 in maintenance of mechanical hypersensitivity following peripheral nerve injury // *Brain. Res.* – 2002. – Vol. 937, № 1–2. – P. 94–99.
33. Mambretti E. M., Kistner K., Mayer S. et al. Functional and structural characterization of axonal opioid receptors as targets for analgesia // *Mol. Pain.* – 2016. – Vol. 12. – P. 1–17.
34. Marker C. L., Lujan R., Loh H. H., Wickman K. Spinal G-protein-gated potassium channels contribute in a dose-dependent manner to the analgesic effect of mu- and delta- but not kappa-opioids // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 3551–3559.
35. Miyazaki T., Satou S., Ohno T. et al. Topical morphine gel for pain management in head and neck cancer patients // *Auris. Nasus. Larynx*. – 2014. – Vol. 41, № 5. – P. 496–498.
36. Nielsen B. N., Aagaard G., Henneberg S. W. et al. Topical morphine for oral mucositis in children: dose finding and absorption // *J. Pain. Symptom. Manage.* – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 117–123.
37. Paice J. A., Von Roenn J. H., Hudgins J. C. et al. Morphine bioavailability from a topical gel formulation in volunteers // *J. Pain. Symptom. Manage.* – 2008. – Vol. 35, № 3. – P. 314–320.
38. Pavlovic Z. W., Bodnar R. J. Opioid supraspinal analgesic synergy between the amygdala and periaqueductal gray in rats // *Brain. Res.* – 1998. – Vol. 779, № 1–2. – P. 158–169.
39. Pol O., Murtra P., Caracul L. et al. Expression of opioid receptors and c-fos in CB1 knockout mice exposed to neuropathic pain // *Neuropharmacology*. – 2006. – Vol. 50, № 1. – P. 123–132.
40. Puehler W., Zöllner C., Brack A. et al. Rapid upregulation of mu opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation depends on neuronal conduction // *Neuroscience*. – 2004. – Vol. 129, № 2. – P. 473–479.
41. Rashid M. H., Inoue M., Toda K. et al. Loss of peripheral morphine analgesia contributes to the reduced effectiveness of systemic morphine in neuropathic pain // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2004. – Vol. 309, № 1. – P. 380–387.
42. Schramm C. L., Honda C. N. Co-administration of δ - and μ -opioid receptor agonists promotes peripheral opioid receptor function // *Pain*. – 2010. – Vol. 151, № 3. – P. 763–770.
43. Ständer S., Gunzer M., Metz D. et al. Localization of mu-opioid receptor 1A on sensory nerve fibers in human skin // *Regul. Pept.* – 2002. – Vol. 110, № 1. – P. 75–83.
44. Stein A., Yassouridis A., Szopko C. et al. Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis // *Pain*. – 1999. – Vol. 83, № 3. – P. 525–532.
45. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia // *Anesth. Analg.* – 1993. – Vol. 76, № 1. – P. 182–191.
46. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 22, № 25. – P. 1685–1690.
47. Stein C., Hassan A. H., Przewlocki R. et al. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1990. – Vol. 87, № 15. – P. 5935–5939.
48. Stein C., Schäfer M., Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9, № 8. – P. 1003–1008.
25. Kolesnikov Y.A., Chereshev I., Pasternak G.W. Analgesic synergy between topical lidocaine and topical opioids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, vol. 295, no. 2, pp. 546–551.
26. Kolesnikov Y.A., Oksman G., Pasternak G.W. Topical methadone and meperidine analgesic synergy in the mouse. *Eur. J. Pharmacol.*, 2010, vol. 638, no. 1-3, pp. 61–64.
27. Kolesnikov Y., El-Maarouf A., Rutishauser U., Pasternak G. Reorganization of dorsal root ganglion neurons following chronic sciatic nerve constriction injury: correlation with morphine and lidocaine analgesia. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007, vol. 568, no. 1-3, pp. 124–133.
28. Kolesnikov Y., Pasternak G.W. Topical opioids in mice: analgesia and reversal of tolerance by a topical N-methyl-D-aspartate antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, vol. 290, no. 1, pp. 247–252.
29. Labuz D., Mousa S.A., Schafer M. et al. Relative contribution of peripheral versus central opioid receptors to antinociception. *Brain Res.*, 2007, vol. 1160, pp. 30–38.
30. Lauria G., Lombardi R., Camozzi F., Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology*, 2009, vol. 54, no. 3, pp. 273–285.
31. Likar R., Schäfer M., Paulak F. et al. Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. *Anesth. Analg.*, 1997, vol. 84, no. 6, pp. 1313–1317.
32. Ma W., Du W., Eisenach J.C. Role for both spinal cord COX-1 and COX-2 in maintenance of mechanical hypersensitivity following peripheral nerve injury. *Brain Res.*, 2002, vol. 937, no. 1-2, pp. 94–99.
33. Mambretti E.M., Kistner K., Mayer S. et al. Functional and structural characterization of axonal opioid receptors as targets for analgesia. *Mol. Pain*, 2016, vol. 12, pp. 1–17.
34. Marker C.L., Lujan R., Loh H.H., Wickman K. Spinal G-protein-gated potassium channels contribute in a dose-dependent manner to the analgesic effect of mu- and delta- but not kappa-opioids. *J. Neurosci.*, 2005, vol. 25, pp. 3551–3559.
35. Miyazaki T., Satou S., Ohno T. et al. Topical morphine gel for pain management in head and neck cancer patients. *Auris Nasus Larynx*, 2014, vol. 41, no. 5, pp. 496–498.
36. Nielsen B.N., Aagaard G., Henneberg S.W. et al. Topical morphine for oral mucositis in children: dose finding and absorption. *J. Pain Symptom Manage.*, 2012, vol. 44, no. 1, pp. 117–123.
37. Paice J.A., Von Roenn J.H., Hudgins J.C. et al. Morphine bioavailability from a topical gel formulation in volunteers. *J. Pain Symptom Manage.*, 2008, vol. 35, no. 3, pp. 314–320.
38. Pavlovic Z.W., Bodnar R.J. Opioid supraspinal analgesic synergy between the amygdala and periaqueductal gray in rats. *Brain Res.*, 1998, vol. 779, no. 1-2, pp. 158–169.
39. Pol O., Murtra P., Caracul L., Valverde O. et al. Expression of opioid receptors and c-fos in CB1 knockout mice exposed to neuropathic pain. *Neuropharmacology*, 2006, vol. 50, no. 1, pp. 123–132.
40. Puehler W., Zöllner C., Brack A. et al. Rapid upregulation of mu opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation depends on neuronal conduction. *Neuroscience*, 2004, vol. 129, no. 2, pp. 473–479.
41. Rashid M.H., Inoue M., Toda K., Ueda H. Loss of peripheral morphine analgesia contributes to the reduced effectiveness of systemic morphine in neuropathic pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004, vol. 309, no. 1, pp. 380–387.
42. Schramm C.L., Honda C.N. Co-administration of δ - and μ -opioid receptor agonists promotes peripheral opioid receptor function. *Pain*, 2010, vol. 151, no. 3, pp. 763–770.
43. Ständer S., Gunzer M., Metz D. et al. Localization of mu opioid receptor 1A on sensory nerve fibers in human skin. *Regul. Pept.*, 2002, vol. 110, no. 1, pp. 75–83.
44. Stein A., Yassouridis A., Szopko C., Helmke K., Stein C. Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. *Pain*, 1999, vol. 83, no. 3, pp. 525–532.
45. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth. Analg.*, 1993, vol. 76, no. 1, pp. 182–191.
46. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 22, no. 25, pp. 1685–1690.
47. Stein C., Hassan A.H., Przewlocki R. et al. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, vol. 87, no. 15, pp. 5935–5939.
48. Stein C., Schäfer M., Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat. Med.*, 2003, vol. 9, no. 8, pp. 1003–1008.

49. Truong W., Cheng C., Xu Q. G. et al. Mu opioid receptors and analgesia at the site of a peripheral nerve injury // *Ann. Neurol.* – 2003. – Vol. 53. – P. 366–375.
50. Vanderah T. W., Suenaga N. M., Ossipov M. H. et al. Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21, № 1. – P. 279–286.
51. Wang L., Hilliges M., Jernberg T. et al. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin // *Cell. Tissue. Res.* – 1990. – Vol. 261, № 1. – P. 25–33.
52. Wenk H. N., Brederson J. D., Honda C. N. Morphine directly inhibits nociceptors in inflamed skin // *J. Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 95, № 4. – P. 2083–2097.
53. Wenk H. N., Honda C. N. Immunohistochemical localization of delta opioid receptors in peripheral tissues // *J. Comp. Neurol.* – 1999. – Vol. 408, № 4. – P. 567–579.
54. Willis W. D. Central nervous system mechanisms for pain modulation // *Appl. Neurophysiol.* – 1985. – Vol. 481. – P. 153–165.
55. Yaksh T. L., Rudy T. A. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics // *Science.* – 1976. – Vol. 192. – P. 1357–1358.
56. Zhao Z. Q., Gao Y. J., Sun Y. G. et al. Central serotonergic neurons are differentially required for opioid analgesia but not for morphine tolerance or morphine reward // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, № 36. – P. 14519–14524.
49. Truong W., Cheng C., Xu Q. G. et al. Mu opioid receptors and analgesia at the site of a peripheral nerve injury. *Ann. Neurol.*, 2003, vol. 53, pp. 366-375.
50. Vanderah T.W., Suenaga N.M., Ossipov M.H. et al. Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance. *J. Neurosci.*, 2001, vol. 21, no. 1, pp. 279-286.
51. Wang L., Hilliges M., Jernberg T., Wiegleb-Edström D., Johansson O. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res.*, 1990, vol. 261, no. 1, pp. 25-33.
52. Wenk H.N., Brederson J.D., Honda C.N. Morphine directly inhibits nociceptors in inflamed skin. *J. Neurophysiol.*, 2006, vol. 95, no. 4, pp. 2083-2097.
53. Wenk H.N., Honda C.N. Immunohistochemical localization of delta opioid receptors in peripheral tissues. *J. Comp. Neurol.*, 1999, vol. 408, no. 4, pp. 567-579.
54. Willis W.D. Central nervous system mechanisms for pain modulation. *Appl. Neurophysiol.*, 1985, vol. 481, pp. 153-165.
55. Yaksh T.L., Rudy T.A. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*, 1976, vol. 192, pp. 1357-1358.
56. Zhao Z.Q., Gao Y.J., Sun Y.G. et al. Central serotonergic neurons are differentially required for opioid analgesia but not for morphine tolerance or morphine reward. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, no. 36, pp. 14519-14524.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Колесников Юрий Алексеевич

Медицинский центр «Медикум»,

кандидат медицинских наук,

врач-анестезиолог и альголог.

Пунане 61, Таллинн, Эстония.

Тел.: +372 53663264.

E-mail: juri.kolesnikov@mail.ru (для корреспонденции)

[HTTPS://ORCID.ORG/0000-0002-6039-29](https://ORCID.ORG/0000-0002-6039-29)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yuri A. Kolesnikov

MD PhD – Anaesthesiologist and Pain Management Specialist,

Medical Center Medicum,

Punane Street, 61, 13619, Tallinn, Estonia

Email: juri.kolesnikov@mail.ru

Phone: +372 53663264

Email: juri.kolesnikov@mail.ru (for correspondence)

[HTTPS://ORCID.ORG/0000-0002-6039-29](https://ORCID.ORG/0000-0002-6039-29)



Сердечно-легочная реанимация у больных с ожирением

Ю. М. БОРОБОВ^{1,2}, А. А. САМСОНОВА¹, М. Н. ЛАПУШКИН³, З. А. ЗАРИПОВА¹, М. О. СОЛОВЬЕВА², Д. Ю. АСТАХОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, РФ

³ФГБУН «Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе Российской академии наук», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать имеющиеся в литературе данные о влиянии ожирения на различные аспекты проведения и исход мероприятий сердечно-легочной реанимации (СЛР). В настоящее время не существует особого стандарта проведения СЛР для пациентов с ожирением (избыточное или патологическое накопление жира с повышением индекса массы тела ≤ 30). Однако наличие у людей с избыточной массой тела значимых конституционально-анатомических и физиологических особенностей может явиться существенным фактором, способным негативно влиять как на ее проведение, так и на результат. Приведены результаты исследований, посвященных оценке эффективности применения наиболее существенных компонентов СЛР у больных с ожирением. Рассмотрены, в частности, вопросы проведения непрямого массажа и дефибрилляции, обеспечения проходимости дыхательных путей и вентиляции, обеспечения венозного доступа, фармакокинетики лекарственных средств, используемых во время СЛР. Показано, что проведение СЛР у пациентов с ожирением имеет свои особенности, которые пока не находят отражения в официальных документах и рекомендациях, но которые необходимо знать.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация, остановка сердца, массаж сердца, дефибрилляция, морбидное ожирение

Для цитирования: Боробов Ю. М., Самсонова А. А., Лапушкин М. Н., Зарипова З. А., Соловьева М. О., Астахова Д. Ю. Сердечно-легочная реанимация у больных с ожирением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 21-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-21-28

Cardiopulmonary resuscitation in obese patients

YU. M. BOROBOV^{1,2}, A. A. SAMSONOVA¹, M. N. LAPUSHKIN³, Z. A. ZARIPOVA¹, M. O. SOLOVIEVA², D. YU. ASTAKHOVA¹

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Saint George the Martyr Municipal Hospital, St. Petersburg, Russia

³Ioffe Physico-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective: an analysis of literature covering the effects of morbid obesity on various aspects of cardiopulmonary resuscitation (CPR) and its outcomes. Currently, there is no specific standard for CPR in morbidly obese patients (body mass index ≤ 30). Significant constitutional, anatomical, and physiological factors can lead to negative treatment outcomes in people with significant excess weight. The review presents study results evaluating the effectiveness of the essential components of CPR in obese patients. In particular, it discusses issues of indirect cardiac massage and defibrillation, airway management and ventilation, venous access, and pharmacokinetics of drugs used during CPR. It demonstrates that CPR in obese patients has its own characteristics not mentioned in official recommendations and guidelines.

Key words: cardiopulmonary resuscitation, cardiac arrest, cardiac massage, defibrillation, morbid obesity

For citations: Borobov Yu.M., Samsonova A.A., Lapushkin M.N., Zaripova Z.A., Solovieva M.O., Astakhova D.Yu. Cardiopulmonary resuscitation in obese patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 1, P. 21-28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-21-28

Ожирение (избыточное или патологическое накопление жира с повышением индекса массы тела ≤ 30) становится серьезной социальной проблемой для большинства как развитых, так и развивающихся государств. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. избыточную массу тела имели 1,9 млрд человек, или 39% жителей Земли, у 630 млн (13%) было диагностировано ожирение. В России доля взрослого населения с избыточной массой тела составляет, по разным оценкам, от 23,1 до 28,3% [5]. Если еще несколько десятилетий назад определение «эпидемия XXI века» в отношении данного состояния применялось чаще как яркая метафора, то в настоящее время имеются все основания для его использования.

Наличие ожирения ассоциировано со значительным повышением риска внезапной сердечной смерти по сравнению с лицами, не имеющими ожирения [10]. Среди факторов, предрасполагающих к внезапной сердечной смерти у лиц с избыточной массой тела, описаны обструктивное сонное апноэ [3, 13], увеличение длительности и дисперсии интервала QT [30], формирование характерных

структурных изменений миокарда (кардиомегалия, дилатация левого желудочка, гипертрофия кардиомиоцитов без признаков интерстициального фиброза) [9].

Действующие рекомендации Европейского совета по проведению сердечно-легочной реанимации (СЛР) не предполагают внесения коррекции в алгоритм оказания помощи больным с избыточной массой тела: «Изменений в последовательности действий при реанимации пациентов с ожирением нет, но выполнение эффективной СЛР может быть проблемой» [6]. Практический опыт подтверждает, что реанимация пациента с морбидным ожирением может вызвать затруднения даже у опытных специалистов.

Особенности проведения СЛР у тучного пациента абсолютно не освещены в отечественной литературе, за рубежом исследования по этой тематике только начинают появляться. Оценка возможного влияния конституционально-анатомических и физиологических особенностей, присущих людям с избыточной массой тела, на процесс проведения реанимационных мероприятий, а также на исход

СЛР в целом представляет в связи с этим определенный интерес.

1. Обеспечение циркуляции

Обеспечение адекватной перфузии органов, в первую очередь головного мозга и сердца, является, как известно, важнейшим компонентом проведения СЛР, что достигается путем компрессий грудной клетки при непрямом массаже сердца. При его проведении определяющую роль играют такие факторы, как глубина и скорость компрессий, место приложения усилий реанимирующего (точка компрессии), положение тела человека, которому оказывают помощь. У пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ) анатомия грудной клетки имеет определенные отличия от типичной в связи с увеличенной толщиной слоя подкожно-жировой клетчатки. Может ли это сказаться на *механике компрессий*?

Теоретически компрессии можно описать при помощи закона Гука, для наглядности рассмотрим сопротивление тканей грудной клетки как систему пружин, в которой у людей с ожирением появляется дополнительный модуль. Закон Гука – основной закон теории упругости, который гласит, что сила упругости, появляющаяся в момент деформации тела, пропорциональна удлинению тела и направлена противоположно движению частиц этого тела относительно других частиц при деформации.

Если прикладываемая к пациентам с ожирением и нормальной массой тела сила одинакова, то сжатие грудной клетки и в том и в другом случае должно происходить на одинаковую величину $\Delta x = 5$ см. Однако у тучных больных это не обеспечит эквивалентную компрессию сердца в связи с наличием у них амортизирующих свойств жировой ткани. Например, показано, что у пациента с жировой прослойкой по 2 см на передней и задней поверхностях грудной клетки для получения компрессии миокарда, аналогичной таковой у человека без ожирения, надо будет проводить не прямой массаж сердца с компрессиями на 2 см глубже, то есть сдавливать грудную клетку не на 5, а на 7 см [8].

Согласно исследованию P. Secombe et al., изучавших анатомические особенности грудной клетки 55 пациентов, имевших диагноз «морбидное ожирение» (средний ИМТ = 45,95 кг/м²), по результатам компьютерно-томографического исследования грудной клетки выявлена прямая взаимосвязь между толщиной подкожно-жировой клетчатки и ИМТ [45]. Измерения производились на уровне 4-го реберного хряща и заключались в оценке расстояния спереди от поверхности кожи до грудины, сзади также от поверхности кожи до остистого отростка 3-го грудного позвонка. Средняя толщина подкожной жировой клетчатки составила спереди 36,5 мм, а на задней поверхности грудной клетки – 50,7 мм. Авторы исследования также предположили, что жировая ткань может влиять на эффективность компрессий. Подставив полученные в ходе исследования значения в уравнение закона Гука, можно

рассчитать, что необходимая глубина компрессий у таких лиц должна составлять около 9 см.

S. H. Lee et al., опираясь на данные КТ-исследования грудной клетки у взрослых людей с различным ИМТ, также пришли к выводу, что рекомендованная в настоящее время глубина компрессии 5 см не обеспечивает адекватного сжатия левого желудочка у пациентов с высоким ИМТ [33]. К этому заключению они пришли при анализе данных об изменении наружного и внутреннего переднезадних размеров грудной клетки и расчетной оценки деформации грудной клетки при моделировании компрессий грудины. При этом под наружным переднезадним размером грудной клетки авторы понимали перпендикуляр, проведенный от поверхности кожи на передней поверхности грудной клетки до поверхности кожи на спине, а под внутренним – перпендикуляр от задней поверхности грудины до передней поверхности тела позвонка.

Другим важнейшим параметром проведения непрямого массажа сердца является определение оптимального локуса приложения усилий, то есть *точки компрессий*. Оптимальная точка компрессий, согласно существующим рекомендациям, – центр грудной клетки, что обусловлено максимальным диаметром левого желудочка в этой зоне. Однако известно, что пациенты с абдоминальной формой ожирения имеют повышенное внутрибрюшное давление, что, особенно в положении лежа на спине, обуславливает высокое стояние диафрагмы по сравнению с людьми, не имеющими избыточной массы тела. Данная особенность может приводить к смещению максимального диаметра левого желудочка в краниальном направлении. Следовательно, у пациента с морбидным ожирением при проведении реанимации должна смещаться краниально и точка сжатия грудины по аналогии с тем, как это предусмотрено рекомендациями по СЛР у беременных женщин [34].

Необходимость изменения точки приложения усилий при проведении непрямого массажа сердца у больных с ожирением подтверждена в ретроспективном исследовании J. Lee et al. [32]. Они выполнили анализ 50 снимков людей с нормальным ИМТ и 50 снимков пациентов с избыточной массой тела (средний ИМТ = 36,4 кг/м²). Точка, соответствующая максимальному диаметру левого желудочка у больных с высоким ИМТ, оказалась расположена в среднем на 20 мм более краниально, чем обозначено в действующих рекомендациях.

Для оценки влияния ожирения на качество компрессий другая группа исследователей использовала три типа манекенов [48]. Первый манекен был стандартным (пациент без ожирения). Два других манекена были модифицированы с использованием специальной полимерной пены, имитировавшей по своим свойствам жир. Их создавали по слепкам реальных людей с избыточной массой тела. Вторым манекеном имел параметры, характерные для пациента с ИМТ > 30 кг/м², но < 40 кг/м², а третий

имитировал больного с морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/м²). В исследование был вовлечен 61 квалифицированный медицинский работник, каждый выполнял по 2 цикла компрессий на манекенах в разной последовательности. Отмечено, что СЛР на полных манекенах выполняли значимо хуже, чем на манекенах с нормальной массой тела. В то время разницы в качестве компрессий на манекенах, имитировавших пациентов с ожирением и морбидным ожирением, не отмечено.

Применение аппаратов для механической компрессии грудной клетки в настоящее время является рутинным как на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи, так и в стенах стационара. Однако в современных приборах для механической компрессии имеются четкие ограничения по габаритам пострадавших. В частности, согласно инструкции к приборам «LUCAS» и «LUCAS-2», противопоказанием к их использованию является «слишком большой пациент», имеющий высоту грудной клетки более 30,3 см, а ширину 45 см, что значимо ограничивает их использование у людей с морбидным ожирением [7].

2. Обеспечение проходимости дыхательных путей и вентиляции

Проблема трудных дыхательных путей и сложности с обеспечением искусственной вентиляции у людей с ожирением хорошо известны [1, 31]. К особенностям анатомии пациентов, осложняющим проведение вентиляции и постановку воздуховодных устройств, относят: избыток парафарингеальной ткани и увеличение толщины шеи за счет отложения жировой ткани, сочетающиеся с повышенным сопротивлением в дыхательных путях и коллапсом верхних дыхательных путей [22]. Для людей с избыточной массой тела также характерно уменьшение податливости грудной клетки, ателектазирование нижних долей легких, повышение внутрибрюшного давления. Следствием этого является снижение жизненной емкости легких, увеличение внутрилегочного шунтирования и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений [42].

У тучных людей также существенно выше показатели потребления кислорода и производства CO₂ в сравнении с пациентами без ожирения [29, 37]. Эти особенности даже в условиях плановой интубации трахеи приводят к быстрой десатурации крови. При СЛР всегда возможна регургитация содержимого желудка, чему дополнительно способствуют повышенное внутрибрюшное давление и ассоциированное с ожирением увеличение частоты встречаемости грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [2].

Наличие анатомических изменений, обусловленных ожирением, достоверно затрудняет проведение масочной вентиляции, повышает вероятность трудной ларингоскопии и интубации трахеи в стационаре [50], а также сопровождается увеличением количества попыток интубации трахеи, проводимой на догоспитальном этапе [21]. В экстренной

ситуации отсутствует возможность проведения адекватной предварительной оценки дыхательных путей с помощью общепринятых тестов, что не позволяет спрогнозировать трудности при обеспечении их проходимости [38]. Проведение СЛР значимо усложняет процедуру интубации трахеи у пациента с ожирением и невозможность придания ему оптимального положения, которым, по современным представлениям, является модифицированное положение «анти-Тренделенбург» (т. н. "ramped"-position).

Следовательно, интубация трахеи хоть и является золотым стандартом обеспечения проходимости ВДП и вентиляции, но при проведении реанимационных мероприятий у больных с ожирением не всегда легко осуществима. Именно поэтому существующие в настоящее время алгоритмы акцентируют особое внимание на приоритетности обеспечения вентиляции с помощью современных надгортанных оральных или назальных воздуховодов [11], а также использования стандартных приемов, улучшающих качество масочной вентиляции, в частности ПДКВ-клапана на мешке Амбу [17], замены ручной вентиляции аппаратной (если есть такая возможность) [40].

В ситуации «невозможно вентилировать и невозможно интубировать» возникает вопрос о хирургическом доступе к трахее. Однако хорошо известны результаты британского исследования «NAP4», показавшего, что коникотомия, выполняемая реаниматологами «обычным» пациентам, сопровождалась высокой частотой неудач и осложнений. Наличие же избыточной массы тела еще более осложняет поиск анатомических ориентиров для проведения коникотомии [16, 27], что порождает сомнения в целесообразности ее применения у больных с ожирением.

3. Особенности проведения электрической дефибрилляции

Залогом успешной дефибрилляции является оптимальный электрический разряд, «дошедший» до сердца. В противном случае при недостаточной энергии разряда невозможна деполяризация критической массы миокарда, а при избыточной возникает риск повреждения миокардиоцитов с развитием постреанимационной дисфункции миокарда [4].

Оптимальные уровни энергии разряда у пациентов с ожирением неизвестны, поэтому ее рекомендуемое значение пока остается неизменным (150–360 Дж) [15]. Вместе с тем известно, что люди с ожирением имеют более высокий трансторакальный импеданс, чем люди с нормальной массой тела, что может негативно влиять на успех дефибрилляции [46]. Считается, что, в отличие от монофазных дефибрилляторов, современные двухфазные дефибрилляторы способны компенсировать сопротивление тканей и в зависимости от этой характеристики регулировать мощность разряда.

В настоящее время отдельных протоколов дефибрилляции для пациентов с ожирением не существу-

ет, но работы в этом направлении проводятся. В частности, целью исследования M. Zelinka et al. [51] являлось изучение влияния высокого трансторакального импеданса пациента на энергию разряда при использовании бифазных дефибрилляторов. Для этой цели проведен сравнительный анализ применения одного монофазного и четырех бифазных дефибрилляторов, обеспечивающих оптимальную энергию дефибрилляции, рекомендованную действующими протоколами СЛР. Эксперимент проводили на моделях с разным импедансом – 50, 90, 130 Ом (средний трансторакальный импеданс человека с нормальным ИМТ = 70–80 Ом). В итоге при тестировании большинства дефибрилляторов высокий импеданс приводил к снижению силы тока ниже уровня, необходимого для дефибрилляции.

Взаимосвязь между очень высоким ИМТ и более низкой выживаемостью при возникновении дефибрилируемых ритмов (фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии) отмечена в обзоре R. Jain et al. [23]. Поскольку проведение электрической дефибрилляции является ключевым фактором успешности реанимационных мероприятий у взрослых пациентов с фибрилляцией желудочков, авторы публикации подняли вопрос об адекватности и достаточности стандартной методики дефибрилляции разрядами фиксированной мощности в 200, 300 и 360 Дж у пациентов с очень высоким ИМТ. Однако исследование, проведенное в медицинском центре Техасского университета, не выявило существенной разницы в частоте успешной дефибрилляции с восстановлением сердечной деятельности после инициального разряда, производимого у пациентов как с нормальной, так и с избыточной массой тела [39].

Определенные проблемы могут возникнуть и при использовании автоматических наружных дефибрилляторов, вызванные трудностями в размещении электродов дефибриллятора у пациентов с патологическим ожирением, с последующими логистическими задержками действий.

Таким образом, на сегодня пока не накоплено данных, свидетельствующих о необходимости изменения методики дефибрилляции у пациентов с ожирением.

4. Сосудистый доступ

Ожирение является независимым фактором риска, связанным с трудностями осуществления периферического венозного доступа [44]. У пациентов с ожирением вены тыла кисти и глубокие вены локтевой ямки часто невидимы и плохо пальпируемы. У многих пациентов с избыточной массой тела доступными считаются вены внутренней стороны запястья. Достаточно часто пункции и катетеризации подвергается латеральная подкожная вена руки в проекции анатомической табакерки, которая в этой зоне имеет прямой ход и четкие анатомические ориентиры. Доступ к наружной яремной вене может быть затруднен в связи с короткой толстой шеей. УЗИ-навигация в значительной степени позволяет решить проблему идентификации венозных

структур [47], но в условиях проведения реанимационных мероприятий она не всегда возможна.

В неотложных ситуациях в связи с недоступностью периферического доступа возникает вопрос о возможности и целесообразности доступа к центральным венам. Учитывая сложности с верификацией анатомических ориентиров, слепые попытки являются потенциально опасными [47]. Из-за увеличенного объема ткани между поверхностью и центральной сосудистой системой игла из стандартных наборов может быть относительно короткой или угол вкола иглы может быть слишком острым, что делает невозможным последующее прохождение проводника, расширителя и катетера или приводит к обструкции катетера после постановки при возвращении мягких тканей в исходное положение. В некоторых исследованиях для обеспечения венозного доступа у больных данной категории предлагается использование спинальных игл большого диаметра, в частности упоминается об опыте применения игл размером 18G [24, 25].

Поскольку обеспечение и периферического, и центрального доступа у людей с избыточной массой тела часто требует значимых временных затрат, что категорически неприемлемо при проведении СЛР, перспективной альтернативой может стать внутрикостное введение лекарственных средств. Данный доступ уже зарекомендовал себя в неотложных ситуациях. Но так ли легко его осуществить у пациентов с ожирением? И насколько наложение данного доступа осуществимо имеющимся в настоящее время оборудованием ввиду увеличения толщины подкожно-жировой клетчатки у больных с морбидным ожирением? Для ответа на данные вопросы были рассмотрены 75 пациентов со средним ИМТ = 45,8 кг/м², у которых оценивали возможность пальпаторно определить костные ориентиры в местах, рекомендованных для введения внутрикостной иглы, и производили измерение толщины подкожно-жировой клетчатки в местах, рекомендованных для внутрикостного доступа с помощью УЗ-сканера [26]. Существенные проблемы с пальпацией костных структур в местах введения иглы (проксимальный участок плечевой кости, проксимальные и дистальные участки большеберцовой кости) выявились только у больных с ИМТ > 65 кг/м². При этом толщина подкожно-жировой клетчатки в точках пункции у них составляла более 20 мм. При ИМТ ≤ 60 кг/м² толщина мягких тканей на дистальном участке большеберцовой кости не превышала 20 мм. Авторы исследования отдельно подчеркнули, что у пациентов с ИМТ < 43 кг/м² для пункции в проксимальной части большеберцовой кости можно уверенно использовать иглу длиной 25 мм. А вот для доступа к проксимальному участку плечевой кости рекомендована исключительно игла 45 мм. По результатам проведенного исследования предложен следующий алгоритм для обеспечения внутрикостного доступа у тучных больных (рис.).

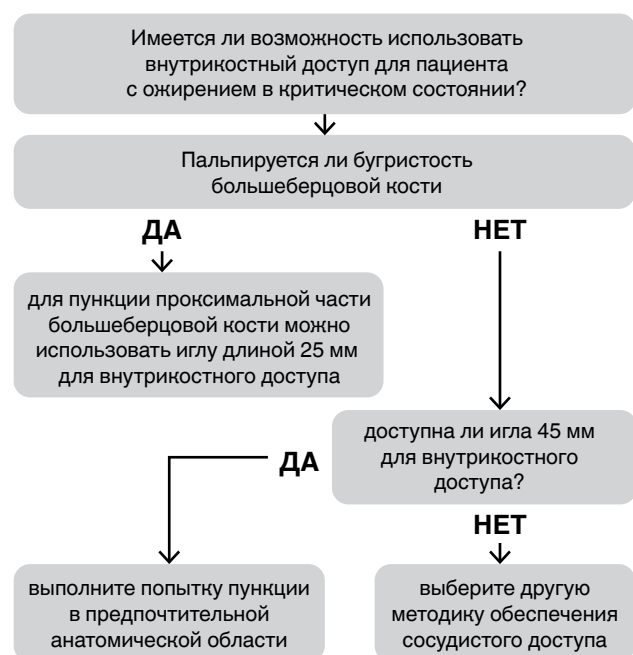


Рис. Алгоритм обеспечения внутрикостного доступа у пациентов в критическом состоянии с ожирением (адаптировано по T. Kehrl et al. [27])

Fig. The procedure for providing intraosseous access in critically ill obese patients (adapted from T. Kehrl et al.) [27].

5. Дозировки препаратов

Известно, что фармакокинетика лекарственных веществ у пациентов с ожирением отличается от таковой у пациентов с нормальной массой тела. Объем распределения (V_d) лекарственного средства обычно коррелирует с липофильностью лекарственного средства. Препараты, обладающие высоким сродством к жировой ткани (кордарон, например), имеют повышенный V_d , а вещества с меньшим сродством к жировой ткани – более низкий V_d (эпинефрин) [12, 18]. Особенно важно оценивать изменения в объеме распределения тогда, когда необходимо быстрое наступление эффекта, так как именно V_d во многом определяет пиковую концентрацию препарата после введения однократной дозы. В исследованиях линейное масштабирование объема распределения в зависимости от массы тела привело к завышению объема распределения у тучных пациентов для многих лекарств [28], однако точно предсказать, насколько может измениться этот показатель, весьма сложно.

Существует мнение, что, несмотря на увеличение сердечного выброса и общего объема крови, у пациентов с ожирением отмечается снижение регионарной тканевой перфузии, что может сопровождаться снижением диффузии липофильных препаратов [19, 36]. Нами не найдено ни одной работы, посвященной исследованию фармакокинетики препаратов в условиях СЛР у пациентов с ожирением. Для проведения реанимационных мероприятий у тучных пациентов официально рекомендованы стандартные дозы препаратов, но насколько они эффективны, учитывая отличия в объеме распределе-

ния, почечном клиренсе и печеночном метаболизме, пока неясно [41].

6. Особенности транспортировки

В повседневной клинической практике одной из реальных проблем является транспортировка пациентов с ожирением. Логистические сложности в транспортном обеспечении больных данной категории таковы, что даже в случае успешно проведенной СЛР дальнейший прогноз у них осложняется невозможностью раннего начала полного комплекса мероприятий интенсивной терапии, доступных в стационаре, ввиду задержки их перемещения в стационар [43]. При опросе 525 парамедиков, работающих в США, 43,8% из числа опрошенных заявили, что для обеспечения транспортировки пациента с морбидным ожирением необходимо от шести до восьми человек, а 31,8% посчитали, что для этой цели требуется даже большее количество участников [14].

7. Исход реанимационных мероприятий у пациентов с ожирением

Учитывая наличие сопутствующей патологии, ассоциированной с ожирением, сложности при проведении СЛР, пациенты с ожирением, перенесшие клиническую смерть, должны были бы иметь меньше шансов на выживание и худший прогноз на реабилитацию. Однако в результате многочисленных исследований получены достаточно неожиданные данные, которые принято называть «парадоксом ожирения»: люди с избыточной массой тела в сравнении с пациентами, не имеющими ожирения, имеют более благоприятный как краткосрочный, так и долгосрочный прогноз в постреанимационном периоде [20, 46, 49]. Существуют, однако, и работы, свидетельствующие о диаметрально противоположных результатах и указывающие, что наличие у пациента ожирения, особенно третьей степени, ухудшает прогноз выживаемости после СЛР и приводит к увеличению частоты развития и тяжести проявлений неврологического дефицита в постреанимационном периоде [35]. Некоторые исследователи критикуют использование в качестве единственного критерия формирования групп сравнения только ИМТ, без учета распределения жировой ткани и соотношения между жировой и мышечной массой пациента, исходных различий в функциональном статусе и возрасте больных, которых используют для анализа исходов. Для того чтобы считать ожирение протективным фактором при критических ситуациях, нужны более веские основания [49].

Таким образом, проведение СЛР у пациентов с ожирением имеет свои особенности, которые пока не находят отражения в официальных документах и рекомендациях. Вместе с тем анализ литературы показывает, что их необходимо знать, также как и продолжать исследования по оценке значимости влияния различных факторов, присущих людям с избыточной массой тела, на различные аспекты реанимационных мероприятий.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Анисимов М. А., Горобец Е. С., Якушина И. А. Эффективная анестезия при выполнении онкогинекологических операций у пациенток с сопутствующим морбидным ожирением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 6. – С. 46–52.
- Бондаренко Е. Ю., Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением // Гастроэнтерология. – 2012. – № 11. – С. 38–45.
- Галави Р. А. Синдром обструктивного апноэ сна. Определение, диагностика, лечение // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – № 3 (4). – С. 38–42.
- Ефимов И. Р., Ченг Ю., Самбелашвили А. Т. и др. Прогресс в изучении механизмов электрической стимуляции сердца (часть 3) // Вестник аритмологии. – 2002. – № 29. – С. 75–80.
- Лескова И. В., Ершова Е. В., Никитина В. Я. и др. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 20–26.
- Рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (пересмотр 2015 г.) / Под ред. В. В. Мороза. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: НИИОР, НСР. – 2016. – 192 с.
- Система непрямого массажа сердца LUCASTM2 – Инструкция по применению. – 2011. – 33 с.
- Alkhoudi N., Mansfield J. The mechanical properties of human adipose tissues and their relationships to the structure of composition of the extracellular matrix // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2013. – № 305 (12). – P. E1427–E1435.
- Alpert M. A., Omran J., Bostick B. P. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function // *Curr. Obes. Rep.* – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 424–434.
- Aune D., Schlesinger S., Norat T. et al. Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies // *Eur. J. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 33, № 8. – P. 711–722.
- Benger J. R., Kirby K., Black S. et al. Effect of a supraglottic airway device vs tracheal intubation during out-of-hospital cardiac arrest on functional outcome // *JAMA*. – 2018. – № 320 (8). – P. 779–791.
- Blouin R. A., Kolpek J. H., Mann H. J. Influence of obesity on drug disposition // *Clin. Pharm.* – 1987. – Vol. 6, № 9. – P. 706–714.
- Chen H., Deng Y. Relation of body mass index categories with risk of sudden cardiac death. A systematic review and meta-analysis // *Int. Heart J.* – 2019. – Vol. 60, № 3. – P. 624–630.
- Cienki J. J. Emergency medical service providers' perspectives towards management of the morbidly obese // *Prehosp. Disaster Med.* – 2016. – Vol. 31, № 5. – P. 471–474.
- Cimpoesu D., Corlade-Andrei M., Popa T. O. et al. Cardiac arrest in special circumstances-recent advances in resuscitation // *Am. J. Ther.* – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. e276–e283.
- Cook T. M., Woodall N., Frerk C. Fourth National Audit Project. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – № 106 (5). – P. 617–631.
- Dargin J., Medzon R., Langeron O. et al. Prediction of difficult mask ventilation // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 92, № 5. – P. 1229–1236.
- Greenblatt H. K., Greenblatt D. J. Altered drug disposition following bariatric surgery: a research challenge // *Clin. Pharmacokinet.* – 2015. – Vol. 54, № 6. – P. 573–579.
- Girardin E., Bruguerolle B. Pharmacokinetic changes in obesity // *Therapie*. – 1993. – Vol. 48, № 4. – P. 397–402.
- Gupta T., Kolte D., Mohananey D. et al. Relation of obesity to survival after in-hospital cardiac arrest // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 118, № 5. – P. 662–667.
- Holmberg T. J., Bowman S. M., Warner K. J. et al. The association between obesity and difficult prehospital tracheal intubation // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 112, № 5. – P. 1132–1138.
- Anisimov M.A., Gorobets E.S., Yakushina I.A. Effective anesthesia for oncogynecological surgeries in female patients with concurrent obesity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 6, pp. 46–52. (In Russ.)
- Bondarenko E.Yu., Zvenigorodskaya L.A., Khomeriki S.G. Gastroesophageal reflux disease in obese patients. *Gastroenterologiya*, 2012, no. 11, pp. 38–45. (In Russ.)
- Galyavi R.A. Obstructive sleep apnea syndrome. Definition, diagnosis, and treatment. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2010, no. 3 (4), pp. 38–42. (In Russ.)
- Efimov I.R., Cheng Yu., Sambelashvili A.T. et al. Progress in the studying of mechanisms of electrical stimulation of the heart (part 3). *Vestnik Aritmologii*, 2002, no. 29, pp. 75–80. (In Russ.)
- Leskova I.V., Ershova E.V., Nikitina V.Ya. et al. Obesity in Russia: a contemporary view from the standpoint of social problems. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 20–26. (In Russ.)
- Rekomendatsii po provedeniyu reanimatsionnykh meropriyatiy Evropeyskogo soveta po reanimatsii*. (Russ. Ed.: The European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015). V.V. Moroz, eds., 3rd ed., Moscow, NIIO, NSR Publ., 2016, 192 p.
- Sistema nepryamogo massazha serdtsa LUCASTM2 – Instruksiya po primeneniyu*. [LUCASTM2 chest compression system – Instructions for use]. 2011, 33 p.
- Alkhoudi N., Mansfield J. The mechanical properties of human adipose tissues and their relationships to the structure of composition of the extracellular matrix. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2013, no. 305 (12), pp. E1427–E1435.
- Alpert M.A., Omran J., Bostick B.P. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr. Obes. Rep.*, 2016, vol. 5, no. 4, pp. 424–434.
- Aune D., Schlesinger S., Norat T. et al. Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Epidemiol.*, 2018, vol. 33, no. 8, pp. 711–722.
- Benger J.R., Kirby K., Black S. et al. Effect of a supraglottic airway device vs tracheal intubation during out-of-hospital cardiac arrest on functional outcome. *JAMA*, 2018, no. 320 (8), pp. 779–791.
- Blouin R.A., Kolpek J.H., Mann H.J. Influence of obesity on drug disposition. *Clin. Pharm.*, 1987, vol. 6, no. 9, pp. 706–714.
- Chen H., Deng Y. Relation of body mass index categories with risk of sudden cardiac death. A systematic review and Meta-Analysis. *Int. Heart J.*, 2019, vol. 60, no. 3, pp. 624–630.
- Cienki J.J. Emergency medical service providers' perspectives towards management of the morbidly obese. *Prehosp. Disaster Med.*, 2016, vol. 31, no. 5, pp. 471–474.
- Cimpoesu D., Corlade-Andrei M., Popa T.O. et al. Cardiac arrest in special circumstances-recent advances in resuscitation. *Am. J. Ther.*, 2019, vol. 26, no. 2, pp. e276–e283.
- Cook T.M., Woodall N., Frerk C. Fourth National Audit Project. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 2011, no. 106 (5), pp. 617–631.
- Dargin J., Medzon R., Langeron O. et al. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology*, 2000, vol. 92, no. 5, pp. 1229–1236.
- Greenblatt H.K., Greenblatt D.J. Altered drug disposition following bariatric surgery: a research challenge. *Clin. Pharmacokinet.*, 2015, vol. 54, no. 6, pp. 573–579.
- Girardin E., Bruguerolle B. Pharmacokinetic changes in obesity. *Therapie*, 1993, vol. 48, no. 4, pp. 397–402.
- Gupta T., Kolte D., Mohananey D. et al. Relation of obesity to survival after in-hospital cardiac arrest. *Am. J. Cardiol.*, 2016, vol. 118, no. 5, pp. 662–667.
- Holmberg T.J., Bowman S.M., Warner K.J. et al. The association between obesity and difficult prehospital tracheal intubation. *Anesth. Analg.*, 2011, vol. 112, no. 5, pp. 1132–1138.

22. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management // *Anesthesiology*. - 2009. - Vol. 110, № 4. - P. 908-921.
23. Jain R., Nallamothu B. K., Chan P. S. Body mass index and survival after in-hospital cardiac arrest // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. - 2010. - Vol. 3, № 5. - P. 490-497.
24. Jefferson P., Ball D. R. Central venous access in morbidly obese patients // *Anesth. Analg.* - 2002. - Vol. 95, № 3. - P. 782.
25. Johnson G., Tobias J. D. Central venous access in morbidly obese patients // *Anesth. Analg.* - 2001. - № 93. - P. 1363.
26. Kehrl T., Becker B. A., Simmons D. E. et al. Intraosseous access in the obese patient: assessing the need for extended needle length // *Am. J. Emerg. Med.* - 2016. - Vol. 34, № 9. - P. 1831-1834.
27. King D. R. Emergent cricothyroidotomy in the morbidly obese: a safe, no-visualization technique // *J. Trauma*. - 2011. - Vol. 71, № 6. - P. 1873-1874.
28. Knibbe C. A., Brill M. J., van Rongen A. et al. Drug disposition in obesity: toward evidence-based dosing // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 2015. - № 55. - P. 149-167.
29. Kress J. P., Pohlman A. S., Alverdy J. et al. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO(2RESP)) at rest // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1999. - Vol. 160, № 3. - P. 883-886.
30. Kumar T., Jha K., Sharan A. et al. A Study of the effect of obesity on QT-interval among adults // *J. Family Med. Prim. Care*. - 2019. - Vol. 8, № 5. - P. 1626-1629.
31. Langeron O., Birenbaum A., Le Sache F. et al. Airway management in obese patients // *Minerva Anesthesiol.* - 2014. - Vol. 80, № 3. - P. 382-392.
32. Lee J., Oh J., Lim T. H. et al. Comparison of optimal point on the sternum for chest compression between obese and normal weight individuals with respect to body mass index, using computer tomography: A retrospective study // *Resuscitation*. - 2015. - № 128. - P. 1-5.
33. Lee S. H., Kim D. H., Kang T. S. et al. The uniform chest compression depth of 50 mm or greater recommended by current guidelines is not appropriate for all adults // *Am. J. Emerg. Med.* - 2015. - № 33. - P. 1037-1041.
34. Lipman S., Cohen S., Einav S. et al. The society for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement on the management of cardiac arrest in pregnancy // *Anest. Analg.* - 2014. - Vol. 118, № 5. - P. 1003-1016.
35. Makoto A., Hagiwara S., Oshimaet K. al. Obesity was associated with worse neurological outcome among Japanese patients with out-of-hospital cardiac arrest // *Intens. Care Med.* - 2018. - № 44. - P. 665-666.
36. Michael J. H., Abernethy D. R., Greenblatt D. J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans // *Clin. Pharmacokinet.* - 2010. - Vol. 49, № 2. - P. 71-87.
37. Murphy C., Wong D. T. Airway management and oxygenation in obese patients // *Can. J. Anaesth.* - 2013. - Vol. 60, № 9. - P. 929-945.
38. Norskov A. K. Preoperative airway assessment - experience gained from a multicenter cluster randomised trial and the Danish Anaesthesia Database // *Dan. Med. J.* - 2016. - Vol. 63, № 5.
39. Ogunnaike B. O., Whitten C. W., Minhajuddin A. et al. Body mass index and outcomes of in-hospital ventricular tachycardia and ventricular fibrillation arrest // *Resuscitation*. - 2016. - № 105. - P. 156-160.
40. Parker K., Manning S., Winters M. E. The crashing obese patient // *Western J. Emerg. Med.: Integrating Emergency Care with Population Health*. - 2019. - Vol. 20, № 2. - P. 323-330.
41. Perioperative management of the obese surgical patient 2015 / Member of the Working Party: C. E. Nightingale, M. P. Margaron, E. Shearer et al. // *Anaesthesia*. - 2015. - Vol. 70, № 7. - P. 859-876.
42. Peters U., Dixon A. E. The effect of obesity on lung function // *Expert. Rev. Respir. Med.* - 2018. - Vol. 12, № 9. - P. 755-767.
43. Réminiac F., Jouan Y., Cazals X. et al. Risks associated with obese patient handling in emergency prehospital care // *Prehospital Emerg. Care*. - 2014. - Vol. 18, № 4. - P. 555-557.
44. Sebbane M., Claret P. G., Lefebvre S. et al. Predicting peripheral venous access difficulty in the emergency department using body mass index and a clinical evaluation of venous accessibility // *J. Emerg. Med.* - 2013. - Vol. 44, № 2. - P. 299-305.
45. Secombe P., Sutherland R., Johnson R. Body mass index and thoracic subcutaneous adipose tissue depth: possible implications for adequacy of chest compressions // *BMC Res Notes*. - 2017. - № 10. - P. 575.
46. Shahreyar M., Dang G., Waqas B. M. et al. Outcomes of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in morbidly obese patients // *JACC Clin. Electrophysiol.* - 2017. - Vol. 3, № 2. - P. 174-183.
22. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology*, 2009, vol. 110, no. 4, pp. 908-921.
23. Jain R., Nallamothu B.K., Chan P.S. Body mass index and survival after in-hospital cardiac arrest. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2010, vol. 3, no. 5, pp. 490-497.
24. Jefferson P., Ball D.R. Central venous access in morbidly obese patients. *Anesth. Analg.*, 2002, vol. 95, no. 3, pp. 782.
25. Johnson G., Tobias J.D. Central venous access in morbidly obese patients. *Anesth. Analg.*, 2001, no. 93, pp. 1363.
26. Kehrl T., Becker B.A., Simmons D.E. et al. Intraosseous access in the obese patient: assessing the need for extended needle length. *Am. J. Emerg. Med.*, 2016, vol. 34, no. 9, pp. 1831-1834.
27. King D.R. Emergent cricothyroidotomy in the morbidly obese: a safe, no-visualization technique. *J. Trauma*, 2011, vol. 71, no. 6, pp. 1873-1874.
28. Knibbe C.A., Brill M.J., van Rongen A. et al. Drug disposition in obesity: toward evidence-based dosing. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2015, no. 55, pp. 149-167.
29. Kress J.P., Pohlman A.S., Alverdy J. et al. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO(2RESP)) at rest. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, vol. 160, no. 3, pp. 883-886.
30. Kumar T., Jha K., Sharan A. et al. A Study of the effect of obesity on QT-interval among adults. *J. Family Med. Prim. Care*, 2019, vol. 8, no. 5, pp. 1626-1629.
31. Langeron O., Birenbaum A., Le Sache F. et al. Airway management in obese patients. *Minerva Anesthesiol.*, 2014, vol. 80, no. 3, pp. 382-392.
32. Lee J., Oh J., Lim T.H. et al. Comparison of optimal point on the sternum for chest compression between obese and normal weight individuals with respect to body mass index, using computer tomography: A retrospective study. *Resuscitation*, 2015, no. 128, pp. 1-5.
33. Lee S.H., Kim D.H., Kang T.S. et al. The uniform chest compression depth of 50 mm or greater recommended by current guidelines is not appropriate for all adults. *Am. J. Emerg. Med.*, 2015, no. 33, pp. 1037-1041.
34. Lipman S., Cohen S., Einav S. et al. The society for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement on the management of cardiac arrest in pregnancy. *Anest. Analg.*, 2014, vol. 118, no. 5, pp. 1003-1016.
35. Makoto A., Hagiwara S., Oshimaet K. al. Obesity was associated with worse neurological outcome among Japanese patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Intens. Care Med.*, 2018, no. 44, pp. 665-666.
36. Michael J.H., Abernethy D.R., Greenblatt D.J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin. Pharmacokinet.*, 2010, vol. 49, no. 2, pp. 71-87.
37. Murphy C., Wong D.T. Airway management and oxygenation in obese patients. *Can. J. Anaesth.*, 2013, vol. 60, no. 9, pp. 929-945.
38. Norskov A.K. Preoperative airway assessment - experience gained from a multicenter cluster randomised trial and the Danish Anaesthesia Database. *Dan. Med. J.*, 2016, vol. 63, no. 5.
39. Ogunnaike B.O., Whitten C.W., Minhajuddin A. et al. Body mass index and outcomes of in-hospital ventricular tachycardia and ventricular fibrillation arrest. *Resuscitation*, 2016, no. 105, pp. 156-160.
40. Parker K., Manning S., Winters M.E. The crashing obese patient. *Western J. Emerg. Med.: Integrating Emergency Care with Population Health*, 2019, vol. 20, no. 2, pp. 323-330.
41. Perioperative management of the obese surgical patient 2015. Member of the Working Party: C.E. Nightingale, M.P. Margaron, E. Shearer et al. *Anaesthesia*, 2015, vol. 70, no. 7, pp. 859-876.
42. Peters U., Dixon A.E. The effect of obesity on lung function. *Expert. Rev. Respir. Med.*, 2018, vol. 12, no. 9, pp. 755-767.
43. Réminiac F., Jouan Y., Cazals X. et al. Risks associated with obese patient handling in emergency prehospital care. *Prehospital Emerg. Care*, 2014, vol. 18, no. 4, pp. 555-557.
44. Sebbane M., Claret P.G., Lefebvre S. et al. Predicting peripheral venous access difficulty in the emergency department using body mass index and a clinical evaluation of venous accessibility. *J. Emerg. Med.*, 2013, vol. 44, no. 2, pp. 299-305.
45. Secombe P., Sutherland R., Johnson R. Body mass index and thoracic subcutaneous adipose tissue depth: possible implications for adequacy of chest compressions. *BMC Res. Notes*, 2017, no. 10, pp. 575.
46. Shahreyar M., Dang G., Waqas B.M. et al. Outcomes of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in morbidly obese patients. *JACC Clin. Electrophysiol.*, 2017, vol. 3, no. 2, pp. 174-183.

47. Smita P., Gaurav A., Shobha R. Peripheral venous access in the obese patient // *Indian. J. Anaesth.* - 2015. - Vol. 59, № 10. - P. 692-693.
48. Tellson A., Qin H., Erwin K. et al. Efficacy of acute care health care providers in cardiopulmonary resuscitation compressions in normal and obese adult simulation manikins // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent).* - 2017. - Vol. 30, № 4. - P. 415-418.
49. Testori C., Sterz F., Losert H. et al. Cardiac arrest survivors with moderate elevated body mass index may have a better neurological outcome: a cohort study // *Resuscitation.* - 2011. - Vol. 82, № 7. - P. 869-873.
50. Yakushiji H., Goto T., Shirasaka W. et al. Associations of obesity with tracheal intubation success on first attempt and adverse events in the emergency department: An analysis of the multicenter prospective observational study in Japan // *PLoS One.* - 2018. - 19-13, № 4. - P. e0195938.
51. Zelinka M., Buić D., Zelinka I. Comparison of five different defibrillators using recommended energy protocols // *Resuscitation.* - 2007. - Vol. 74, № 3. - P. 500-507.
47. Smita P., Gaurav A., Shobha R. Peripheral venous access in the obese patient. *Indian. J. Anaesth.*, 2015, vol. 59, no. 10, pp. 692-693.
48. Tellson A., Qin H., Erwin K. et al. Efficacy of acute care health care providers in cardiopulmonary resuscitation compressions in normal and obese adult simulation manikins. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent)*, 2017, vol. 30, no. 4, pp. 415-418.
49. Testori C., Sterz F., Losert H. et al. Cardiac arrest survivors with moderate elevated body mass index may have a better neurological outcome: a cohort study. *Resuscitation*, 2011, vol. 82, no. 7, pp. 869-873.
50. Yakushiji H., Goto T., Shirasaka W. et al. Associations of obesity with tracheal intubation success on first attempt and adverse events in the emergency department: An analysis of the multicenter prospective observational study in Japan. *PLoS One*, 2018, 19-13, no. 4, pp. e0195938.
51. Zelinka M., Buić D., Zelinka I. Comparison of five different defibrillators using recommended energy protocols. *Resuscitation*, 2007, vol. 74, no. 3, pp. 500-507.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
194354, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Тел.: 8 (812) 338-71-66.

Боробов Юрий Михайлович

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: borobovyu@mail.ru (для корреспонденции)

Самсонова Анастасия Александровна

клинический ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: ali4fan1@gmail.com

Зарипова Зульфия

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: realzulya@mail.ru

Астахова Дарья Юрьевна

клинический ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: darya.astakhova.94@mail.ru

Лапушкин Михаил Николаевич

ФГБУН «Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе
Российской академии наук»,
кандидат физико-математических наук,
старший научный сотрудник.

194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 26.

Тел.: 8 (812) 292-71-14.

E-mail: lapushkin@ms.ioffe.ru

Соловьева Мария Олеговна

ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика
Георгия»,
кандидат медицинских наук,

руководитель центра комплексного лечения ожирения.
194354, Санкт-Петербург, Проспект Северный, д. 1.

Тел.: 8 (812) 511-96-00.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

*Pavlov First Saint Petersburg State
Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 194354
Phone: +7 (812) 338-71-66.*

Yury M. Borobov

*Candidate of Medical Sciences, Assistant of Anesthesiology
and Intensive Care Department.*

Email: borobovyu@mail.ru (for correspondence)

Anastasia A. Samsonova

*Resident of Anesthesiology
and Intensive Care Department.*

Email: ali4fan1@gmail.com

Zulfia Zaripova

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.*

Email: realzulya@mail.ru

Darya Yu. Astakhova

*Resident of Anesthesiology
and Intensive Care Department.*

Email: darya.astakhova.94@mail.ru

Mikhail N. Lapushkin

*The Ioffe Institute of the Russian Academy of Science,
Candidate of Physico-Mathematical Sciences,
Senior Researcher.*

26, Polytechnicheskaya St.,

St. Petersburg, 194021.

Phone: +7 (812) 292-71-14.

Email: lapushkin@ms.ioffe.ru

Maria O. Solovieva

*Saint George the Martyr Municipal Hospital,
Candidate of Medical Sciences,
Head of Center for Complex Treatment of Obesity.*

1, Severny Ave.,

St. Petersburg, 194354.

Phone: 8 (812) 511-96-00.



Целенаправленная поддержка гемодинамики при лапароскопических вмешательствах у пациентов с колоректальным раком

В. А. ПАНАФИДИНА, И. В. ШЛЫК

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Отношение к целенаправленной поддержке гемодинамики во время анестезии остается противоречивым, несмотря на большое число исследований и метаанализов в этой области, главным образом из-за сложности реализации в рутинной практике.

Цель: оценить эффективность модифицированного нами алгоритма целенаправленной поддержки гемодинамики у пациентов при лапароскопических вмешательствах по поводу колоректального рака, предполагающего использование неинвазивного мониторинга сердечного выброса.

Материалы и методы. Одноцентровое рандомизированное исследование; 75 пациентов включено в контрольную и 72 в группу целенаправленной терапии (ЦНТ). В контрольной группе поддержку гемодинамики осуществляли с ориентацией на целевые значения среднего артериального и интраабдоминального перфузионного давления. В группе ЦНТ также учитывали результаты тестов на чувствительность пациентов к инфузионной нагрузке. Эффективность тактики оценивали по частоте гемодинамических критических инцидентов, сдвигам кислотно-основного состояния и концентрации лактата в крови, объему инфузии, дозам вазопрессорных препаратов, частоте развития острого почечного повреждения и других осложнений.

Результаты. После индукции анестезии по результатам теста с поднятием ног 67,1% пациентов отнесены к категории респондеров, до наложения карбоксиперитонеума им дополнительно перелили 1 250 (1 000; 1 500) мл кристаллоидного раствора. Тест с инфузионной нагрузкой для уточнения причины гипотензии на основном этапе операции выполнен 47 пациентам группы ЦНТ, в 37% случаев способом коррекции выбрано усиление инфузионной терапии, в остальных – дополнение ее препаратами вазопрессорного или инотропного действия. Использование протокола ЦНТ привело к уменьшению суммарного объема инфузий и доз вазопрессорных препаратов. При контроле эффективности и безопасности ЦНТ выявлены снижение частоты развития критических инцидентов со стороны гемодинамики по ходу анестезии, стабильность кислотно-основного состояния, отсутствие нарастания признаков тканевой ишемии и увеличения частоты осложнений, в том числе острого почечного повреждения.

Выводы. Проведение тестов чувствительности к волеической нагрузке и использование неинвазивного контроля сердечного выброса позволяют в любой момент операции и анестезии целенаправленно корректировать программу обеспечения гемодинамической стабильности. Целенаправленная поддержка гемодинамики в интраоперационном периоде способствует дифференциации тактики по поддержанию системного и интраабдоминального перфузионного давления, позволяя снизить общий объем интраоперационной инфузионной нагрузки без увеличения риска развития гипоперфузии.

Ключевые слова: целенаправленная поддержка гемодинамики, неинвазивный мониторинг сердечного выброса, лапароскопия, колоректальный рак

Для цитирования: Панафидина В. А., Шлык И. В. Целенаправленная поддержка гемодинамики при лапароскопических вмешательствах у пациентов с колоректальным раком // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 29-36. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-29-36

Goal-directed hemodynamic therapy in patients with colorectal cancer undergoing laparoscopic surgery

V. A. PANAFIDINA, I. V. SHLYK

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. The conductance of goal-directed hemodynamic therapy is controversial due to the difficulty in its implementation in routine practice despite the significant number of studies and meta-analyses.

Objective. To estimate the efficacy of a modified algorithm of goal-directed hemodynamic management in patients with colorectal cancer who undergo laparoscopic surgery based on non-invasive monitoring of cardiac output.

Subjects and methods. A single-centered, randomized trial was conducted. The control group included 75 patients, while the goal-directed therapy (GDT) group included 72 patients. In the control group, hemodynamic management was based on mean arterial pressure and intraabdominal perfusion pressure. In addition, results of fluid responsiveness tests were considered in the GDT group. The suggested protocol efficacy was evaluated on the basis of frequency of critical incidents, shifts in acid-base balance and lactate concentration, infusion volume, vasopressor doses, the incidence of acute kidney injury, and other complications.

Results. After anesthesia induction and according to the results of a modified, passive leg raising test, 67.1% of patients were considered responders and received 1250 (1000; 1500) ml of balanced crystalloids before carboxyperitoneum. The infusion differentiation test of hypotension cause was performed in 47 patients of the GDT group, 37% were considered responders, and others received vasopressors and/or inotropes. The use of the GDT protocol led to a decrease in total infusion volume and vasopressor doses. A lower frequency of critical incidents was recorded when the GDT protocol was used. In the GDT group, there were no signs of ischemia and increased frequency of complications (including acute kidney injury).

Conclusions. Testing of fluid responsiveness and non-invasive cardiac output monitoring allows for the correction of hemodynamics during surgery. Goal-directed therapy in the intraoperative period allows different approaches to maintaining systemic and intraabdominal perfusion pressure, thus decreasing the total volume of infusion without increasing hypoperfusion risk.

Key words: goal-directed hemodynamic therapy, non-invasive monitoring of cardiac output, laparoscopy, colorectal cancer

For citations: Panafidina V.A., Shlyk I.V. Goal-directed hemodynamic therapy in patients with colorectal cancer undergoing laparoscopic surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 1, P. 29-36. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-29-36

Целенаправленная поддержка гемодинамики в интраоперационном периоде (целенаправленная терапия – ЦНТ) является одной из важных мер, способствующих снижению вероятности развития послеоперационных осложнений как в открытой, так и лапароскопической хирургии [6, 10, 12, 20]. Однако, несмотря на большое число исследований и метаанализов, ряд аспектов подобной тактики нельзя считать полностью отработанными и легко реализуемыми на практике.

Оценка реакции гемодинамики на стандартную волемическую нагрузку – один из тестов, применяемых не только для определения способности сердца адекватно отреагировать на возрастание преднагрузки, но и позволяющий разделить больных на так называемых респондеров и нереспондеров для облегчения решения тактических задач в ситуациях, сопровождающихся гемодинамической нестабильностью [7]. Положительный ответ на нагрузку жидкостью позволяет констатировать наличие гиповолемии, отрицательный – свидетельствует о преобладании сердечной или сосудистой недостаточности [4]. Однако многие протоколы, ориентированные на подобный подход, предполагают использование инвазивного мониторинга [6, 18], что значительно ограничивает возможность их рутинного применения. Неоднозначными являются и целевые показатели, которые рекомендуется использовать при реализации протоколов ЦНТ. Например, при лапароскопических вмешательствах ориентация исключительно на ударный объем [14] выглядит весьма сомнительной, поскольку при этом не принимается во внимание влияние повышенного внутрибрюшного давления (ВБД) на состояние спланхического кровотока и перфузию органов брюшной полости [18]. Недооценка этого обстоятельства может привести к ишемии кишки и увеличению числа осложнений, поэтому оно должно учитываться при травматичных и продолжительных вмешательствах, например на толстой кишке, у пациентов онкологического профиля.

В настоящее время, наряду с технологиями инвазивного мониторинга, есть возможность и неинвазивно, в том числе в динамике, оценивать изменения сердечного выброса. Есть сведения и о том, что для решения прикладных задач тест с водной нагрузкой может быть заменен кратковременным поднятием ног пациента [9]. Учитывая эти обстоятельства, мы разработали свой алгоритм ЦНТ, несколько модифицировав известные подходы, в том числе исходя из стремления упростить его реализацию на практике.

Данный алгоритм предусматривал: а) оценку изменений сердечного выброса в ответ на увеличение преднагрузки с помощью неинвазивной технологии мониторинга сердечного выброса, б) ориентацию на величину не только среднего артериального, но и внутрибрюшного перфузионного давления, в) применение тестов на чувствительность к волемической нагрузке в динамике. Это дало возможность не

только планировать, но и корректировать тактику гемодинамической поддержки на разных этапах операции и анестезии.

Цель исследования: оценить эффективность предложенного алгоритма целенаправленной поддержки гемодинамики у пациентов при лапароскопических вмешательствах по поводу колоректального рака, предполагающего использование неинвазивного контроля сердечного выброса.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование включено 160 пациентов. На его проведение получено одобрение этического комитета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Для реализации цели исследования сформировали две группы: 1-я группа – контрольная, в которой использовали рутинные подходы поддержки целевых параметров среднего артериального давления (САД), предусматривающие главным образом изменение объема проводимой инфузионно-трансфузионной и вазопрессорной терапии; 2-я группа – ЦНТ, в которой в ходе проведения общей анестезии использовали алгоритм целенаправленной поддержки гемодинамики.

Рандомизацию проводили в предоперационном периоде с помощью генератора случайных чисел. В каждую группу включено по 80 человек.

Критерии включения: возраст более 18 лет, стадия рака прямой или ободочной кишки Т2-3 М0, лапароскопический доступ для выполнения операции, продолжительность оперативного вмешательства более 120 мин.

Критерии исключения: интраоперационная конверсия доступа, интраоперационное обнаружение отдаленных метастазов, длительность операции менее 120 мин.

Схема включения пациентов в исследование представлена на рис. 1.

В ходе исследования из 1-й группы исключены 5 человек, из 2-й – 8. Итоговое число пациентов, включенных в анализ, составило в 1-й группе 75, во 2-й – 72.

Физический статус пациентов по ASA: 1-я группа (контрольная) – 19 пациентов ASA II, 56 – ASA III; 2-я группа (ЦНТ) – 22 и 50 соответственно.

В обеих группах пациентам проводили однотипную общую анестезию с использованием галогенсодержащего анестетика (десфлуран) в сочетании с эпидуральной анальгезией. Индукцию анестезии обеспечивали пропофолом (2 мг/кг), фентанилом (5–8 мкг/кг), миорелаксацию – рокурнием (0,6 мг/кг). После индукции устанавливали центральный венозный катетер через v. jugularis interna dextra. Поддержание анестезии: десфлуран (6–8 об. %, поток свежего газа 0,3 л/мин), фента-



Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование
Fig. 1. Enrollement of patients in the study

нил и рокуроний по потребности, ропивакаин эпидурально. Пункцию эпидурального пространства осуществляли перед операцией на уровне Th₉–Th₁₀, катетер заводили краниально на 4–5 см. Первоначальная доза – 5 мл 0,375%-ного раствора ропивакаина болюсно, поддерживающая – постоянная инфузия перфузором 0,2%-ного раствора ропивакаина со скоростью 4–10 мл/ч. Искусственную вентиляцию легких проводили в режиме PCV-VG с FiO₂ 40%. На протяжении всей анестезии поддерживали нормокапнию.

Интраоперационный мониторинг: ЭКГ, АД, SpO₂, показатели энтропии, нервно-мышечной проводимости, сердечный индекс (СИ) неинвазивным способом, основанный на анализе времени транзита пульсовой волны (esCCO, Nihon CODEN, Japan).

Кроме того, по ходу анестезии контролировали газовый состав и кислотно-основное состояние (КОС) венозной и артериальной крови, а также уровень гемоглобина и гематокрит. Кровь для анализа забирали из центрального венозного катетера сразу после завершения индукции до наложения карбоксиперитонеума (1), через 1 ч после наложения карбоксиперитонеума (2) и через 15–20 мин после окончания лапароскопического этапа операции (3).

ВБД измеряли с помощью инсуффлятора CO₂ и поддерживали его в пределах 12–15 мм рт. ст. За счет глубокого нервно-мышечного блока (TOF 0, PTC 0–2), обеспечиваемого болюсным введением рокурония, достигалась достаточно хорошая визуализация операционного поля.

Во время анестезии фиксировали число и длительность критических инцидентов. К ним отно-

сили: снижение систолического артериального давления (АД_{сис.}) более чем на 20% от исходного значения, снижение САД менее 65 мм рт. ст., а СИ менее 2,0 л/(мин · м²), снижение интраабдоминального перфузионного давления (ИаПД) менее 65 мм рт. ст. Расчет интраабдоминального перфузионного давления осуществляли по формуле: ИаПД = САД – ВБД.

Поддержание гемодинамики в 1-й группе (контрольной) осуществляли с учетом значений САД, а на этапе карбоксиперитонеума – интраабдоминального перфузионного давления, поддерживая их уровень более 65 мм рт. ст. увеличением темпа и объема инфузионно-трансфузионной терапии и/или введением вазопрессоров. Показанием для переливания эритроцитосодержащих сред считали снижение уровня гемоглобина крови ниже 80 г/л.

Поддержание гемодинамики во 2-й группе (ЦНТ) проводили с учетом результатов тестов на чувствительность к инфузионной нагрузке. Порядок их проведения и оценка результатов предполагали следующие действия.

1. После индукции анестезии (до наложения пневмоперитонеума) проводили оценку чувствительности к инфузионной нагрузке с использованием модифицированного теста с поднятием ног (положение Тренделенбурга). Если прирост сердечного выброса составлял более 20% от исходного, то пациента относили к категории респондеров. Это являлось основанием для увеличения темпа и объема проводимой ему инфузии. Отсутствие реакции принимали во внимание, относили пациента к категории нереспондеров, объем инфузионной терапии не увеличивали.

2. После наложения карбоксиперитонеума чувствительность к инфузионной нагрузке уточняли с помощью теста с малообъемной (150–200 мл) инфузией сбалансированного кристаллоидного раствора в течение 3–5 мин. При приросте СИ на 20% и более главным инструментом устранения гипотонии считали инфузионную терапию. Если прирост СИ составлял менее 20%, то чувствительность к инфузионной нагрузке расценивали как низкую. Достижение целевых значений САД и ИаПД (не менее 65 мм рт. ст.) в таких случаях обеспечивали добавлением к инфузионно-трансфузионной терапии вазопрессорной и/или инотропной поддержки. К введению препаратов с инотропным эффектом (адреналину) прибегали при снижении СИ менее 2,5 л/(мин · м²).

Для оценки эффективности тактики ЦНТ служили следующие критерии (в сравнении с контролем):

- 1) частота осложнений в послеоперационном периоде; их классифицировали по Clavien – Dindo [2];
- 2) наличие или отсутствие признаков ишемии/реперфузии по изменениям КОС, уровня лактата в крови, частоте острого почечного повреждения (ОПП). Для оценки функции почек контролировали диурез, а также концентрацию сывороточного креатинина (до операции и через

1 сут после нее). Диагностику ОПП осуществляли в соответствии с рекомендациями KDIGO [3].

Кроме того, учитывали и сравнивали объем и состав инфузионно-трансфузионной терапии, дозы вазопрессорных/инотропных препаратов.

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics v. 20.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова – Смирнова, для оценки равенства дисперсий применяли критерий Левена. Результаты для количественных данных, имевших нормальное распределение и равные дисперсии, представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); данные, имевшие ненормальное распределение или неравные дисперсии, представлены в виде медианы, 25-й и 75-й перцентилей. Данные из совокупностей с нормальным распределением и равными дисперсиями сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, а также при неравных дисперсиях проводили с применением критерия Манна – Уитни. Для повторных измерений производили коррекцию уровня значимости с помощью поправки Бонферрони. Для анализа категориальных переменных использовали таблицы сопряженности и χ^2 . Для выявления корреляций применяли корреляционный коэффициент Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Возраст их колебался от 49 до 88 лет ($71,9 \pm 8,7$ года в 1-й и $72,3 \pm 8,4$ года во 2-й группе). В обеих группах преобладали лица мужского пола. Пациенты, рандомизированные в разные исследовательские группы, были сопоставимы по демографическим данным, тяжести сопутствующей патологии, риску анестезии, а также характеру выполненных операций.

Основной вариант оперативных вмешательств в обеих группах (более чем в 45% случаев) – правосто-

ронная гемиколэктомия. В 1-й группе ее выполнили в 34 (45,3%), во 2-й группе – в 33 (45,2%) случаях. Передняя резекция прямой кишки произведена у 21 (28%) пациента 1-й группы и у 16 (21,9%) – 2-й. У 11 (14,6%) человек 1-й группы и 8 (10,9%) – 2-й выполнена левосторонняя гемиколэктомия, а резекция сигмовидной кишки – у 9 (12%) и 16 (21,9%) соответственно.

Продолжительность операций в 1-й группе составила 216 ± 34 мин, во 2-й – 210 ± 40 мин ($p = 0,66$), а продолжительность этапа карбоксиперитонеума 192 ± 30 и 192 ± 42 мин соответственно ($p = 0,92$). По этим показателям группы также были сопоставимы.

Оценка тестов на чувствительность к волемической нагрузке

1. Тест с поднятием ножного конца операционного стола. Выполнен всем пациентам группы ЦНТ. По результатам теста 49 (67,1%) пациентов были расценены как респондеры. В период до наложения карбоксиперитонеума таким пациентам перелили 1 250 (1 000; 1 500) мл сбалансированного кристаллоидного раствора.

2. Тест с инфузионной нагрузкой. Выполнен во время анестезии у 46 пациентов 2-й группы (ЦНТ), у которых после наложения карбоксиперитонеума развилась гипотония. По результатам теста у 17 (37%) пациентов отмечен прирост СИ более чем на 20%. На лапароскопическом этапе операции таким пациентам дополнительно перелито 750 (500; 1 000) мл сбалансированного кристаллоидного раствора. У 26 пациентов с целью коррекции гипотонии был добавлен норадреналин в дозировке 0,02–0,12 мкг/кг в 1 мин. У 3 больных, у которых после теста с инфузионной нагрузкой зарегистрировано снижение СИ менее 2,5 л/(мин · м²), была начата инотропная поддержка адреналином в дозе 0,02–0,04 мкг/кг в 1 мин.

Таким образом, использование неинвазивного контроля сердечного выброса при проведении тестов с волемической нагрузкой позволяло в любой момент операции и анестезии дифференцировать пациентов на респондеров и нереспондеров и корригировать программу инфузионной терапии.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Main characteristics of the patients enrolled in the study

Показатели	1-я группа (контрольная)	2-я группа (ЦНТ)
Средний возраст, лет (Mean $\pm$ SD)	71,9 $\pm$ 8,7	72,3 $\pm$ 8,4
Пол, м/ж	44/31	48/24
Сопутствующая патология (абсолютное значение/% от числа пациентов в группе):		
- сахарный диабет 2-го типа	14/18,6%	19/26%
- гипертоническая болезнь II ст.	14/18,6%	18/24,6%
- гипертоническая болезнь III ст.	52/69,3%	46/63%
- ожирение 2–3-й ст.	18/24%	16/21,9%
- хроническая болезнь почек III–V ст.	16/21,3%	11/15%
Оценка по ASA	II, n = 19 III, n = 56	II, n = 22 III, n = 50

Оценка безопасности и эффективности алгоритма целенаправленной гемодинамической поддержки

1. Гемодинамическая стабильность и частота критических инцидентов

Анализ полученных данных продемонстрировал более стабильные показатели гемодинамики в интраоперационном периоде у пациентов, включенных во 2-ю группу (ЦНТ). На этапе наложения карбоксиперитонеума у них удавалось поддерживать больший СИ по сравнению с пациентами 1-й группы (контрольной) (3,19 (2,75; 3,75) против 2,65 (2,0; 3,47) л/(мин · м²), $p = 0,002$). Общее число критических инцидентов у них также было значимо ниже, чем в 1-й группе: у 3 пациентов 1-й группы не зафиксировано ни одного эпизода, у подавляющей части пациентов отмечено до 2 эпизодов критических инцидентов (43 пациента). У 22 пациентов 2-й группы (ЦНТ) критические инциденты вообще не развивались, у 42 – отмечено до 2 критических инцидентов. Общее количество критических инцидентов при сравнении двух групп: 2 (1; 3) против 1 (0; 2), $p < 0,001$, суммарная длительность эпизодов гипотензии в группе ЦНТ также была значимо меньше.

Объем инфузионно-трансфузионной терапии, характер вазопрессорной и инотропной поддержки представлены в табл. 2.

Общий объем инфузии оказался значимо меньшим у пациентов группы ЦНТ: 2 750 (2 375; 3 000) мл против 3 500 (3 000; 4 000) мл в контрольной группе ($p < 0,001$). В то же время средний объем введенной жидкости до наложения карбоксиперитонеума у них был значимо большим. Полагаем, что раннее выявление респондеров позволяло своевременно компенсировать скрытую гиповолемию, смягчало реакцию на обусловленное различными факторами анестезии и лапароскопической технологии снижение венозного возврата и требовало меньших усилий для поддержания целевых пока-

зателей гемодинамики. Более низкие совокупные дозы норадреналина, израсходованные в процессе анестезии у пациентов 2-й группы, подтверждали это предположение.

2. Оценка степени ишемии/реперфузии

В группе ЦНТ концентрация лактата в крови через 1 ч после начала операции и в конце ее была значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в контрольной группе (рис. 2).

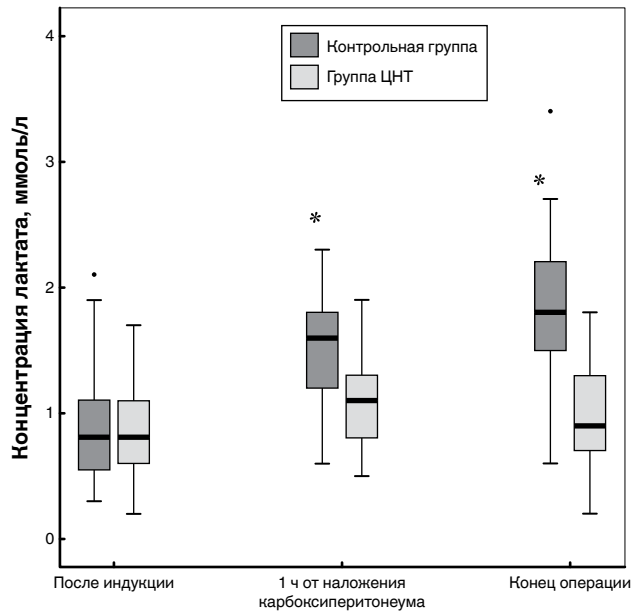


Рис. 2. Динамика концентрации лактата в периоперационном периоде; * – различия значимы, критерий Манна – Уитни

Fig. 2. Changes in lactate concentration in the peri-operative period; * – the differences are significant, Mann-Whitney test

Признаки ОПП как индикатора возможного ишемического (реперфузионного) воздействия в раннем послеоперационном периоде у пациентов обеих групп

Таблица 2. Сравнительная оценка инфузионно-трансфузионной и вазопрессорной терапии в исследовательских группах

Table 2. Comparative evaluation of infusion, transfusion and vasopressor therapy in the study groups

Показатели	1-я группа (контрольная)	2-я группа (ЦНТ)	p
Общий средний объем инфузионно-трансфузионной терапии (мл), в том числе:	3 500 (3 000; 4 000)	2 500 (2 250; 3 000)	< 0,001
- коллоидов	500 (0; 1 000)	0 (0; 500)	0,004
- кристаллоидов	3 000 (2 500; 3 000)	2 250 (2 000; 2 500)	< 0,001
Средний объем инфузии до наложения карбоксиперитонеума, мл	700 (900; 1 250)	1 000 (750; 1 500)	0,015
Число пациентов, которым проводили гемотрансфузию	10 (13,3%)	10 (13,6%)	0,949
Средний объем эритроцитсодержащих сред	232 (222; 293)	231 (250; 446)	0,315
Максимальная доза норадреналина (в ходе операции), мкг/кг в 1 мин			
- во время лапароскопии	0,04 (0,03; 0,08)	0 (0; 0,04)	< 0,001
- после лапароскопии	0,02 (0; 0,04)	0 (0; 0,04)	0,06
Кумулятивная доза норадреналина, мкг/кг	9,1 (5,4; 16)	0 (0; 7,63)	< 0,001
Концентрация гемоглобина до индукции, г/л	111 (103; 121)	114 (107; 122)	0,633
Концентрация гемоглобина во время лапароскопии, г/л	103 (97; 113)	110 (103; 118)	0,036
Концентрация гемоглобина после лапароскопии, г/л	99 (94; 109)	107 (100; 115)	0,003

отсутствовали. В 1-й группе исходная средняя концентрация креатинина составила 75 (61; 99) мкмоль/л, а во 2-й – 76 (66; 92) мкмоль/л. После операции (1-е сут) ее повышение в обеих группах было несущественным: 79 (63; 107) мкмоль/л в 1-й и 82 (68; 97) мкмоль/л во 2-й ($p = 1,0$). Математический поиск зависимости между повышением уровня креатинина и некоторыми факторами агрессии результатов не дал: значимая корреляция между приростом сывороточного креатинина и уровнем ВБД ($k = -0,118$, $p = 0,154$), уровнем ИаПД (0,090, $p = 0,275$), длительностью эпизодов интраоперационной гипотензии ($-0,121$, $p = 0,143$), объемом инфузионной нагрузки (0,071, $p = 0,391$) не выявлена.

3. Анализ осложнений

Осложненное течение послеоперационного периода (осложнения III–V степени по Clavien – Dindo) наблюдалось у 10 человек контрольной группы и у 4 группы ЦНТ ($\chi^2 2,226$, $p = 0,103$). Среди них преобладали: нагноение послеоперационной раны (3 случая в контрольной группе и 2 случая в группе ЦНТ), развитие острых язв тонкой кишки (3 случая в контрольной группе и 1 случай в группе ЦНТ), формирование тазового абсцесса (2 случая в контрольной группе и 1 в группе ЦНТ). У 1 пациента контрольной группы в отдаленном послеоперационном периоде развился инфаркт миокарда, а еще у 1 – гнойно-некротический целлюлофасцит, осложнившийся септическим шоком. В 1-й группе умер 1 человек, во 2-й умерших нет. Анализ каждого случая осложненного течения не дал оснований прямо связывать их развитие с тактикой гемодинамической поддержки.

Обсуждение

Целенаправленная инфузионная терапия – важный элемент рекомендаций протокола ускоренного восстановления после хирургических вмешательств у пациентов с колоректальным раком [8]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что целенаправленное управление гемодинамикой может способствовать уменьшению риска развития инфекционных осложнений, аритмий, ОПП [7], особенно у пациентов высокого риска [10]. Однако эту позицию разделяют не все исследователи. В частности, J. Ripollés-Melchor et al. не удалось зафиксировать преимуществ такой тактики при использовании ее у пациентов группы низкого и среднего риска [15].

Пациенты с новообразованиями толстой и прямой кишки, как правило, относятся к категории лиц пожилого и старческого возраста. Подавляющее большинство из них имеет коморбидную патологию. Проведение им ЦНТ может значимо повлиять на исходы, прежде всего за счет снижения частоты развития гемодинамических критических инцидентов во время анестезии. Установлено, что их частота при операциях по поводу онкологических заболеваний органов брюшной полости у пациентов пожилого возраста составляет 17,48%, а стар-

ческого – 25,87% [1]. У таких пациентов развитие двух и более эпизодов снижения АД_{сист.} более чем на 20% сопровождается значимым повышением риска послеоперационных осложнений [5]. В нашем исследовании при использовании протокола ЦНТ число критических инцидентов оказалось меньше, чем в контрольной группе. Это, однако, не сопровождалось значимым снижением числа осложнений, что, вероятно, может быть связано с относительно небольшим объемом выборки, а также с тем, что около трети пациентов в каждой группе относились ко II группе риска по ASA.

Частота развития ОПП в послеоперационном периоде колеблется, по данным литературы, от 3,8% [11] до 35,9% [19]. Среди причин фигурируют длительность лапароскопического этапа операции более 210 мин [16], высокий уровень внутрибрюшного давления [17], сахарный диабет, послеоперационный парез кишечника [11]. Не исключается негативное влияние недостаточной по объему инфузионной терапии, особенно если это сочетается с использованием вазопрессорных препаратов. В нашем исследовании негативного влияния протокола ЦНТ на функцию почек не выявлено, значимой разницы в приросте концентрации креатинина в послеоперационном периоде не отмечено.

Полагаем, что определенную роль в этом играл контроль абдоминального перфузионного давления с поддержанием его на довольно высоком уровне (не ниже 65 мм рт. ст.). В сочетании с корректно проводимой целенаправленной инфузионной и вазопрессорной терапией это способствовало сохранению адекватного спланхического кровотока, предохраняло органы брюшной полости от ишемии и не приводило к реперфузионным повреждениям после устранения карбоксиперитонеума. Подтверждением этому явилось отсутствие значимого нарастания концентрации лактата в крови как через 1 ч после возникновения карбоксиперитонеума, так и после окончания операции.

При вмешательствах по поводу колоректального рака для хирургов чрезвычайно важна хорошая визуализация операционного поля, поэтому уровень давления в брюшной полости в 14–15 мм рт. ст., а то и больше не является редкостью. Такие цифры нельзя считать низкими [13], они вполне могут иметь негативные последствия для гемодинамики. Чтобы предотвратить чрезмерное повышение давления, мы старались добиваться глубокого нервно-мышечного блока. Эта позиция обычно не находит отражения в протоколах ЦНТ, но она чрезвычайно важна. За счет миорелаксации нам удавалось обеспечивать расслабление брюшной стенки и сохранять хорошую визуализацию операционного поля, избегая чрезмерного снижения абдоминального перфузионного давления. В тех случаях, когда внутрибрюшное давление вынужденно повышалось выше контрольных значений, мы прибегали к целенаправленному воздействию на гемодинамику, повышая САД усилением инфузии или добавлением вазопрессоров,

чтобы обеспечить целевые значения ИаПД выше 65 мм рт. ст.

Сопоставление объема и состава использованных в обеих группах инфузионно-трансфузионных сред показало, что переход на протокол ЦНТ не сопровождался увеличением их расходования, хотя некоторые данные литературы [6] свидетельствуют об обратном. Наоборот, нами выявлено даже некоторое сокращение объема инфузий, что, скорее всего, связано не со спецификой операций (группы сопоставимы), а с более рациональным использованием имеющихся ресурсов и упреждающей тактикой волевической терапии, основанной на оценке гемодинамического статуса больного. Важно, что в итоге мы не столкнулись и со злоупотреблением в отношении использования вазопрессоров (суммарная доза норадrenalина во 2-й группе оказалась меньше, чем в 1-й), а также препаратов инотропного действия.

Таким образом, результаты исследования показали, что индивидуализация подходов в проведении интраоперационной инфузионной терапии и вазопрессорной/инотропной поддержки, основанная на

оценке результатов тестов чувствительности к инфузионной нагрузке, способствовала дифференциации тактики по поддержанию интраабдоминального перфузионного давления во время лапароскопических операций и позволила снизить общий объем интраоперационной инфузионной нагрузки без потери качества анестезии.

Выводы

1. Проведение тестов чувствительности к волевической нагрузке и использование неинвазивного мониторинга сердечного выброса позволяют в любой момент операции и анестезии целенаправленно корректировать программу обеспечения гемодинамической стабильности.

2. Целенаправленная поддержка гемодинамики в интраоперационном периоде способствует дифференциации тактики по поддержанию системного и интраабдоминального перфузионного давления, позволяя снизить общий объем интраоперационной инфузионной нагрузки без увеличения риска развития гипоперфузии.

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. Вейлер Р. В., Дашевский С. П., Мусаева Т. С. и др. Влияние функционального состояния пациентов пожилого и старческого возраста на частоту интраоперационных критических инцидентов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 15–23.
2. Лихванцев В. В. и др. Стандартизация осложнений и исходов оперативного лечения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 53–66.
3. Соколов Д. В., Полушин Ю. С. Острое почечное повреждение в периоперационном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 46–54.
4. Шанин Ю. Н., Волков Ю. Н., Костюченко А. Л. и др. Послеоперационная интенсивная терапия. – Л.: Медицина, 1978. – 224 с.
5. Шлык И. В., Захаренко А. А., Панафидина В. А. и др. Влияние интраоперационной внутрибрюшной гипертензии на течение послеоперационного периода у пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 6.
6. Calvo-Vecino J. M. et al. Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low-moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial) // *Brit. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 120, № 4. – P. 734–744.
7. Chong M. A. et al. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Anaesthesiol. (EJA)*. – 2018. – Vol. 35, № 7. – P. 469–483.
8. Gustafsson U. O. et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations: 2018 // *World J. surgery*. – 2019. – Vol. 43, № 3. – P. 659–695.
9. Jacquet-Lagrèze M. et al. Capillary refill time variation induced by passive leg raising predicts capillary refill time response to volume expansion // *Crit. Care*. – 2019. – Vol. 23, № 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2560-0>.
10. Jin J. et al. Clinical and economic impact of goal-directed fluid therapy during elective gastrointestinal surgery // *Perioperative Med.* – 2018. – Vol. 7, № 1. [10.1186/s13741-018-0102-y](https://doi.org/10.1186/s13741-018-0102-y).
11. Lim S. Y. et al. Predictive factors of acute kidney injury in patients undergoing rectal surgery // *Kidney Res. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 35, № 3. – P. 160–164.

REFERENCES

1. Veyler R.V., Dashevskiy S.P., Musaeva T.S. et al. The impact of the functional state of elderly and senile patients on the frequency of intraoperative critical incidents. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 15-23. (In Russ.)
2. Likhvantsev V.V. et al. Standardization of complications and outcomes of surgery treatment. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 4, pp. 53-66. (In Russ.)
3. Sokolov D.V., Polushin Yu.S. Acute renal injury in the peri-operative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 46-54. (In Russ.)
4. Shanin Yu.N., Volkov Yu.N., Kostyuchenko A.L. et al. *Posleoperatsionnaya intensivnaya terapiya*. [Post-operative intensive care]. Leningrad, Meditsina Publ., 1978, 224 p.
5. Shlyk I.V., Zakharenko A.A., Panafidina V.A. et al. Impact of intra-operative intra-abdominal hypertension on the course of post-operative period in the patients undergoing surgery due to colorectal cancer. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, vol. 14, no. 6. (In Russ.)
6. Calvo-Vecino J.M. et al. Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low-moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial). *Brit. J. Anaesth.*, 2018, vol. 120, no. 4, pp. 734-744.
7. Chong M.A. et al. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Anaesthesiol.*, (EJA), 2018, vol. 35, no. 7, pp. 469-483.
8. Gustafsson U.O. et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations: 2018. *World J. Surgery*, 2019, vol. 43, no. 3, pp. 659-695.
9. Jacquet-Lagrèze M. et al. Capillary refill time variation induced by passive leg raising predicts capillary refill time response to volume expansion. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2560-0>.
10. Jin J. et al. Clinical and economic impact of goal-directed fluid therapy during elective gastrointestinal surgery. *Perioperative Med.*, 2018, vol. 7, no. 1, [10.1186/s13741-018-0102-y](https://doi.org/10.1186/s13741-018-0102-y).
11. Lim S.Y. et al. Predictive factors of acute kidney injury in patients undergoing rectal surgery. *Kidney Res. Clin. Pract.*, 2016, vol. 35, no. 3, pp. 160-164.

12. Muñoz J.L. et al. Goal-directed fluid therapy on laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients // *Obesity Surgery*. – 2016. – Vol. 26, № 11. – P. 2648–2653.
13. Özdemir-van Brunschot D. M. D. et al. What is the evidence for the use of low-pressure pneumoperitoneum? A systematic review // *Surgical Endoscopy*. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 2049–2065.
14. Resalt-Pereira M. et al. Goal-directed fluid therapy on laparoscopic colorectal surgery within enhanced recovery after surgery program // *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*. – 2019. – Vol. 66, № 5. – P. 259–266.
15. Ripollés-Melchor J. et al. Goal directed hemodynamic therapy based in esophageal Doppler flow parameters: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis // *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*. – 2016. – Vol. 63, № 7. – P. 384–405.
16. Sharma S. K. et al. Acute changes in renal function after laparoscopic gastric surgery for morbid obesity // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2006. – Vol. 2, № 3. – P. 389–392.
17. Shuto K. et al. Hemodynamic and arterial blood gas changes during carbon dioxide and helium pneumoperitoneum in pigs // *Surgical Endoscopy*. – 1995. – Vol. 9, № 11. – P. 1173–1178.
18. Srinivasa S. et al. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy // *British journal of surgery*. – 2013. – Vol. 100, № 1. – P. 66–74.
19. Srisawat N. et al. The role of intraoperative parameters on predicting laparoscopic abdominal surgery associated acute kidney injury // *BMC nephrology*. – 2018. – Vol. 19, № 1. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1081-4>.
20. Szturz P. S. et al. Maintenance of cardiac index within normal range is associated with mortality reduction in patients undergoing major urological surgery // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 123.
12. Muñoz J.L. et al. Goal-directed fluid therapy on laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients. *Obesity Surgery*, 2016, vol. 26, no. 11, pp. 2648–2653.
13. Özdemir-van Brunschot D.M.D. et al. What is the evidence for the use of low-pressure pneumoperitoneum? A systematic review. *Surgical Endoscopy*, 2016, vol. 30, no. 5, pp. 2049–2065.
14. Resalt-Pereira M. et al. Goal-directed fluid therapy on laparoscopic colorectal surgery within enhanced recovery after surgery program. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 2019, vol. 66, no. 5, pp. 259–266.
15. Ripollés-Melchor J. et al. Goal directed hemodynamic therapy based in esophageal Doppler flow parameters: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 2016, vol. 63, no. 7, pp. 384–405.
16. Sharma S.K. et al. Acute changes in renal function after laparoscopic gastric surgery for morbid obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2006, vol. 2, no. 3, pp. 389–392.
17. Shuto K. et al. Hemodynamic and arterial blood gas changes during carbon dioxide and helium pneumoperitoneum in pigs. *Surgical Endoscopy*, 1995, vol. 9, no. 11, pp. 1173–1178.
18. Srinivasa S. et al. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy. *British Journal of Surgery*, 2013, vol. 100, no. 1, pp. 66–74.
19. Srisawat N. et al. The role of intraoperative parameters on predicting laparoscopic abdominal surgery associated acute kidney injury. *BMC Nephrology*, 2018, vol. 19, no. 1. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1081-4>.
20. Szturz P.S. et al. Maintenance of cardiac index within normal range is associated with mortality reduction in patients undergoing major urological surgery. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, no. 1, pp. 123.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Панафидина Валерия Александровна

аспирант кафедры
анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: lerapanafidina@rambler.ru (для корреспонденции)

Шлык Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии, заместитель
руководителя научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии, заместитель главного врача
университетской клиники по анестезиологии и
реаниматологии.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6/8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022

Valeria A. Panafidina

Post Graduate Student of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Email: lerapanafidina@rambler.ru (for correspondence)

Irina V. Shlyk

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Deputy Head of Anesthesiology and Intensive Care Research
Clinical Center,
Deputy Chief Doctor of University Clinic
in Anesthesiology and Intensive Care.

Email: irina_shlyk@mail.ru



Анестезиологическое обеспечение циркулярной резекции трахеи без ее интубации

М. Г. КОВАЛЕВ, А. Л. АКОПОВ, Ю. С. ПОЛУШИН, А. Н. ГЕРОЕВА, В. О. КРИВОВ, А. В. ГЕРАСИН, Н. В. КАЗАКОВ, А. А. ИЛЬИН

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время имеется отчетливая тенденция к увеличению числа пациентов с постинтубационным, посттрахеостомическим рубцовым стенозом трахеи, что обуславливает необходимость совершенствовать не только хирургические, но и анестезиологические подходы при их устранении.

Цель: проанализировать особенности анестезии без интубации трахеи при циркулярной резекции трахеи при ее стенозах в шейном отделе.

Материалы и методы. Проанализировано 12 случаев циркулярной резекции шейного отдела трахеи в связи с ее стенозом. Степень анестезиологического риска: 11 больных – ASA 3, 1 – ASA 4. Длительность существования стеноза трахеи до ее резекции – 14 ± 6 мес. (Me 4; Min 1; Max 67), протяженность резецированного участка трахеи – 27 ± 3 мм (Me 25; Min 15; Max 40), продолжительность операций – 159 ± 9 мин (Me = 160, Min = 65, Max = 240). Тактика анестезии предполагала замену интубации трахеи установкой надгортанного воздуховода I-Gel с проведением через него катетера для струйной высокочастотной вентиляции легких (ВЧ ИВЛ). Важными составляющими подхода являлись стентирование зоны стеноза (при необходимости) вместо ее бужирования перед операцией, а также обязательное использование седации (дексмедетомидин) при выполнении инвазивных процедур непосредственно перед операцией, а также в течение 12 ч после нее.

Результаты. Успешная реализация подхода возможна при минимальном диаметре стеноза трахеи 7 мм (из расчета возможности проведения сквозь этот просвет как катетера для ВЧ ИВЛ, так и тонкого бронхоскопа для контроля стояния кончика катетера). Предварительное стентирование трахеи металлическими стентами выполнено 5 пациентам. Через просвет I-Gel было достаточно легко манипулировать гибким эндоскопом, заводить проводник для катетера для струйной вентиляции, а затем и сам катетер. Применение ВЧ ИВЛ позволяло обеспечить адекватный газообмен на всех этапах операции. Седация дексмедетомидином уменьшала чувство дискомфорта после операции из-за фиксации головы больного швами в «кивательном» положении и уменьшала вероятность натяжения анастомоза. Менять тактику анестезии не потребовалось ни в одном из 12 случаев. Использованный подход обеспечил более благоприятные условия для оперирования по сравнению с классическим подходом, предполагающим использование эндотрахеальной трубки. Во всех случаях анастомоз заживал первичным натяжением, без осложнений.

Вывод. Использование современных надгортанных воздуховодов, дексмедетомидина и стентирования суженного участка трахеи позволяет обойтись без интубации трахеи при ее циркулярной резекции и расширяет возможности анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств на трахее.

Ключевые слова: стеноз трахеи, стент трахеи, циркулярная резекция трахеи, эндотрахеальная интубационная трубка, надгортанный воздуховод, струйная высокочастотная вентиляция легких, дексмедетомидин

Для цитирования: Ковалев М. Г., Акопов А. Л., Полушин Ю. С., Героева А. Н., Кривов В. О., Герасин А. В., Казаков Н. В., Ильин А. А. Анестезиологическое обеспечение циркулярной резекции трахеи без ее интубации // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 37-45. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-37-45

Anesthesia for resection of the trachea without its intubation

M. G. KOVALEV, A. L. AKOPOV, YU. S. POLUSHIN, A. N. GEROEVA, V. O. KRIVOV, A. V. GERASIN, N. V. KAZAKOV, A. A. ILYIN

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. Currently, there is a tendency for a number of post-intubation patients to develop post-tracheostomic cicatricial stenosis of the trachea. This dictates a need for the improvement of surgical and anaesthesiologic approaches to intubation management.

Objective: Analysis of the specific parameters of anesthesia for cervical tracheal resection in patients with stenosis of the trachea without its intubation.

Subjects and methods. We analyzed 12 cases of circular resection of the trachea due to benign stenosis. The degree of anesthetic risk was as follows: 11 patients – ASA 3, 1 patient – ASA 4. Tracheal stenosis persisted for 14 ± 6 months before it was resected (Me 4, Min 1, Max 67). The length of the resected part of the trachea was 27 ± 3 mm (Me 25, Min 15, Max 40), duration of surgery – 159 ± 9 min (Me 160, Min 65, Max 240). The anesthesia strategy included the insertion of the I-Gel supraglottic airway device with a jet ventilation catheter put through the I-Gel. Temporary stenting of the stenosis zone of the trachea before surgery (if necessary) instead of bougienate was an important component of the anesthesia strategy. Mandatory use of sedation (dexmedetomidine) is suggested before and within 12 hours after surgery.

Results. This strategy can be successfully implemented if the minimum diameter of the tracheal stenosis exceeds 7 mm (the jet ventilation catheter is necessary to be applied through this lumen and a fine bronchoscope used to monitor the state of the catheter tip). Preliminary stenting with metal stents was performed in 5 patients. The I-Gel lumen was wide enough to manipulate a flexible endoscope, a catheter guide was inserted for jet ventilation, and then the catheter itself was placed. The use of high-frequency ventilation mask it advisable to ensure adequate gas exchange at all stages of the surgery. Sedation with dexmedetomidine reduced the patient's discomfort after the surgery due to the fixation of the patient's head with stitches in a "nodding" position, which reduced anastomosis tension. In all 12 patients, this anesthesia strategy was successful and provided a more favorable environment for surgeons compared to the classical approach with the use of an endotracheal tube. In all patients, anastomosis healed by primary tension with no complications.

Conclusion. The use of a supraglottic airway device, dexmedetomidine, and temporary stenting of the stenotic part of the trachea allow the surgeon to avoid tracheal intubation during circular resection and expand the range of anesthesiologic tools during tracheal surgery.

Key words: tracheal stenosis, tracheal stent, circular resection of the trachea, endotracheal tube, epiglottis, high-frequency jet lung ventilation, dexmedetomidine

For citations: Kovalev M. G., Akopov A. L., Polushin Yu. S., Geroeva A. N., Krivov V. O., Gerasin A. V., Kazakov N. V., Ilyin A. A. Anesthesia for resection of the trachea without its intubation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 1, P. 37-45. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-37-45

В настоящее время имеется отчетливая тенденция к увеличению числа пациентов с постинтубационным, посттрахеостомическим (постреанимационным) рубцовым стенозом трахеи [4]. Лучшим методом его радикального лечения считается циркулярная резекция стенозированного сегмента с формированием трахеотрахеального или ларинготрахеального анастомоза [9]. Во время такой операции обычно используют общую тотальную внутривенную анестезию (TIVA) препаратами, не вызывающими постнаркотическую депрессию дыхания и ажитацию [8]. Может быть использована методика общей анестезии по альгернирующему типу, когда на этапе, предполагающем герметичность дыхательного контура, используется ингаляционный анестетик, а при разгерметизации контура – внутривенный [2]. Циркулярная резекция трахеи считается относительно безопасной, если протяженность резекции не превышает 50% длины всей трахеи, которая в среднем составляет от 9 до 12 см. При необходимости резекции трахеи большей протяженности существенно возрастает риск несостоятельности анастомоза, развития рестеноза, поэтому многие хирурги считают такие резекции нецелесообразными.

Особое внимание в процессе операции уделяется обеспечению адекватного газообмена в легких [11], поскольку герметичность дыхательных путей в процессе операции нарушается [7, 13]. Подход, предусматривающий использование интубации трахеи эндотрахеальной трубкой, нельзя считать идеальным в силу целого ряда причин, в том числе из-за необходимости грубого проталкивания эндотрахеальной трубки через зону стеноза, что неизбежно приводит к дополнительной травматизации стенки трахеи в зоне будущего анастомоза. Нередко перед интубацией трахеи для ее осуществления приходится выполнять бужирование зоны стеноза ригидными инструментами, что также способствует дополнительной травматизации, развитию кровотечения, надрывам здоровых участков слизистой. В ряде случаев, особенно при высоких стенозах, корректная установка эндотрахеальной трубки достаточно сложна. Раздутая манжета эндотрахеальной трубки, оказывая давление на стенку трахеи, негативно влияет на кровоснабжение слизистой, что в последующем также может отразиться на заживлении анастомоза. Через установленную эндотрахеальную трубку несложно вводить в дистальные отделы трахеи и бронхи различные инструменты, однако размер этих инструментов ограничен внутренним диаметром интубационной трубки, который при стенозировании не может быть большим. При наличии эндотрахеальной трубки в трахее невозможно осуществлять эндоскопический контроль состояния голосовых складок.

В ПСПБГМУ им. И. П. Павлова уже более 30 лет выполняют различные реконструктивные вмешательства на трахее и крупных бронхах. Начиная с 2016 г. в практику внедрена технология цирку-

лярной резекции шейного отдела трахеи в верхней трети без ее интубации.

Цель работы: проанализировать особенности анестезии без интубации трахеи при циркулярной резекции трахеи при ее стенозах в шейном отделе.

Материал и методы

В течение 2016–2019 гг. в НИИ хирургии и неотложной медицины университета резекция шейного отдела трахеи в верхней трети без ее интубации выполнена у 12 больных в возрасте от 28 до 76 лет (Me = 47). Женщин среди них было 4, мужчин – 8. Физический статус (по ASA): 11 больных были отнесены к ASA III, 1 – к ASA IV. У 1 больного имелся посттравматический ложный сустав нижней челюсти, явившийся признаком трудного дыхательного пути.

Причины, приведшие к развитию стеноза трахеи, и его проявления представлены в табл. 1 и 2. Трахеостому в анамнезе накладывали 10 пациентам; длительное использование интубации трахеи имело место у 1 больного. Продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у этих пациентов составляла 20 ± 5 сут (Me 15; Min 9; Max 60). В одном случае после удаления трахеостомической канюли потребовалось продолжительное (24 мес.) эндопротезирование стентом Монтгомери. Длительность существования стеноза трахеи до ее резекции составила 14 ± 6 мес. (Me 4; Min 1; Max 67), протяженность резецированного участка трахеи – 27 ± 3 мм (Me 25; Min 15; Max 40).

Все больные имели те или иные сопутствующие заболевания (от 1 до 13). Наиболее часто у них выявляли гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, гастроэзофагальнорефлюксную болезнь, эндокринопатию (заболевания щитовидной и паращитовидных желез, опухоль надпочечника,

Таблица 1. Причины, приведшие к развитию стеноза трахей

Table 1. Causes resulting in tracheal stenosis

Анамнестическая причина	Количество случаев
Развитие стеноза в связи с ИВЛ при острой дыхательной недостаточности, осложнившей течение основной патологии:	9
- острого инфаркта миокарда	1
- хронической обструктивной болезни легких	1
- сочетанной травмы вследствие автоаварии	4
- тупой травмы живота	1
- острого деструктивного панкреатита	1
- уросепсиса	1
Развитие стеноза вне связи с ИВЛ:	3
- последствие лечения папилломатоза трахеи	1
- состояние после тиреоидэктомии, осложнившейся парезом голосовых связок	2
Всего	12

Таблица 2. Проявления стеноза у обследованных пациентов

Table 2. Manifestations of stenosis in the examined patients

Данные компьютерной томографии трахеи		
Протяженность стеноза (мм)	Максимальный размер стеноза по поперечному срезу (мм)	Минимальный размер стеноза по поперечному срезу (мм)
15 ± 3 (Me 13; Min 6; Max 30)	10 ± 2 (Me 8; Min 3; Max 26)	6 ± 1 (Me 6; Min 4; Max 11)
Данные видеобронхоскопии		
Протяженность стеноза (мм)	Диаметр стеноза (мм)	
22 ± 3 (Me 13; Min 7; Max 45)	8 ± 1 (Me 7; Min 4; Max 11)	

сахарный диабет) (табл. 3). У 11 пациентов в анамнезе отмечены эпизоды делириозного состояния.

Предложенный нами вариант поддержания газообмена при анестезиологическом обеспечении резекции трахеи предполагал замену интубации трахеи установкой надгортанного воздуховода с проведением через него катетера для струйной высокочастотной вентиляции легких (ВЧ ИВЛ). Это должно было позволить обеспечить проходимость дыхательных путей и газообмен как на начальном этапе операции (при подготовке к основному этапу – резекции), так и в процессе ее выполнения без введения интубационной трубки в просвет трахеи.

Важными составляющими комплексного анестезиолого-хирургического подхода к резекции в рамках предоперационной подготовки считали стентирование зоны стеноза вместо ее бужирования для уменьшения степени сужения трахеи (рис. 1), а также необходимость раннего подключения седации для облегчения переносимости больным инвазивных процедур (катетеризация перифери-

ческой артерии, введение желудочного зонда и надгортанного воздуховода, проведение контрольной ларинготрахеобронхоскопии) непосредственно перед операцией.

Медикаментозную седацию начинали сразу после укладывания пациента на операционный стол. С этой целью в качестве основного препарата использовали дексмететомидин (Дексдор®) в дозе 0,3–0,5 мкг/кг × ч⁻¹. На основе нашего предыдущего опыта [3] для быстрого достижения уровня умеренной седации его сочетали с пропофолом (0,5–2,0 мг/кг × ч⁻¹) и фентанилом (0,1 мг). Инфузию растворов дексмететомидина и пропофола осуществляли перфузором. Перед введением желудочного зонда (22–24 Fr) и надгортанного воздуховода (I-Gel) выполняли орошение гортаноглотки спреем 10%-ного раствора лидокаина. Перед введением I-Gel седацию углубляли до уровня глубокой (по ASA) путем увеличения дозы пропофола. Через просвет I-Gel по проводнику под эндоскопическим контролем вводили в трахею за

Таблица 3. Частота выявления сопутствующей патологии

Table 3. Frequency of comorbidities detection

Сопутствующая патология	Частота выявления (n, в % к общему числу больных)
Атеросклероз брахеоцефальных артерий	1 (8%)
Обструктивные заболевания легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких)	3 (25%)
Заболевания вен	3 (25%)
Гипертоническая болезнь	7 (58%)
Ишемическая болезнь сердца	6 (50%)
Порок сердца (приобретенный)	1 (8%)
Эндокринопатия	10/5 (83%)
Ожирение	2 (17%)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	4 (33%)
Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь	5 (42%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3 (25%)
Хронический панкреатит	1 (8%)
Хронический вирусный гепатит С	1 (8%)
Заболевания почек	4 (33%)
Последствия черепно-мозговой травмы / включая посттравматическую эпилепсию	4/1 (33%)
Периферическая нейропатия (в том числе связанная с остеохондрозом позвоночника)	2 (17%)
Хронический алкоголизм в анамнезе	2 (17%)
Наркомания в анамнезе	1 (8%)
Прочие (артропатия, болезнь Паркинсона, заболевания предстательной железы, лимфома Ходжкина, миопия высокой степени)	5 (42%)

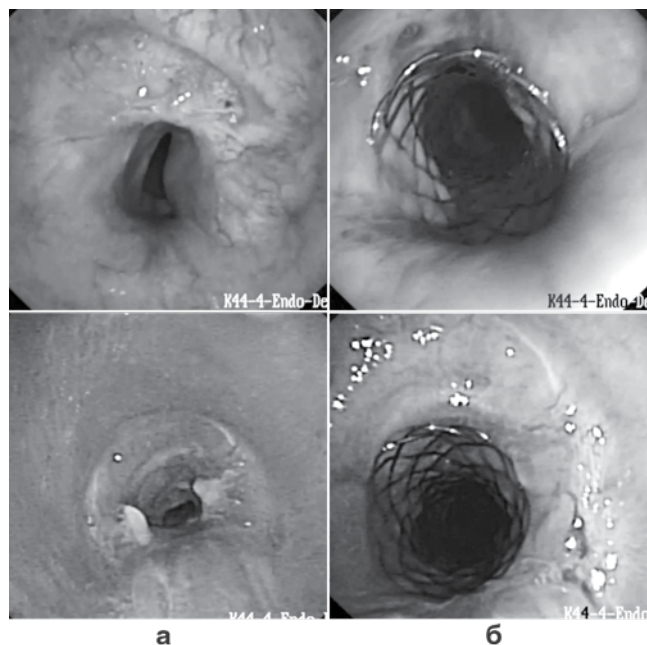


Рис. 1. Варианты размещения стентов в стенозированной зоне при развитии декомпенсации стеноза трахеи

(а – до размещения металлокаркасного стента, б – после установки стента)

Fig. 1. Options for stent deployment in the stenosis areas when decompensation of tracheal stenosis develops
(а – before deployment of metal stent, б – after stent deployment)

зону стеноза двухпросветный катетер для ВЧ ИВЛ (LaserJet Catheter 60). Сохраненное спонтанное дыхание делало эту процедуру вполне безопасной. По ее завершении приступали к полноценной общей анестезии с использованием расчетной дозы миорелаксанта (рокурония бромид) и ВЧ ИВЛ. Поддержание анестезии: седативный компонент обеспечивали дексмететомидином и пропофолом (постоянная инфузия), анальгезию – болюсным введением фентанила (в принятых дозировках), миоплегию – рокурония бромидом.

ВЧ ИВЛ начинали в нормочастотном режиме аппаратом Monsoon (Acutronic Medical Systems AG, Швейцария). Расчет первоначально устанавливаемого рабочего давления осуществляли по общепринятому правилу: из расчета 2 кПа/кг и при $\text{FiO}_2 = 50\text{--}100\%$. Если это было необходимо, изменение параметров проводимой ВЧ ИВЛ и FiO_2 выполняли, исходя из показателей газового состава артериальной крови. После вскрытия трахеи переходили на ВЧ ИВЛ с частотой задаваемых высокочастотных циклов в пределах 100–120 цикл. $\times$ мин⁻¹. Продолжительность вдоха от общего времени цикла колебалась в пределах 40–50%, ограничение P_{peak} – не более 3,5 кПа (35 мбар) и autoPEEP – не более 0,6 кПа (6 мбар). Необходимую коррекцию подаваемого аппаратом ВЧ ИВЛ рабочего давления выполняли по значениям напряжения PaCO_2 газового состава крови, которые регистрировали каждые 30 мин проведения высокочастотной вентиляции,

а также по мере необходимости. После завершения основного этапа операции и герметизации трахеи катетер для проведения струйной ВЧ ИВЛ извлекали и осуществляли переход на инъекционную ВЧ ИВЛ, а затем на конвекционную ИВЛ с последовательным переводом больных на вспомогательный режим вентиляции наркозно-дыхательным аппаратом PRIMUS (Dräger, Германия) до момента удаления I-Gel.

Декураризацию перед удалением воздуховода в конце операции проводили или по стандартной схеме неостигмином метилсульфатом и/или суфаммадексом (у 4 больных). Продолжительность оперативных вмешательств составляла 159 ± 9 мин ($\text{Me} = 160$, $\text{Min} = 65$, $\text{Max} = 240$).

На всех этапах анестезии, кроме газообмена (спирометрии и манометрии в дыхательном контуре, пульсоксиметрии, газового состава крови и выдыхаемой газовой смеси после герметизации дыхательного контура) и гемодинамики (ЭКГ, ЧСС, инвазивного системного артериального давления), контролировали степень миоплегии (ТОФ), глубину медикаментозного сна (BIS-мониторинг), а также содержание глюкозы и лактата в крови.

Для обработки результатов использовали программу StatSoft Statistica v 6.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для нормальных величин использовали среднее значение. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Выбранная стратегия использования надгортанного воздуховода вместо интубации трахеи могла быть безопасно реализована только у тех пациентов, у которых просвет в стенозированной области был достаточным для обеспечения адекватного выдоха. Поэтому, учитывая вероятность усугубления стеноза вследствие различных причин, после доставки больного в операционную в условиях медикаментозной седации осуществляли окончательный эндоскопический контроль стенозированной зоны трахеи при сохранении самостоятельного дыхания пациента.

У 5 больных декомпенсация стеноза развивалась еще в процессе подготовки к предстоящей плановой операции. С помощью гибкого бронхоскопа им было выполнено экстренное стентирование трахеи металлическими саморасправляющимися стентами Endo-Flex (Германия). Размер стента подбирали индивидуально, размещая его в самой узкой части трахеи, чтобы проксимальный и дистальный концы стента не выходили за пределы стеноза. Стентирование выполняли при сохраненном спонтанном дыхании на фоне седации дексмететомидином, что способствовало точному позиционированию стента. Установка стента позволяла восстановить адекватную вентиляцию, вероятность его миграции в течение 4–7 дней была минимальной, и этого вре-

мени было достаточно для подготовки пациента к плановой операции (рис. 2).

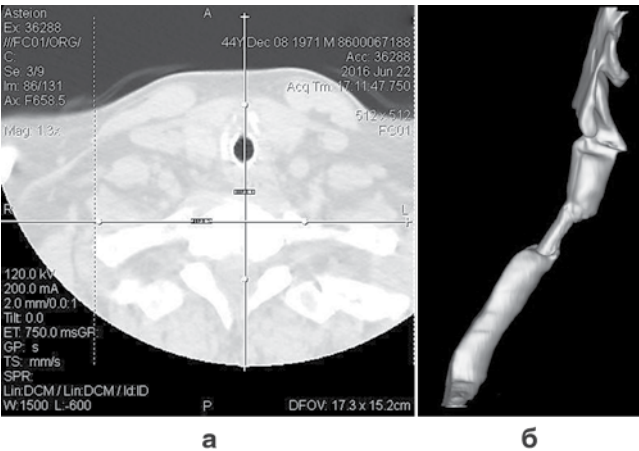


Рис. 2. КТ стенозированного участка трахеи с установленным стентом (а) и 3D-КТ-пневмограмма реконструкции трахеи с установленным стентом (б)

Fig. 2. CT of stenosis section of the trachea with the deployed stent (a) and 3D-CT-pneumogram of tracheal reconstruction with the deployed stent (b)

Исходя из собственного опыта, полагаем, что успешная реализация нового подхода возможна при минимальном диаметре стеноза трахеи 7 мм (из расчета возможности проведения сквозь этот просвет как катетера для ВЧ ИВЛ, так и тонкого бронхоскопа). После установки I-Gel к его наружному отверстию присоединяли переходник с герметизирующим просветом для эндоскопа. Для обеспечения подачи газозвоздушной смеси с регулируемой фракцией кислорода переходник также коммутировали с инжектором подготовленного к использованию аппарата Monsoon. Манипулировать гибким эндоскопом, заводить проводник для катетера, а затем и сам катетер для струйной вентиляции было достаточно легко. В случае использования стента эндопротезный диаметр всегда был около 10 мм. Такой просвет был достаточным и для заведения катетера, и для обеспечения струйной ВЧ ИВЛ, а также при необходимости для заведения эндоскопа малого диаметра с целью контроля стояния кончика катетера (рис. 3).

Таблица 4. Показатели PaO_2 и PaCO_2 на этапах общей анестезии
Table 4. PaO_2 and PaCO_2 rates at the different stages of general anesthesia

Этап исследования	Значения показателей [$\text{M} \pm \text{m}$ (Me; Min; Max)]	
	PaO_2 (mmHg)	PaCO_2 (mmHg)
До операции	90 ± 5 (92; 73; 109)	$39,4 \pm 1,9$ (40,0; 32,0; 50,0)
После индукции анестезии	337 ± 63 (332; 155; 484)	$44,3 \pm 1,5$ (43,5; 37,0; 51,0)
Начало струйной ВЧ ИВЛ	263 ± 22 (248; 209; 353)	$45,5 \pm 2,3$ (45,5; 32,0; 55,0)
Основной этап операции	250 ± 26 (255; 146; 318)	$67,5 \pm 3,9$ (64,0; 45,0; 92,0)
После экстубации	166 ± 21 (165; 119; 233)	$45,7 \pm 1,9$ (46,0; 38,0; 55,0)
1-е сут после операции	114 ± 11 (108; 78; 179)	$40,4 \pm 1,1$ (40,0; 34,0; 47,0)

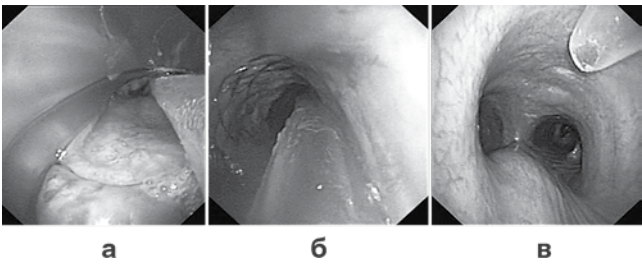


Рис. 3. Эндоскопический контроль позиционирования катетера для струйной ВЧ ИВЛ в просвете надгортанного воздуховода (а), в просвете металлокаркасного стента (б), кончика катетера для струйной ВЧ ИВЛ над бифуркацией трахеи (в)

Fig. 3. Fiberoptic guidance of the catheter positioning for high-frequency jet ventilation in the lumen of the epiglottic duct (a), in the lumen of the metal stent (b), the tip of the catheter for high-frequency jet ventilation over the tracheal bifurcation (v)

После рассечения трахеи появлялась хорошая возможность свободной манипуляции с катетером для струйной вентиляции для его позиционирования. Удаление металлокаркасного стента в случаях его предустановки осуществлялось вместе с резецированной частью трахеи. Для предупреждения перемещения катетера выше голосовых связок при необходимости выведения его из зоны формирования анастомоза допускали прошивание кончика катетера нитью, потянув за которую хирург всегда мог «вернуть» катетер в трахею даже из просвета I-Gel.

Проведение струйной чрескатетерной вентиляции на основном этапе операции сопровождалось, как правило, развитием допустимой пермиссивной гиперкапнии (табл. 4), которая характерна и при использовании других, альтернативных методов вентиляции [1, 14].

Герметичность шва трахеи проверяли заданием Рреак в пределах 3 кПа (30 мбар) путем подбора необходимого уровня РЕЕР [19]. Отсутствие утечки воздуха являлось основанием для извлечения катетера для проведения струйной вентиляции. Выполняли эндоскопический контроль состоятельности анастомоза и санацию трахеобронхиального дерева. Эндоскопический контроль преследовал также цель окончательного осмотра состояния гортани на предмет возможного развития ее послеоперационного отека или пареза связок, что бывает редко, но край-

не опасно после экстубации [17]. По завершении основного этапа операции сначала осуществляли переход на инъекционную ВЧ ИВЛ, а затем на конвекционную ИВЛ с последовательным переводом больных на вспомогательный режим вентиляции до момента экстубации при значениях $TOF \geq 90\%$. Удаление воздухопроводящих устройств обычно выполняли в условиях сохранения легкой седации с продолжением инфузии дексметомидина в течение ближайших 12 ч после проведения общей анестезии для профилактики ажитации и делирия. Эта мера была необходима и для ослабления чувства дискомфорта после операции из-за фиксации головы больного швами в «кивательном» положении для исключения натяжения анастомоза. По завершении общей анестезии пациентов переводили для дальнейшего наблюдения в отделение реанимации и интенсивной терапии обычно до утра следующих суток после операции.

Ни в одном из 12 случаев нам не пришлось менять тактику проведения анестезии. По мнению оперирующих хирургов, использованный подход обеспечил более благоприятные условия для оперирования по сравнению с классическим подходом, предполагающим постановку интубационной трубки в трахею. Во всех случаях анастомоз заживал первичным натяжением, без осложнений.

Осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Длительность госпитализации в послеоперационном периоде составила от 10 до 14 сут, в среднем – 12 сут. Все оперированные больные проходят контрольное бронхологическое обследование через каждые 6 мес., в отдаленные сроки рестенозов не выявлено, проходимость трахеи во всех наблюдениях удовлетворительная.

Обсуждение

Больных со стенозом трахеи следует рассматривать как пациентов с трудными дыхательными пу-

тями. При использовании классической технологии обеспечения проходимости дыхательных путей не исключается необходимость заменять эндотрахеальную трубку трубкой меньшего диаметра по сравнению с запланированным размером, следует быть готовым к экстренному бужированию стеноза трахеи из-за нарастающего сужения ее просвета к моменту операции. Отек может быстро развиться и в результате травмирования слизистой в процессе первоначальной попытки неудавшейся интубации трахеи. В ходе операции при разгерметизации трахеи всегда существует риск выхода конца эндотрахеальной трубки на уровень гортани и выше, что может потребовать ее переустановки в «невыгодных» условиях. При классической технологии после герметизации трахеи обязательным условием является продвижение эндотрахеальной трубки под контролем эндоскопии ниже зоны реконструкции трахеи с раздуванием ее манжеты, что является вынужденной мерой, но потенциально неблагоприятной для вновь сформированного анастомоза. В этом отношении использование надгортанных воздухопроводов имеет ряд преимуществ.

Исходя из полученного нами опыта и данных литературы [6, 10, 12], сравнили применение надгортанных воздухопроводов и эндотрахеальных трубок при операциях на трахее (табл. 5).

При выборе надгортанного воздухопровода мы остановились на воздуховоде I-Gel®, поскольку в литературе есть сомнения в целесообразности применения ларингеальной маски LMA при циркулярной резекции трахеи [20]. Нераздуваемая манжета надгортанного воздухопровода I-Gel менее подвержена риску случайной травмы, чем раздуваемая манжета LMA, и, с нашей точки зрения, более анатомична. Конструкция I-Gel позволяет свободно осматривать вход в гортань при эндоскопии [5, 15], и в этом мы тоже убедились. С учетом данного обстоятельства мы сначала устанавливали надгортанный воздуховод, затем через его просвет по проводнику вводили

Таблица 5. Результаты сравнения надгортанных воздухопроводов (НГВ) и эндотрахеальных трубок (ЭТТ) при их использовании при операциях на трахее

Table 5. Results of comparison of supraglottic airway devices and endotracheal tubes when used in tracheal surgery

Факторы	Воздухопроводящее устройство	
	НГВ	ЭТТ
Обеспечение вентиляции	Обеспечивает независимо от зоны стеноза	Трудно корректно установить ЭТТ при высоком стенозе
Возникновение кашлевого рефлекса	Исключает рефлекс с трахеи	Способствует
Воздействие на область патологического процесса	Не ухудшает прогноз заживления хирургического анастомоза	Отрицательное воздействие давления манжеты ЭТТ на кровоток в слизистой трахеи
Полноценность эндоскопического контроля голосовых связок и трахеобронхиального дерева	Облегчает	Ограничивает
Внутрипросветная доставка и контроль установки устройств (введение гибкого бронхоскопа при установке катетера для струйной ВЧ ИВЛ и пр.)	Облегчается	Ограничена диаметром ЭТТ
Экстубация после операции	Более безопасна	Риск негативного воздействия на анастомоз при возникновении реакции на ЭТТ при задержке с ее удалением либо реинтубации

в трахею двухпросветный катетер для ВЧ ИВЛ и использовали при этом эндоскопический контроль. Этим использованная нами технология принципиально отличалась от описанной ранее, предполагавшей применение маски LMA с первоначальным введением в просвет гортани катетера для струйной вентиляции и только затем маски LMA по нему, как по проводнику [18].

К. Wiedemann, С. Männle, кроме того, рекомендовали избегать проведения катетера для струйной вентиляции через зону стеноза до вскрытия трахеи с учетом существенного возрастания риска баротравмы легкого из-за нарушения адекватной элиминации воздушной смеси [18]. Мы же этого не опасались, так как катетер с помощью эндоскопа вводили при еще сохраненном самостоятельном дыхании и еще до подключения ВЧ ИВЛ убеждались в достаточности просвета трахеи, в том числе вследствие предварительного его расширения с помощью металлокаркасного стента. Это давало возможность беспрепятственно заводить катетер за зону стеноза для проведения струйной ВЧ ИВЛ с возможностью текущего эндоскопического контроля (в том числе положения кончика катетера) с помощью гибкого эндоскопа малого диаметра.

Таким образом, стентирование мы рассматривали не только в качестве альтернативы традиционным методам бужирования трахеи при подготовке пациента к радикальной операции, но и как способ обеспечения временной реканализации стенотических дыхательных путей у пациентов с дыхательной декомпенсацией, обеспечивающий к тому же возможность изменения стратегии поддержания газообмена во время операции. Отсутствие стента при наличии стеноза ведет к ограничению диаметра используемой эндотрахеальной трубки и зачастую невозможности одновременного заведения эндоскопа и катетера для струйной ВЧ ИВЛ.

Однако решение о стентировании, с нашей точки зрения, должно приниматься хирургами и анестезиологами-реаниматологами коллегиально, с учетом возможности изменения подходов к обеспечению проходимости дыхательных путей, поскольку при наличии стента в трахее обычную эндотрахеальную трубку установить крайне затруднительно, а порой просто невозможно.

Главное условие успешного течения послеоперационного периода, как раннего, так и отдаленного, – качество трахотрахеального или ларинготрахеального анастомоза. Оно же зависит не только от мануальных навыков хирургов, но и ряда других факторов (удобство для манипуляций в ране, сохранение нормального кровотока в этой зоне, отсутствие дополнительных травмирующих воздействий теми или иными устройствами, а также кашлевыми движениями и т. п.). Используемый нами подход давал возможность хирургу во всех случаях работать в максимально комфортных условиях, а анестезиологу – обеспечивать оптимальный контроль над проходимостью дыхательных путей и газообменом [16]. Отказ от интубационной трубки с одновременной продленной седацией дексметомидином позволял значительно снизить вероятность травмирования тканей в зоне анастомоза в первые минуты и часы послеоперационного периода. Полагаем, что все эти факторы в совокупности и привели к хорошему исходу во всех 12 наблюдениях.

Вывод

Использование современных надгортанных воздухопроводов, дексметомидина и стентирования суженного участка трахеи позволяет обойтись без интубации трахеи при ее циркулярной резекции и расширяет возможности анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств на трахее.

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. Алексеев А. В., Выжигина М. А., Бунятян А. А. и др. Применение поточковой апноэтической оксигенации в хирургии трахеи // Анестезиол. и реаниматол. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 35-38.
2. Выжигина М. А. Анестезия и поддержание газообмена при операциях на трахее и главных бронхах // Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии / В. Д. Паршин, В. А. Порханов. – М.: Альди-Принт, 2010. – С. 22-75.
3. Ковалев М. Г., Шлык И. В., Полушин Ю. С. и др. Опыт использования дексметомидина для проведения медикаментозной седации при внутрипросветных эндоскопических вмешательствах // Вестн. анестезиол. реаниматолог. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 40-47.
4. Паршин В. Д., Выжигина М. А., Русаков М. А. и др. Постинтубационный постреанимационный рубцовый стеноз трахеи. Современное состояние проблемы – успехи, надежды и разочарования // Анестезиол. и реаниматол. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 360-366.

REFERENCES

1. Alekseev A.V., Vyzhigina M.A., Bunyatyan A.A. et al. Application of apneic oxygenation in tracheal surgery. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 35-38. (In Russ.)
2. Vyzhigina M.A. *Anesteziya i podderzhanie gazoobmena pri operatsiyakh na trakhee i glavnykh bronkhakh. Khirurgiya trakhei s atlasom operativnoy khirurgii*. [Anesthesia and maintenance of gas exchange during operations on the trachea and main bronchi. Tracheal surgery with atlas of operative surgery]. V.D. Parshin, V.A. Porkhanov. Moscow, Aldi-Print Publ., 2010, pp. 22-75.
3. Kovalev M.G., Shlyk I.V., Polushin Yu.S. et al. Experience of using dexmedetomidine for sedation in intraluminal endoscopic interventions. *Vestn. Anesteziol. i Reanimatolog.*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 40-47. (In Russ.)
4. Parshin V.D., Vyzhigina M.A., Rusakov M.A. et al. Post-intubation post-resuscitation cicatricial stenosis of the trachea. The current state of the problem – success, hope and disappointment. *Anesteziolog. i Reanimatolog.*, 2016, vol. 61, no. 5, pp. 360-366. (In Russ.)

5. Arévalo-Ludeña J., Arcas-Bellas J. J., Alvarez-Rementería R. et al. Fiberoptic-guided intubation after insertion of the i-gel airway device in spontaneously breathing patients with difficult airway predicted: a prospective observational study // *J. Clin. Anaesth.* – 2016. – Vol. 35. – P. 287–292.
6. Biro P., Hegi T. R., Weder W. et al. Laryngeal mask airway and high-frequency jet ventilation for the resection of a high-grade upper tracheal stenosis // *J. Clin. Anesth.* – 2001. – Vol. 13, № 2. – P. 141–143.
7. Bussie`res J. Airway management during tracheal resection // *Hand-book of perioperative care in general thoracic surgery* / ed. by Deslauriers J., Mehran R. – Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005. – 704 p.
8. Chitilian H. V., Bao X., Mathisen D. J. et al. Anesthesia for airway surgery // *Thorac. Surg. Clin.* – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 249–255.
9. Grillo H. C. Development of tracheal surgery: a historical review. Part 1: techniques of tracheal surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 75, № 2 – P. 610–619.
10. Hatipoglu Z., Turkcan M., Avci A. The anesthesia of trachea and bronchus surgery // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 11. – P. 3442–3451.
11. Hobai I. A., Chhangani S. V., Alfille P. H. Anesthesia for tracheal resection and reconstruction // *Anesthesiol. Clin.* – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 709–730.
12. Krecmerova M., Schutzner J. et al. Laryngeal mask for airway management in open tracheal surgery-a retrospective analysis of 54 cases // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 2567–2572.
13. Lingard L., Garwood S., Poenaru D. Tensions influencing operating room team function: does institutional context make a difference // *Med. Educ.* – 2004. – Vol. 38, № 7. – P. 691–699.
14. Lyons C., Callaghan M. Apnoeic oxygenation with high-flow nasal oxygen for laryngealsurgery: a case series // *Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 72, № 11. – P. 1379–1387.
15. Polat R., Aydin G. B., Ergil J. et al. Comparison of the i-gel™ and the Laryngeal Mask Airway Classic™ in terms of clinical performance // *Rev. Bras. Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 65, № 5. – P. 343–348.
16. Shamji F. M., Deslauriers J. Sharing the Airway. The importance of communication between anesthesiologist and surgeon // *Thorac. Surg. Clin.* – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 257–261.
17. Sihag S., Wright C. D. Prevention and management of complications following tracheal resection // *Thorac. Surg. Clin.* – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 499–508.
18. Wiedemann K., Männle C. Anesthesia and gas exchange in tracheal surgery // *Thorac. Surg. Clin.* – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 13–25.
19. Young-Beyer P., Wilson R. S. Anesthetic management for tracheal resection and reconstruction // *J. Cardiothorac. Anesth.* – 1988. – Vol. 2. – P. 821–835.
20. Zardo P., Kreft T., Hachenberg T. Airway management via laryngeal mask in laryngotracheal resection // *Thorac. Cardiovasc. Surg. Rep.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 1–3.
5. Arévalo-Ludeña J., Arcas-Bellas J. J., Alvarez-Rementería R. et al. Fiberoptic-guided intubation after insertion of the i-gel airway device in spontaneously breathing patients with difficult airway predicted: a prospective observational study. *J. Clin. Anaesth.*, 2016, vol. 35, pp. 287–292.
6. Biro P., Hegi T.R., Weder W. et al. Laryngeal mask airway and high-frequency jet ventilation for the resection of a high-grade upper tracheal stenosis. *J. Clin. Anesth.*, 2001, vol. 13, no. 2, pp. 141–143.
7. Bussie`res J. Airway management during tracheal resection. *Hand-book of perioperative care in general thoracic surgery.* ed. by Deslauriers J., Mehran R. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005, 704 p.
8. Chitilian H.V., Bao X., Mathisen D.J. et al. Anesthesia for airway surgery. *Thorac. Surg. Clin.*, 2018, vol. 28, no. 3, pp. 249–255.
9. Grillo H.C. Development of tracheal surgery: a historical review. Part 1: techniques of tracheal surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, vol. 75, no. 2, pp. 610–619.
10. Hatipoglu Z., Turkcan M., Avci A. The anesthesia of trachea and bronchus surgery. *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, no. 11, pp. 3442–3451.
11. Hobai I.A., Chhangani S.V., Alfille P.H. Anesthesia for tracheal resection and reconstruction. *Anesthesiol. Clin.*, 2012, vol. 30, no. 4, pp. 709–730.
12. Krecmerova M., Schutzner J. et al. Laryngeal mask for airway management in open tracheal surgery-a retrospective analysis of 54 cases. *J. Thorac. Dis.*, 2018, vol. 10, no. 5, pp. 2567–2572.
13. Lingard L., Garwood S., Poenaru D. Tensions influencing operating room team function: does institutional context make a difference. *Med. Educ.*, 2004, vol. 38, no. 7, pp. 691–699.
14. Lyons C., Callaghan M. Apnoeic oxygenation with high-flow nasal oxygen for laryngealsurgery: a case series. *Anaesthesia*, 2017, vol. 72, no. 11, pp. 1379–1387.
15. Polat R., Aydin G.B., Ergil J. et al. Comparison of the i-gel™ and the Laryngeal Mask Airway Classic™ in terms of clinical performance. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 2015, vol. 65, no. 5, pp. 343–348.
16. Shamji F.M., Deslauriers J. Sharing the Airway. The importance of communication between anesthesiologist and surgeon. *Thorac. Surg. Clin.*, 2018, vol. 28, no. 3, pp. 257–261.
17. Sihag S., Wright C.D. Prevention and management of complications following tracheal resection. *Thorac. Surg. Clin.*, 2015, vol. 25, no. 4, pp. 499–508.
18. Wiedemann K., Männle C. Anesthesia and gas exchange in tracheal surgery. *Thorac. Surg. Clin.*, 2014, vol. 24, no. 1, pp. 13–25.
19. Young-Beyer P., Wilson R.S. Anesthetic management for tracheal resection and reconstruction. *J. Cardiothorac. Anesth.*, 1988, vol. 2, pp. 821–835.
20. Zardo P., Kreft T., Hachenberg T. Airway management via laryngeal mask in laryngotracheal resection. *Thorac. Cardiovasc. Surg. Rep.*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 1–3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Ковалев Михаил Генрихович

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
Тел.: 8 (812) 338–78–23.

E-mail: kov_mg@mail.ru (для корреспонденции)

Акопов Андрей Леонидович

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела торакальной хирургии
НИИ хирургии и неотложной медицины.
Тел.: 8 (812) 338–78–26.
E-mail: akopovand@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022

Mikhail G. Kovalev

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +7 (812) 338–78–23.

Email: kov_mg@mail.ru (for correspondence)

Andrey L. Akopov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Thoracic Surgery Department of Surgery
and Emergency Research Institute.
Phone: +7 (812) 338–78–26.
Email: akopovand@mail.ru

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научно-клинического центра, заведующий
кафедрой анестезиологии и реаниматологии, заслуженный
врач РФ.

Тел.: (812) 338-60-77, 8 (812) 338-78-23.

E-mail: polushin1@gmail.com

Героева Анна Николаевна

врач анестезиолог-реаниматолог научно-клинического
центра анестезиологии и реаниматологии.

Тел.: 8 (812) 338-78-23.

E-mail: anna_geroeva@mail.ru

Кривов Владислав Олегович

врач анестезиолог-реаниматолог научно-клинического
центра анестезиологии и реаниматологии.

Тел.: 8 (812) 338-78-23.

E-mail: duffywinehouse@yandex.ru

Герасин Андрей Валерьевич

врач-эндоскопист НИИ хирургии и неотложной медицины.

Тел.: 8 (812) 338-66-87.

E-mail: avgerasin@inbox.ru

Казаков Никита Владимирович

врач-эндоскопист НИИ хирургии и неотложной медицины.

Тел.: 8 (812) 338-66-87.

E-mail: nikita26rus@mail.ru

Ильин Андрей Андреевич

врач торакальный хирург НИИ хирургии и неотложной
медицины.

Тел.: 8 (812) 338-78-26.

E-mail: Andrewilyin@icloud.com

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor. Head of Clinical Research Center,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Honored Doctor of Russia.

Phone: +7(812) 338-60-77, +7 (812) 338-78-23.

Email: polushin1@gmail.com

Anna N. Geroeva

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
Department of Research Clinical Center .

Phone: +7 (812) 338-78-23.

Email: anna_geroeva@mail.ru

Vladislav O. Krivov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
Department of Research Clinical Center .

Phone: +7 (812) 338-78-23.

Email: duffywinehouse@yandex.ru

Andrey V. Gerasin

Endoscopist of Surgery and Emergency Research Institute.

Phone: +7 (812) 338-66-87.

Email: avgerasin@inbox.ru

Nikita V. Kazakov

Endoscopist of Surgery and Emergency Research Institute.

Phone: +7 (812) 338-66-87.

Email: nikita26rus@mail.ru

Andrey A. Ilyin

Thoracic Surgeon of Surgery
and Emergency Research Institute

Phone: +7 (812) 338-78-26.

Email: Andrewilyin@icloud.com



Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков

В. В. УНЖАКОВ¹, Е. С. НЕТЕСИН², В. И. ГОРБАЧЕВ²

¹НГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ РФ Хабаровского края, г. Хабаровск, РФ

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: оценить обоснованность использования термина «системная токсичность местных анестетиков» и дать правовую оценку применения понятия «липидная реанимация». Выполнен обзор нормативных документов и специальной литературы, касающихся вопросов токсичности местных анестетиков. Представлена классификация нежелательных лекарственных реакций, предложенная экспертами Всемирной организации здравоохранения. Обсуждены правовые аспекты использования понятия так называемой липидной реанимации. Результаты анализа свидетельствуют о целесообразности замены во всех официальных документах термина «системная токсичность» местных анестетиков определением «побочное действие лекарственного препарата» («побочные эффекты»). Использование в клинической практике понятия «липидная реанимация» не обеспечено нормативными документами.

Ключевые слова: системная токсичность местных анестетиков, лидокаин, липидная реанимация

Для цитирования: Унжаков В. В., Нетесин Е. С., Горбачев В. И. Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 46-51. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-46-51

Disputed issues of systemic toxicity of local anesthetics

V. V. UNZHAKOV¹, E. S. NETESIN², V. I. GORBACHEV²

¹Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Objective: assessment of the “systemic toxicity of local anesthetics,” term validity, and a legal appraisal of the term “lipid resuscitation.” Regulatory documents and specialized literature devoted to the terminology of toxicity of local anesthetics were reviewed and analyzed. The article presents the classification of the adverse events proposed by World Health Organization experts. The legal issues related to the so-called “lipid resuscitation” are discussed. It seems appropriate to replace the term “systemic toxicity” of local anesthetics in all official documents with the term “side effect of the drug” or “side effects.” The use of the “lipid resuscitation” term in clinical practice is not supported by regulatory documents.

Keywords: systemic toxicity of local anesthetics, lidocaine, lipid resuscitation

For citations: Unzhakov V.V., Netesin E.S., Gorbachev V.I. Disputed issues of systemic toxicity of local anesthetics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 1, P. 46-51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-46-51

В клинической практике системная токсичность местных анестетиков (МА) является достаточно распространенным явлением, с которым сталкиваются не только анестезиологи-реаниматологи, но и врачи других специальностей.

Появление кокаина в качестве первого МА в конце XIX в. вскоре стало сопровождаться сообщениями о его системной токсичности. Симптомы токсичности часто описывались как судороги или дыхательная недостаточность, но в некоторых случаях также учитывались побочные эффекты со стороны сердца. Часто смертельная местная анестезирующая системная токсичность (LAST – Local Anesthetic Systemic Toxicity) лечилась кофеином, аммиаком или даже подкожным введением эфира. Разработка прокаина в 1904 г. не решила проблему системной токсичности, и Комитет по изучению токсического действия МА опубликовал отчет о 43 смертельных случаях, связанных с использованием МА. Выявление способствующих факторов, акцент на профилактику и почти полное исключение кокаина из клинической практики помогли снизить заболеваемость LAST [19].

По данным базы PubMed, первое сообщение о системной токсичности МА связано с работой J. Adriani et al. (1959) «Influence of absorption on systemic toxicity of local anesthetic agents» [12].

В этой же базе данных до настоящего времени представлено более 900 статей по проблеме системной токсичности МА. Одна из последних публикаций – М. L. Gitman et al. «Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management» – внесена в сентябре 2019 г. [15].

Согласно данным литературы, частота развития различных системных токсических реакций МА составляет: при эпидуральной анестезии 4:10 000, при блокаде периферических нервов и сплетений 7,5–20:10 000 [4, 13, 20].

Актуальность данной проблемы не ограничивается распространенностью и частотой возникновения системной токсичности МА. Согласно статистике судебных исков к анестезиологам США за 21 год (1980–2000), главной причиной смертей или повреждений головного мозга (7 из 19) была интоксикация МА [17].

Во время проведения в Финляндии форума «Euroanaesthesia-2010» Европейский совет по анестезиологии (European Board of Anaesthesiology) в сотрудничестве с Европейским обществом анестезиологии (European Society of Anaesthesiology) приняли Хельсинкскую декларацию по безопасности пациентов в анестезиологии, которая впоследствии была одобрена Всемирной организацией

здравоохранения (World Health Organization), Всемирной федерацией обществ анестезиологов (World Federation of Societies of Anaesthesiologists) и Федерации пациентов Европы (European Patients Federation). Хельсинкская декларация предполагает, что «все учреждения должны иметь протоколы и средства, необходимые в ситуации системной токсичности местных анестетиков...» [18]. На основе декларации в каждой стране должны быть разработаны свои протоколы липидной реанимации.

С учетом вышеизложенного первые клинические рекомендации «Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками» были утверждены Федерацией анестезиологов-реаниматологов (ФАР) в 2015 г., а обновленное второе издание – 30 марта 2018 г. (доступно по адресу: <http://www.far.org.ru/recomendation>). Также в 2018 г. данный проект утвержден Министерством здравоохранения РФ, но уже в виде Методических рекомендаций и с иным названием – «Системная токсичность местных анестетиков» (<https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5>).

При внимательном рассмотрении данных клинических рекомендаций возникли некоторые вопросы терминологического и юридического плана.

Во-первых, вызывает сомнение обоснованность использования термина «токсичность». В вышеуказанных рекомендациях термин токсичности определяется следующим образом: «Системная токсичность местных анестетиков – измененная системная реакция на высокую концентрацию местного анестетика в крови». В этом определении не указывается, в лучшую или худшую сторону изменена системная реакция, но из контекста самих рекомендаций следует, что в худшую, поскольку ставит под угрозу жизнь пациента и требует проведения определенных лечебных мероприятий.

Основная масса имеющихся определений *токсичности* по своей сути схожа с приведенным определением и подчеркивает неблагоприятное воздействие МА на организм в связи с их высокой концентрацией.

Необходимо помнить, что термин «токсичность» имеет и второе значение. *Токсичность* (от греч. *toxikon* – яд), способность вещества вызывать нарушения физиологических функций организма, в результате чего возникают симптомы интоксикаций (заболевания), а при тяжелых поражениях – его гибель. Степень токсичности вещества характеризуется величиной токсической дозы – количеством вещества (отнесенным, как правило, к единице массы тела животного или человека), вызывающим определенный токсический эффект. Следовательно, чем меньше токсическая доза, тем выше токсичность вещества. Различают среднесмертельные дозы (сокращенно LD_{50} , или LD_{50}), абсолютно смертельные (LD_{90-100} , LD_{90-100}), минимально смертельные (LD_{0-10} , LD_{0-10}), среднеэффективные (ED_{50}) – вызывающие определенные токсические эффекты [6].

Какова же токсическая доза МА? Посмотрим на примере лидокаина. В клинических рекомендациях ФАР приводится известная «лестница проявления» системной токсичности МА [5].

Данные изменения напрямую зависят от концентрации анестетика в плазме крови. При увеличении концентрации лидокаина в плазме от 5 до 25 мкг/мл наблюдается последовательная симптоматика от мышечных подергиваний, нарушения зрения, головокружения, онемения языка (5 мкг/мл) до судорог (10 мкг/мл), развития комы (15 мкг/мл), остановки дыхания (20 мкг/мл) и сердечно-сосудистого коллапса (25 мкг/мл) [6].

Сколько же надо ввести 2%-ного раствора лидокаина, чтобы достичь таких концентраций? Выполним перерасчет на объем циркулирующей крови, составляющий примерно 5 л. Простой расчет показывает, что для достижения концентрации лидокаина в крови, вызывающей появление субъективных жалоб пациента (3–6 мкг/мл), необходимо ввести внутривенно 1,5–3,0 мг лидокаина, что соответствует 0,75–1,5 мл 2%-ного раствора. Для появления судорог и утраты сознания (8–12 мкг/мл) достаточно 2,0–3,0 мл 2%-ного раствора лидокаина (40–60 мг), для остановки дыхания (20 мкг/мл) – 5,0 мл 2%-ного раствора лидокаина (100 мг) и остановки сердца (25 мкг/мл) – 6,5 мл 2%-ного раствора лидокаина (130 мг). Таким образом, банальная местная анестезия раствором лидокаина, осуществляемая при проведении медицинских вмешательств, уже способна вызвать развитие нежелательных токсических проявлений в виде измененной системной реакции.

Основополагающим документом, в соответствии с которым осуществляется использование медицинских препаратов, является официальная инструкция, с которой можно ознакомиться на сайте Государственного реестра лекарственных средств по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Согласно представленным там данным, в РФ зарегистрирован 31 производитель (отечественные и зарубежные) лекарственного препарата МНН «Лидокаин», которые используют два различных варианта утвержденных «Инструкций по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лидокаин». Данные инструкции, безусловно, имеют много общего, но принципиально отличаются максимальной разовой дозировкой. Так, в инструкции ЛС-00155-110212 указывается: «Для инфльтрационной анестезии: внутривенно, подкожно. Применяют раствор лидокаина 5 мг/мл (максимальная доза 300 мг).

Проводниковая анестезия: в стоматологии – перинеурально, от 1 до 5 мл раствора лидокаина 20 мг/мл, общая доза до 100 мг; при блокаде нервных сплетений – перинеурально, от 5 до 10 мл раствора лидокаина 20 мг/мл (общая доза до 200 мг).

Спинальная анестезия: субарахноидально, от 3 до 4 мл раствора лидокаина 20 мг/мл (общая доза 60–80 мг).

Эпидуральная анестезия: эпидурально от 10 до 15 мл раствора лидокаина 20 мг/мл (максимальная общая доза до 300 мг) или от 1 до 2 мл раствора анестетика на каждый сегмент спинного мозга, который необходимо блокировать.

Максимальная доза для взрослых 4,5 мг/кг, но не более 400 мг.

Рекомендуемые дозы для детей при нервно-мышечной блокаде – до 5 мг/кг 0,25–1% (2,5–10 мг/мл) раствора. Максимальная доза для детей – 5 мг/кг».

В то же время действует и другая инструкция ЛС-001555-290519, согласно которой «Максимальная доза для взрослых – не более 4,5 мг/кг, **рекомендуется не превышать дозу 300 мг**; для внутривенной регионарной анестезии – не более 4 мг/кг. Повторное введение в течение 24 ч не рекомендуется. Не рекомендуется применять непрерывное введение анестетика с помощью катетера; введение максимальной дозы не должно повторяться чаще чем через 90 мин».

Таким образом, вопрос о максимальной допустимой разовой дозе лидокаина остается дискуссионным.

Определенный практический интерес представляет экспериментальное исследование Б. А. Бгуашевой (2009), по которому токсичность (LD_{50}) 2%-ного раствора лидокаина при п/к введении составляет 256 мг/кг (!), что существенно превышает рекомендуемые клинические дозировки [1].

Таким образом, приведенные дозы анестетика в клинических рекомендациях по своей сути не являются токсичными, так как соответствуют рекомендуемым инструкцией дозам, но, тем не менее, они могут вызвать «измененную системную реакцию». Возникает вопрос, как обозначить эту реакцию? В связи с этим необходимо обратиться к классификации нежелательных лекарственных реакций, предложенной экспертами Всемирной организации здравоохранения [14].

Нежелательные эффекты лекарственных средств – любые вредные эффекты, возникающие при применении лекарственных препаратов.

Неблагоприятная побочная реакция – это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.

Побочные явления – любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением. Возможно, что неблагоприятные проявления совпадают по времени с приемом препарата.

Побочное действие лекарств, побочный эффект – любое непреднамеренное действие лекарственного средства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах.

Основные элементы этого определения – фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не результат передозировки.

Побочная реакция на лекарственное средство – неожиданный и нежелательный эффект, проявляющийся у больного при приеме лекарственного средства в терапевтической (диагностической, профилактической) дозе. Под лекарственным средством понимают любое вещество, используемое для диагностики, лечения и профилактики болезни. Побочная реакция возникает в течение определенного времени после введения препарата.

Серьезные побочные явления – события, наступившие при применении лекарственных препаратов, такие как смерть или угрожающие жизни состояния, инвалидизация, госпитализация либо ее удлинение, появление врожденных аномалий, злокачественных новообразований, могут быть следствием передозировки. Разница между серьезными и тяжелыми побочными явлениями следующая: серьезные – предполагается значительный вред или ущерб для больного вследствие развития состояний, предусмотренных определением «серьезные побочные явления»; тяжелые – предполагается степень выраженности побочных явлений

Несерьезная неблагоприятная побочная реакция определяется как любая из побочных реакций, которая не отвечает критериям «серьезной побочной реакции».

Передозировка: токсичность.

Токсические эффекты лекарственного средства напрямую связаны с его общей или местной концентрацией. Обычно такие эффекты предсказуемы, исходят из результатов исследований на животных и при превышении пороговой концентрации могут развиваться у любого пациента. Каждому лекарственному средству присущи свои токсические эффекты [2].

Следовательно, говоря о токсичности введенных лекарственных средств, само собой подразумевается их передозировка, или, другими словами, несоблюдение инструкции по применению лекарственных препаратов, что априори делает врача виновным и чревато возникновением уголовной ответственности. Поэтому было бы неплохо в клинических рекомендациях использовать вместо определения «токсичность» термин «побочный эффект» МА и тем самым предупредить виновность врача вследствие развития нежелательных лекарственных реакций.

Следующим существенным юридическим аспектом, связанным с развитием нежелательных лекарственных реакций на МА, является использование липидной реанимации.

В проекте клинических рекомендаций ФАР «Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками» (2018) и в методических рекомендациях «Системная токсичность местных анестетиков» (2018) указано, что развитие системной токсичности МА может быстро приводить к тяжелой брадикардии и гипотензии, вплоть до оста-

новки кровообращения, и поэтому рекомендации по интенсивной терапии при токсичности МА входят в перечень обязательных протоколов Хельсинкской декларации по безопасности пациентов в анестезиологии для всех учреждений, где проводят анестезии. Подобные протоколы и рекомендации уже разработаны в Европе и Америке (Neal J. N. et al., 2010, 2012) (Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity, 2010) [7, 8].

В последних рекомендациях Европейского совета по реанимации (2015) ни слова не упоминается о токсичности МА и, естественно, о применении липидной эмульсии при развитии системной токсичности МА [9]. В самих же клинических рекомендациях ФАР делаются ссылки на ряд протоколов интенсивной терапии системной токсичности МА, таких как протокол Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии [16], в которых предлагается схема интенсивной терапии при системной токсичности МА 20%-ной жировой эмульсией. Согласно данным рекомендациям при остановке сердечной деятельности внутривенно вводится болюс 20%-ной липидной эмульсии в дозе 1,5 мл/кг в течение 1 мин (≈ 100 мл), далее продолжается непрерывная инфузия липидной эмульсии в дозе 0,25 мл/кг в 1 мин (≈ 20 мл/мин). При восстановлении сердечной деятельности необходимо продолжить непрерывную внутривенную инфузию липидной эмульсии до полной стабилизации гемодинамики и в течение 10 мин после достижения стабильности кровообращения. При отсутствии сердечной деятельности – повторить начальный болюс по 100 мл внутривенно дважды с интервалом в 5 мин и удвоить скорость инфузии до 0,5 мл/кг в 1 мин, если артериальное давление остается низким или не определяется, до максимальной дозировки 10 мл/кг.

Следует оценить и правомочность назначения липидной эмульсии (липидной реанимации) соответственно нормативно-правовым актам РФ.

Согласно Федеральному закону от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» все имеющиеся на сегодняшний день клинические рекомендации с 01.01.2019 г. становятся обязательными к применению [11].

В статье 37 «Организация оказания медицинской помощи» п. 14 указано, что «стандарт медицинской помощи разрабатывается на **основе клинических рекомендаций**, одобренных и утвержденных в соответствии с настоящей статьей, в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и включает усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения... 2) зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в **соответствии с инструкцией** по применению лекарственного

препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения». Таким образом, согласно требованиям данного Федерального закона, назначение лекарственных средств должно осуществляться в соответствии с утвержденной Инструкцией по применению лекарственных препаратов.

Согласно инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Липофундин МСТ/ЛСТ 20% (П № 012674/01–230412) показаний для его применения всего два:

«- источник энергии, включающий легко утилизируемый липидный компонент (среднецепочечные триглицериды);

- обеспечение организма незаменимыми жирными кислотами в составе парентерального питания».

Кроме того, в инструкции предусмотрена и максимальная скорость инфузии, которая должна составлять «до 0,15 г липидов/кг массы тела/ч, что составляет до 0,75 мл/кг массы тела/ч».

Таким образом, в инструкции по использованию липидной эмульсии отсутствуют такие показания, как системная токсичность или побочные эффекты МА, а предлагаемая в клинических рекомендациях ФАР скорость введения явно превышает указанную в инструкции.

Как уже упоминалось выше, проект клинических рекомендаций ФАР «Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками» размещен на сайте Министерства здравоохранения РФ (2018) в виде Методических рекомендаций «Системная токсичность местных анестетиков». Естественно, возникает вопрос, а является ли этот документ нормативно-правовым актом и обязательен ли он к исполнению на территории РФ [3, 10]?

Согласно Постановлению Правительства РФ от 13 августа 1997 г. № 1009 «Об утверждении Правил подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации» нормативно-правовыми актами признаются документы, зарегистрированные в Министерстве юстиции РФ [7]. Методические рекомендации «Системная токсичность местных анестетиков» такой регистрации в Министерстве юстиции РФ не прошли, следовательно, не относятся к нормативно-правовым актам.

Заключение

Представляется целесообразным термин «системная токсичность» МА во всех официальных документах заменить определением «побочное действие лекарственного препарата» («побочные эффекты») как более достоверно отражающим суть имеющейся проблемы. Имеет место парадоксальная ситуация, когда, с одной стороны, применение липидных эмульсий при измененной системной реакции МА клинически обосновано и широко используется во всем мире, а с другой – применение

липидных эмульсий для этих целей является необоснованным и противозаконным в РФ. С большим сожалением следует признать, что в настоящее время отсутствуют нормативно-правовые акты

интенсивной терапии при измененной системной реакции МА и любые благие начинания в виде липидной реанимации могут быть чреваты юридическими последствиями.

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. Бгуашева Б. А. Острая токсичность и активность производных индола SBT-151 и SBT-818 при анестезии седалищного нерва // Успехи современного естествознания. – Пенза. – 2009. – № 7 – С. 40–43.
2. Зиганшина Л. Е. Решетникова И. Д. Фассахов Р. С. и др. Нежелательные лекарственные реакции: Методические рекомендации для врачей. – Казань, 2005. – 37с.
3. Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками // Клинические рекомендации. Утверждены Президиумом Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 30 марта 2018 г. [Электронный ресурс] // URL: <http://www.far.org.ru/recomendation> (дата обращения 11.11.2019 г.).
4. Коломаченко В. И., Фесенко В. С. Двадцать лет «серебряной пули» против интоксикации местными анестетиками // Медицина неотложных состояний – 2019. – Т. 99, № 4. – С. 19–29.
5. Малрой М. Местная анестезия. Практическое руководство. М.: Бином. Лаборатория знаний. – 2005. – 301с.
6. Медицинская токсикология: Национальное руководство / Под ред. Лужникова Е. А. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 923 с.
7. Постановление Правительства РФ от 13 августа 1997 г. № 1009 «Об утверждении правил подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации».
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
9. Рекомендации Европейского совета по сердечно-легочной реанимации, 2015. [Электронный ресурс] // URL: <https://3561f811-3ffd-43b6a2ad995b2f78d2e6.filesusr.com/ugd/359dbdb12e6d05f1d426291da53bf967e4ab0.pdf> (дата обращения 11.12.2019 г.).
10. Системная токсичность местных анестетиков. Методические рекомендации. Утверждены МЗ РФ 2018. [Электронный ресурс] // URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/manuals/adults> (дата обращения 11.11.2019 г.).
11. Федеральный закон от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
12. Adriani J., Campbell D., Yarberry H. Influence of absorption on systemic toxicity of local anesthetic agents // *Anesthesia & Analgesia* – 1959. – Vol. 38, № 5. – P. 370–377.
13. Dillane D., Finucane B. T. Local Anesthetic systemic toxicity // *Canad. J. Anesth.* – 2010. – Vol. 57, № 4. – P. 368–380.
14. Edwards I. R., Aronson J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management // *Lancet* – 2000. – Vol. 356, № 9237. – P. 1255–1259.
15. Gitman M. L., Fettiplace M. R., Weinberg G. L. et al. Local anesthetic systemic toxicity: A narrative literature review and clinical update on prevention, diagnosis, and management // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2019 – Vol. 144, № 3. – P. 783–795.
16. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity. The association of anaesthetists of Great Britain & Ireland. Available at: [Электронный ресурс] // URL: http://aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf. (дата обращения 11.12.2019 г.).
17. Lee L. A., Posner K. L., Cheney F. W. et al. Complications associated with eye blocks and peripheral nerve blocks: an American society of anesthesiologists closed claims analysis // *Region. Anesth. Pain Med.* – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 416–422.

REFERENCES

1. Bguasheva B.A. Acute toxicity and activity of indole derivatives SBT-151 and SBT-818 during sciatic nerve anesthesia. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya, Penza*, 2009, no. 7, pp. 40-43. (In Russ.)
2. Ziganshina L.E., Reshetnikova I.D., Fassakhov R.S. et al. *Nezhelelneye reaktssii: metod. rekomendatsii dlya vrachei*. [Adverse events: doctors' guidelines]. Kazan, 2005, 37 p.
3. *Intensivnaya terapiya pri sistemnoy toksichnosti mestnymi anestetikami. Klinicheskie rekomendatsii*. [Intensive care for systemic toxicity with local anesthetics. Guidelines]. Approved by Presidium of Association of Anesthesiologists and Reanimatologists as of March 30, 2018 (Epub.). Available: <http://www.far.org.ru/recomendation> (Accessed 11.11.2019).
4. Kolomachenko V.I., Fesenko V.S. The twentieth anniversary of the silver bullet against the intoxication with local anesthetics. *Meditsina Neotlozhnykh. Sostoyaniy*, 2019, vol. 99, no. 4, pp. 19-29. (In Russ.)
5. M. Mulroy. *Mestnaya anesteziya. Prakticheskoe rukovodstvo*. (Russ. Ed.: Michael F. Mulroy. A practical approach to regional anesthesia). Moscow, Binom. Laboratoriya Znaniy Publ., 2005, 301 p.
6. *Meditsinskaya toksikologiya: Natsionalnoe rukovodstvo*. [Medical toxicology: national guidelines]. Luzhnikov E.A., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, 923 p.
7. Edict no. 1009 by the RF Government as of August 13, 1997 On Approval of Rules for Preparation of Regulatory Legal Documents of Federal Executive Bodies and Their State Registration. (In Russ.)
8. Edict no. 4n by the Russian Ministry of Health as of January 14, 2019 On Approval of the Prescription Procedure for Drugs, Prescription Forms, Procedure for Prescription Forms Filling, Their Registration and Filing. (In Russ.)
9. *Rekomendatsii po provedeniyu reanimatsionnykh meropriyatiy Evropeyskogo soveta po reanimatsii*. (Russ. Ed.: The European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015). (Epub.), Available: <https://3561f811-3ffd-43b6a2ad995b2f78d2e6.filesusr.com/ugd/359dbdb12e6d05f1d426291da53bf967e4ab0.pdf> (Accessed 11.12.2019).
10. *Sistemnaya toksichnost mestnykh anestetikov. Metodicheskie rekomendatsii*. [Systemic toxicity of local anesthetics. Guidelines]. Approved by the RF MoH, 2018, (Epub.), Available: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/manuals/adults> (Accessed 11.11.2019).
11. Federal Law no. 489-FZ as of December 25, 2018 On Amendment of Chapter 40 of Federal Law on Mandatory Medical Insurance in the Russian Federation and On Basics of Health Care for Citizens of the Russian Federation. (In Russ.)
12. Adriani J., Campbell D., Yarberry H. Influence of absorption on systemic toxicity of local anesthetic agents. *Anesthesia & Analgesia*, 1959, vol. 38, no. 5, pp. 370-377.
13. Dillane D., Finucane B.T. Local Anesthetic systemic toxicity. *Canad. J. Anesth.*, 2010, vol. 57, no. 4, pp. 368-380.
14. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, vol. 356, no. 9237, pp. 1255-1259.
15. Gitman M.L., Fettiplace M.R., Weinberg G.L. et al. Local anesthetic systemic toxicity: A narrative literature review and clinical update on prevention, diagnosis, and management. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2019, vol. 144, no. 3, pp. 783-795.
16. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity. The association of anaesthetists of Great Britain & Ireland. Available at: (Epub.), Available: http://aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf. (Accessed 11.12.2019).
17. Lee L.A., Posner K.L., Cheney F.W. et al. Complications associated with eye blocks and peripheral nerve blocks: an American society of anesthesiologists closed claims analysis. *Region. Anesth. Pain Med.*, 2008, vol. 33, no. 5, pp. 416-422.

18. Mellin-Olsen J., Staender S., Whitaker D. K. et al. The Helsinki declaration on patient safety in anaesthesiology // Eur. J. Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 27, № 7. – P. 592–597.
19. Wadlund D. L. Local anesthetic systemic toxicity // AORN journal. – 2017. – Vol. 106, № 5. – P. 367–377.
20. Wolfe R. C., Spillars A. Local anesthetic systemic toxicity: reviewing updates from the American society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory // J. Perianesth. Nurs. – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 1000–1005.
18. Mellin-Olsen J., Staender S., Whitaker D.K. et al. The Helsinki declaration on patient safety in anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2010, vol. 27, no. 7, pp. 592–597.
19. Wadlund D.L. Local anesthetic systemic toxicity. *AORN Journal*, 2017, vol. 106, no. 5, pp. 367–377.
20. Wolfe R.C., Spillars A. Local anesthetic systemic toxicity: reviewing updates from the American society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory. *J. Perianesth. Nurs.*, 2018, vol. 33, no. 6, pp. 1000–1005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Унжаков Виталий Владимирович

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии. 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9.

E-mail: unzhakov7456@gmail.com (для корреспонденции)

ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100.

Нетесин Евгений Станиславович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: jeinnet@mail.ru

Горбачев Владимир Ильич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: gobachev_vi@iokb.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Vitaly V. Unzhakov

Postgraduate Institute for Public Health Workers, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department. 9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk, 680009

Email: unzhakov7456@gmail.com (for correspondence)

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileyny R.D., Irkutsk, 664049

Evgeniy S. Netesin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: jeinnet@mail.ru

Vladimir I. Gorbachev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department. Email: gobachev_vi@iokb.ru



Методические рекомендации

Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум»

«Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами»

В. Б. БЕЛОБОРОДОВ (МОСКВА), В. Г. ГУСАРОВ (МОСКВА), А. В. ДЕХНИЧ (СМОЛЕНСК), М. Н. ЗАМЯТИН (МОСКВА), Н. А. ЗУБАРЕВА (ПЕРМЬ), С. К. ЗЫРЯНОВ (МОСКВА), Д. А. КАМЫШОВА (МОСКВА), Н. Н. КЛИМКО (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), Р. С. КОЗЛОВ (СМОЛЕНСК), В. В. КУЛАБУХОВ (МОСКВА), Ю. С. ПОЛУШИН (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), В. А. РУДНОВ (ЕКАТЕРИНБУРГ), С. В. СИДОРЕНКО (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), И. В. ШЛЫК (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), М. В. ЭДЕЛЬШТЕЙН (СМОЛЕНСК), С. В. ЯКОВЛЕВ (МОСКВА)

СВЕДЕНИЯ О СОСТАВЕ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ, РАЗРАБАТЫВАВШЕЙ РЕКОМЕНДАЦИИ:

Белобородов Владимир Борисович – д.м.н., вице-президент Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва.

Гусаров Виталий Геннадьевич – д.м.н., главный врач стационара, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

Дехнич Андрей Владимирович – к.м.н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск.

Замятин Михаил Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии института усовершенствования врачей, главный специалист анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

Зубарева Надежда Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь.

Зырянов Сергей Кенсаринвич – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по терапии городской клинической больницы № 24, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва.

Камышова Дарья Андреевна – врач – клинический фармаколог ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

Климко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Козлов Роман Сергеевич – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности МЗ РФ, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск.

Кулабухов Владимир Витальевич – к.м.н., президент общественной организации «Российский Сепсис Форум», член координационного совета Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва.

Полушин Юрий Сергеевич – академик РАН, д.м.н., профессор, президент Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, проректор по научной работе, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Руднов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, председатель совета экспертов общественной организации «Российский Сепсис Форум», член координационного совета Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации Муниципального автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург.

Сидоренко Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, вице-президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», заведующий отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Шлык Ирина Владимировна – д.м.н., заместитель президента Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии клиники ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России», Санкт-Петербург.

Эдельштейн Михаил Владимирович – к.б.н., заведующий лабораторией антибиотикорезистентности Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск.

Яковлев Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва.

РЕЗЮМЕ

Введение. В большинстве регионов мира, в том числе и в России, получают широкое распространение штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству используемых в медицинских организациях антимикробных препаратов, что закономерно ведет к снижению эффективности антимикробной терапии при лечении нозокомиальных инфекций. В этой связи своевременное назначение адекватной антибактериальной терапии приобретает очень большое значение.

Цель рекомендаций: представить в обобщенном виде информацию о современных подходах к микробиологической диагностике и оценке ее результатов, а также о принципах рационального использования антимикробных и противогрибковых препаратов, в том числе при инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов.

Материал и методы. В основу положены данные из публикаций, полученные в ходе рандомизированных исследований, а также изложенные в международных клинических рекомендациях в виде положений, имеющих высокую степень доказательности. Рекомендации подготовлены рабочей группой российских экспертов, обладающих большим опытом исследовательской и практической работы в рассматриваемой области. Окончательный вариант рекомендаций был рассмотрен и утвержден 11.10.2019 г. на совместном заседании рабочей группы и представителей общественных организаций – инициаторов разработки Методических рекомендаций (Российская некоммерческая общественная организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественная организация «Российский Сепсис Форум»).

Заключение. Рекомендации отражают междисциплинарное консенсусное мнение о подходах к диагностике и антибактериальной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Изложенные в них положения целесообразно использовать при определении тактики эмпирической и этиотропной терапии наиболее тяжелых инфекций.

Ключевые слова: инфекция, микробы, детекция микроорганизмов, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, эмпирическая антибактериальная терапия

Для цитирования: Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Полушин Ю.С., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Шлык И.В., Эдельштейн М.В., Яковлев С.В. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 52-83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83

Guidelines

of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum

Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms

V. B. BELOBORODOV (MOSCOW), V. G. GUSAROV (MOSCOW), A. V. DEKHNICH (SMOLENSK), M. N. ZAMYATIN (MOSCOW), N. A. ZUBAREVA (PERM), S. K. ZYRYANOV (MOSCOW), D. A. KAMYSHOVA (MOSCOW), N. N. KLIMKO (ST.PETERSBURG), R. S. KOZLOV (SMOLENSK), V. V. KULABUKHOV (MOSCOW), YU. S. POLUSHIN (ST.PETERSBURG), V. A. RUDNOV (EKATERINBURG), S. V. SIDORENKO (ST.PETERSBURG), I. V. SHLYK (ST.PETERSBURG), M. V. EDELSHTEIN (SMOLENSK), S. V. YAKOVLEV (MOSCOW)

WORKING PARTY DEVELOPING THE GUIDELINES:

Vladimir B. Beloborodov – Doctor of Medical Sciences, Vice President of the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Head of Infectious Diseases Department of Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

Vitaly G. Gusarov – Doctor of Medical Sciences, Head Physician of the In-Patient Unit, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department of Postgraduate Medical Training Institute of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Andrey V. Dekhnich – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Research of Antimicrobial Chemotherapy Research Institute of Smolensk State Medical University, Russian Ministry of Health, Smolensk, Russia

Mikhail N. Zamyatin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department of Postgraduate Medical Training Institute, Chief Anesthesiologist and Emergency Physician of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Nadezhda A. Zubareva – Doctor of Medical Sciences, Professor of General Surgery Department no. 1 of E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Ministry of Health, Perm, Russia

Sergey K. Zyryanov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Chief Physician for Therapy of Municipal Clinical Hospital no. 24, Head of General and Clinical Pharmacology Department of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Darya A. Kamysheva – Clinical Pharmacologist of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Nikolay N. Klimko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department for Clinical Mycology, Allergology and Immunology of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, the Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

Roman S. Kozlov – Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Expert in Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance of the Russian Ministry of Health, President of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Director of Antimicrobial Chemotherapy Research Institute of Smolensk State Medical University, Russian Ministry of Health, Smolensk, Russia.

Vladimir V. Kulabukhov – Candidate of Medical Sciences, President of NGO Russian Sepsis Forum, Member of Coordination Council of Association of Anesthesiologists-Intensivists, Leading Researcher of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Yury S. Polushin – Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, President of Association of Anesthesiologists-Intensivists, Vice Rector for Research, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care of Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia.

Vladimir A. Rudnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice President of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Chair of Expert Council of NGO Russian Sepsis Forum, Member of Coordination Council of Association of Anesthesiologists-Intensivists, Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Toxicology Department of Smolensk State Medical University, Russian Ministry of Health, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care of Municipal Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia.

Sergey V. Sidorenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice President of the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Head of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Department of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of Federal Medical Biological Agency; Professor of Medical Microbiology Department of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, the Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia.

Irina V. Shlyk – Doctor of Medical Sciences, Deputy President of Association of Anesthesiologists-Intensivists, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care of the Clinic of Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia.

Mikhail V. Edelshtein – Candidate of Biological Sciences, Head of Antibiotic Resistance Laboratory of Antimicrobial Chemotherapy Research Institute of Smolensk State Medical University, Russian Ministry of Health, Smolensk, Russia.

Sergey V. Yakovlev – Doctor of Medical Sciences, Professor, President of the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Head of Hospital Therapy Department no. 2 of General Medicine Faculty of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

ABSTRACT

Introduction. Strains of microorganisms resistant to antimicrobial agents are commonly found in medical units throughout most regions of the world, including Russia. This leads to lower antimicrobial therapy efficacy when treating nosocomial infections. In this regard, the timely implementation of adequate antibiotic therapy is of great importance.

The objective of the guidelines: To provide summarized information on contemporary approaches to microbiological diagnostics and the assessment of results, as well as the principles of rational use of antimicrobial and antifungal agents, including treatment of infections caused by multiple drug-resistant strains of microorganisms.

Subjects and methods. These guidelines are based on published data obtained in the course of randomized trials, as well as information presented in the provisions of international guidelines supported by high-level evidence. The guidelines were prepared by a working group of Russian experts with extensive experience in research and practical work in this area. On October 11, 2019, the final version of the guidelines was reviewed and approved at a joint meeting of the working group and representatives of the public organizations which initiated the development of these guidelines (Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), NGO Russian Sepsis Forum).

Conclusion. The guidelines reflect an interdisciplinary consensus of approaches to the diagnostics and antibiotic therapy of infections caused by multiresistant microorganisms. The provisions set forth should be used to decide on the strategy of empirical and etiologic therapy of the most severe infections.

Key words: infection, microbes, detection of microorganisms, antibiotic therapy, antibiotic resistance, empirical antibiotic therapy

For citations: Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Polushin Yu.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Shlyk I.V., Edelshtein M.V., Yakovlev S.V. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 1, P. 52-83. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83

Содержание рекомендаций

1. Современные проблемы и распространение антибиотикорезистентности в РФ

В XXI в. проблема антибиотикорезистентности приобрела особую значимость во всем мире. Резистентность к антибиотикам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Согласно оценкам международных экспертов, антимикробная резистентность является причиной более 700 тыс. смертельных случаев ежегодно (в том числе в Европе – 22 тыс. случаев). Предполагается, что к 2050 г. эта цифра может увеличиться до 10 млн человек.

В России эта проблема также имеет место. По данным Российского многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон», «ЭРГИНИ», оценочная частота нозокомиальных инфекций в России составляет около 2,3 млн случаев в год [16, 19].

Характеристика наиболее проблемных резистентных возбудителей (ПРВ) нозокомиальных инфекций, а также методов идентификации приведена ниже*.

Enterobacterales. По результатам исследования «МАРАФОН» [15], представители порядка Enterobacterales в совокупности являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций в России на протяжении последних лет.

В 2015–2016 гг. доля изолятов Enterobacterales среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций достигла 48,2%. Энтеробактерии характеризуются высоким уровнем устойчивости к антимикробным препаратам. На сегодняшний день наибольшее клиническое значение имеет высокая распространенность резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к цефалоспорином и карбапенемам. Устойчивость к цефалоспорином среди госпитальных штаммов энтеробактерий в России достигла уровня $> 70\%$, главным образом вследствие распространения β -лактамаз расширенного спектра (ESBL), преимущественно группы CTX-M. В 2015–2016 гг. большинство изолятов являлись резистентными к оксимино- β -лактамам: цефотаксиму – 78,4%, цефтазидиму – 67,2%, цефепиму – 68,4% и азтреонаму – 71,5%. Продукция ESBL выявлена у 67,8% изолятов. Отмечается также отчетливая тенденция к повышению уровня резистентности нозокомиальных энтеробактерий к карбапенемам: имипенему (6,9%), меропенему (6,5%) и эртапенему (23,6%), в том числе опосредованной продукцией различных карбапенемаз (14,4%): сериновых карбапенемаз группы OXA-48 (11,4%), группы KPC ($< 0,1\%$) и металло- β -лактамаз (MBL) группы NDM-1 (2,7%). *Klebsiella pneumoniae* является наиболее частым продуцентом карбапенемаз, причем большинство карбапенемазопродуцирующих изолятов *K. pneumoniae* относятся к международным клонам «высокого риска»: CG395 (45,6%), CG11 (12,3%), CG147 (10,5%) и CG307 (10,5%). Наиболее высокую активность в отношении нозокомиальных энтеробактерий демонстрируют в настоящее время цефтазидим/авибактам ($< 3,5\%$ резистентных изолятов) и азтреонам/авибактам (МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,06 и 0,25 мг/л соответственно), а среди не- β -лактамных антибиотиков – колистин (18,6% резистентных изолятов). Тигециклин обладает высокой *in vitro* активностью в отношении *E. coli* (3,9% резистентных изолятов).

Проблемой является не только антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов энтеробактерий, но и рост устойчивости штаммов, вызывающих внебольничные инфекции. Так, в 2017–2018 гг. 27% изолятов *E. coli*, выделенных у взрослых пациентов с внебольничными инфекциями, являлись продуцентами ESBL и были устойчивыми к цефало-

спорином 3–4-го поколений. Частота устойчивости к амоксицилину/клавуланату составляла 45,1%, к ципрофлоксацину – 38,9%, к ко-тримоксазолу – 38,5%, к эртапенему – 2,9%. Для штаммов *E. coli*, выделенных при внебольничных интраабдоминальных инфекциях, наблюдалась схожая ситуация.

Pseudomonas aeruginosa – один из наиболее распространенных возбудителей нозокомиальных инфекций. На протяжении ряда лет он остается одним из ведущих патогенов в России: доля изолятов этого микроорганизма среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2015–2016 гг. составляла 17,4%. Частота устойчивости нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к антибиотикам в 2015–2016 гг. составила (в порядке убывания *in vitro* активности): к колистину – 1,4%, азтреонаму – 41,5%, цефтазидиму/авибактаму – 41,6%, амикацину – 47,7%, цефепиму – 51,5%, тобрамицину – 54,2%, меропенему – 55,5%, гентамицину – 56,3%, цефтазидиму – 56,8%, пиперациллину/тазобактаму – 62,0%, ципрофлоксацину – 63,3%, пиперациллину – 65,2%, имипенему – 67,5% и тикарциллину/клавуланату – 97,6%. Более 35% изолятов продуцируют карбапенемазы: MBL групп VIM (30,5%) и IMP (0,3%) и сериновые карбапенемазы группы GES-5 (4,2%). Продуценты MBL проявляют высокую устойчивость ко всем антибиотикам, кроме азтреонама (49%) и полимиксинов (0%); продуценты GES-5 – к большинству препаратов, кроме цефтазидима/авибактама (11,9%) и полимиксинов (0%). Карбапенемазопродуцирующие штаммы *P. aeruginosa* относятся в основном к международным клонам высокого риска: CC235 (76,3%) и CC654 (21%) [18].

Acinetobacter spp. Доля изолятов *Acinetobacter* spp. среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2015–2016 гг. составила 17,4%. *Acinetobacter baumannii* в настоящее время является одним из наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций (16,8%). Родственные *A. baumannii* виды (*A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. dijkshoorniae* и *A. seifertii*) также обычно выделяются из образцов клинического материала госпитализированных пациентов, тогда как другие виды рода *Acinetobacter*, включая *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. ursingii* и *A. variabilis*, чаще выделяются из объ-

* ПРВ – микроорганизмы, проявляющие устойчивость к большинству доступных антимикробных препаратов. Для лечения инфекций, вызванных ПРВ, необходимо применение дорогостоящих схем антимикробной терапии. На текущий момент перечень ПРВ, рассматриваемых в данных методических рекомендациях, включает:

- Enterobacterales, продуцирующие карбапенемазы (CPE);
- Enterobacterales, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (ESBL);
- *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам (CRPa, включая штаммы, продуцирующие карбапенемазы);
- *Acinetobacter baumannii* complex, устойчивые к карбапенемам (CRAb, включая штаммы, продуцирующие карбапенемазы);
- *Stenotrophomonas maltophilia*, устойчивые к триметоприму/сульфаметоксазолу;
- *Burkholderia cepacia* complex;
- *Staphylococcus* spp., устойчивые к β -лактамным антибиотикам, за исключением анти-MRSA цефемов (MRS);
- *Enterococcus* spp., устойчивые к ванкомицину (VRE).

В дальнейшем перечень ПРВ может быть изменен с учетом актуальных эпидемиологических данных о состоянии антибиотикорезистентности.

ектов окружающей среды и лишь в редких случаях могут колонизировать или вызывать инфекции у госпитализированных пациентов. *A. baumannii* и родственные виды обладают значительно более низкой природной чувствительностью к большинству β -лактамовых антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, что ограничивает выбор препаратов, потенциально применимых для терапии инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp. Устойчивость нозокомиальных изолятов *A. baumannii* к карбапенемам (имипенему и меропенему) в 2015–2016 гг. составила 77,4 и 77,1% соответственно. Более 76% изолятов *A. baumannii* являются продуцентами приобретенных карбапенемаз, относящихся к группам OXA-24/40 (57,5%), OXA-23 (18,4%) и OXA-58 (0,1%). Большинство продуцентов карбапенемаз относятся к международным клонам высокого риска: CC92/208^{OXF} (60,3%), CC944^{OXF} (25,4%) и CC109/231^{OXF} (11,6%). Подавляющее большинство изолятов *A. baumannii* устойчивы к ципрофлоксацину (99,0%), амикацину (89,2%) и гентамицину (77,4%). Частота резистентности к тобрамицину и триметоприму/сульфаметоксазолу отмечается реже: 50,6 и 41,2% соответственно. Наиболее высокой активностью *in vitro* обладает колистин (0,9% резистентных изолятов) [16].

Stenotrophomonas maltophilia и *Burkholderia cepacia* complex. Данные микроорганизмы в целом являются более редкими возбудителями нозокомиальных инфекций по сравнению с перечисленными выше, но могут вызывать локальные вспышки нозокомиальных инфекций, преимущественно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). *S. maltophilia* и виды *B. cepacia* complex характеризуются природной устойчивостью к подавляющему большинству антимикробных препаратов. Для лечения инфекций, вызванных *S. maltophilia*, препаратом выбора является триметоприм-сульфаметоксазол, однако приобретенная устойчивость к нему также описана у данного возбудителя. В настоящее время отсутствуют международно принятые критерии оценки чувствительности *B. cepacia* complex к антимикробным препаратам, и рутинное определение чувствительности *in vitro* не рекомендуется. Для терапии инфекций, вызванных данными микроорганизмами, используются различные комбинации антимикробных препаратов, включая цефтазидим/авибактам, азтреонам, триметоприм-сульфаметоксазол, левофлоксацин, меропенем.

Staphylococcus spp. Доля *Staphylococcus aureus* в структуре бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2015–2016 гг. составила 8,8%. Таким образом, роль *S. aureus* в этиологии нозокомиальных инфекций в Российской Федерации постепенно снижается. Однако данный возбудитель встречается существенно чаще при инфекциях кожи и мягких тканей и инфекциях кровотока. Другие виды стафилококков обычно имеют значение при инфекциях, связанных с наличием искусственных материалов и протезов. Основной проблемой ан-

тибиотикорезистентности стафилококков является приобретенная устойчивость к β -лактамам антибиотикам. Так, в проведенных ранее многоцентровых российских исследованиях доля метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) варьировала от 24,9 до 66,9%, а в 2015–2016 гг. составила 32,4%. Наибольшей активностью в отношении нозокомиальных штаммов *S. aureus* обладают гликопептиды и липопептиды (ванкомицин, телаванцин, далбавандин, даптомицин) и оксазолидиноны (линезолид, тедизолид). Резистентность к данным препаратам не была выявлена в рамках исследования «МАРАФОН». Кроме того, высокую активность демонстрируют тигециклин, триметоприм-сульфаметоксазол, фузидиевая кислота, рифампицин и цефтаролин (0,6; 1,6; 2,6; 4,1 и 9,4% устойчивых изолятов соответственно). Аминогликозиды, макролиды, линкозамиды и фторхинолоны проявляют умеренную или низкую активность [13].

Enterococcus spp. Доля *Enterococcus* spp. в структуре бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2015–2016 гг. составила 6,0%; наиболее часто выделяются *E. faecalis* (63,1%) и *E. faecium* (34,4%). Для *E. faecalis* характерна высокая чувствительность к большинству антимикробных препаратов, применяющихся для терапии энтерококковых инфекций: все штаммы чувствительны к линезолиду, ванкомицину, тигециклину, большинство (97,3%) также чувствительны к ампициллину. *E. faecium*, в отличие от *E. faecalis*, характеризуется высокой частотой устойчивости к ампициллину (резистентность 90,9%), а также наличием устойчивых к ванкомицину изолятов (9,1%). При этом все штаммы *E. faecium* сохраняют чувствительность к линезолиду и подавляющее большинство (99,2%) – к тигециклину. Для всех представителей рода *Enterococcus* отмечается высокая частота устойчивости к гентамицину и ципрофлоксацину – суммарно 60,5 и 68,2% соответственно.

2. Методы выявления наиболее значимых фенотипов и маркеров антибиотикорезистентности

Данный раздел содержит рекомендации по выявлению наиболее значимых фенотипов и маркеров антибиотикорезистентности в повседневной практике клинических микробиологических лабораторий для определения случая ПРВ, но не содержит детального описания лабораторных процедур, а также методов, используемых в экспертных и научных целях, и процедур выявления бессимптомного носительства полирезистентных микроорганизмов.

Определение чувствительности ко всем антимикробным препаратам, включая потенциально активные против ПРВ, рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» (размещены на интернет-портале главного внештатного специалиста Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности – <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/>).

В ряде случаев для выявления клинически и эпидемиологически значимых фенотипов и маркеров антибиотикорезистентности требуется использование дополнительных лабораторных методов, которые могут являться обязательными для определения ПРВ, как указано ниже.

2.1. Выявление карбапенемаз у представителей порядка Enterobacterales

Продукция карбапенемаз является основным и наиболее эффективным механизмом резистентности к карбапенемам у энтеробактерий [31, 32, 38, 51, 59, 61]. Тем не менее значения МПК карбапенемазопродуцирующих штаммов энтеробактерий (СРЕ) могут быть ниже установленных клинических пограничных значений для резистентных штаммов. В ряде случаев отмечается клиническая неэффективность карбапенемов при терапии инфекций, вызванных СРЕ, несмотря на сохранение ими *in vitro* чувствительности при использовании формальных критериев интерпретации результатов определения чувствительности. Поэтому монотерапия карбапенемами в стандартных режимах дозирования не может считаться адекватной при инфекциях, вызванных СРЕ, даже в случае наличия формальной чувствительности к карбапенемам. С другой стороны, резистентность низкого уровня к отдельным представителям группы карбапенемов может быть вызвана альтернативными механизмами, которые имеют меньшее клиническое и эпидемиологическое значение. При отсутствии продукции карбапенемаз терапия с использованием *in vitro* активного карбапенема является адекватной даже в случае наличия устойчивости к отдельным представителям данной группы антибиотиков.

При наличии результатов определения чувствительности выявление продукции карбапенемаз

должно проводиться для всех изолятов с МПК меропенема > 0,125 мг/л или диаметром зоны подавления роста вокруг диска с меропенемом (10 мкг) < 28 мм. В стационарах с высоким уровнем распространенности СРЕ выявление продукции карбапенемаз может проводиться для всех изолятов энтеробактерий до получения данных о чувствительности к карбапенемам. При наличии у пациента факторов риска инфицирования СРЕ выявление генов карбапенемаз может также осуществляться с использованием молекулярно-генетических методов (методов амплификации нуклеиновых кислот – МАНК) в образцах нативного биоматериала или положительных гемокультур до выделения возбудителя в чистой культуре.

Основными типами карбапенемаз у энтеробактерий являются сериновые β-лактамазы групп КРС и OXA-48 и металло-β-лактамазы (MBL) группы NDM. Дифференциация сериновых и металло-карбапенемаз является значимой не только для эпидемиологии, но и для выбора адекватной антибактериальной терапии ввиду различной чувствительности к антибиотикам продуцентов этих ферментов. Поэтому для установления случая инфекции, вызванной СРЕ, необходимо как подтверждение наличия карбапенемаз, так и их дифференциация на сериновые и MBL одним из нижеперечисленных методов.

Сравнительная характеристика методов определения продукции карбапенемаз представлена в табл. 1.

Метод инактивации карбапенемов (*Carbapenem Inactivation Method – CIM/eCIM*). CIM представляет собой простой, малозатратный и эффективный тест для выявления продукции карбапенемаз у грамотрицательных бактерий [10, 60]. Принцип

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов определения карбапенемаз
Table 1. Comparative characteristics of carbapenemase testing methods

Метод	Исследуемый материал	Преимущества	Ограничения
Метод инактивации карбапенемов (CIM- и eCIM-тест)	Чистая культура микроорганизма	Простота выполнения. Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Низкая стоимость	Необходимость выделения чистой культуры микроорганизма. Длительность выполнения (18–24 ч)
Иммунохроматографические тесты	Чистая культура микроорганизма	Простота выполнения. Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Быстрота выполнения теста. Высокая информативность (определение типа карбапенемаз)	Необходимость выделения чистой культуры микроорганизма. Отсутствие возможности выявления редких/новых типов карбапенемаз. Сравнительно высокая стоимость расходных материалов
Молекулярно-генетические методы	Нативный клинический материал Чистая культура микроорганизма	Быстрое получение результата. Возможность проведения исследования с использованием нативного клинического материала. Высокая информативность (определение типа карбапенемаз)	Необходимость наличия специального оборудования и/или квалифицированного персонала. Сравнительно высокая стоимость оборудования и/или расходных материалов. Отсутствие возможности выявления редких/новых типов карбапенемаз и фенотипической экспрессии генов

метода – выявление ферментативного гидролиза при инкубации карбапенема с суспензией исследуемой бактериальной культуры. В качестве источника карбапенема используется диск с меропенемом (10 мкг) для определения чувствительности диско-диффузионным методом. Оценка результатов проводится на основании наличия или отсутствия зоны подавления роста чувствительного контрольного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 вокруг диска с меропенемом, предварительно инкубированного с исследуемой бактериальной культурой. Общая продолжительность исследования – 8–12 ч.

еСІМ представляет собой модификацию классического СІМ-теста и используется для дифференциации сериновых карбапенемаз и MBL [54]. При выполнении еСІМ-теста в дополнение к инкубации исследуемой культуры с диском с меропенемом проводится параллельная инкубация с диском с меропенемом и ингибитором MBL – этилендиаминтетраацетатом натрия (ЭДТА). Индикация гидролиза меропенема и подавления активности фермента (в случае MBL) осуществляется на основании сравнения зон подавления роста контрольного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 вокруг дисков с меропенемом и меропенемом + ЭДТА.

Иммунохроматографические тесты. Иммунохроматографические тесты отличаются высокой чувствительностью, скоростью получения результата (около 15 мин) и возможностью определения типа фермента [42]. Данные тесты по своей специфичности практически не уступают молекулярно-генетическим методам, при этом они не требуют аппаратного обеспечения и выигрывают по времени получения результата у СІМ-метода. Материалом для исследования является суспензия исследуемой бактериальной культуры. В настоящее время существуют комбинированные тесты для одновременной детекции карбапенемаз, относящихся к группам KPC, OXA-48, VIM, IMP и NDM.

Молекулярно-генетические методы выявления генов карбапенемаз. Молекулярно-генетические методы, включая наиболее часто используемый – ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), применяются для выявления и идентификации генов наиболее распространенных карбапенемаз как непосредственно в образцах биоматериала, так и у выделенных в чистой культуре микробных изолятов. Основными преимуществами МАНК являются высокая скорость анализа (от 1 до 3 ч), чувствительность, специфичность и возможность дифференциальной детекции карбапенемаз различных типов. Доступные в РФ в настоящее время тесты на основе ПЦР в режиме реального времени позволяют надежно выявлять у энтеробактерий гены карбапенемаз, относящихся к группам KPC, OXA-48, VIM, IMP и NDM. Ограничением этих методов, однако, является невозможность обнаружения редких типов карбапенемаз, не входящих в используемую тест-систему, а также невозможность оценки фенотипической экспрессии выявляемых генов. Поэтому

использование молекулярно-генетических методов не заменяет фенотипические методы определения чувствительности.

2.2. Выявление устойчивости к карбапенемам у *Pseudomonas aeruginosa*

Фенотипическое определение чувствительности. Определение чувствительности *P. aeruginosa* к карбапенемам и другим антимикробным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, фенотипическими методами рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» (<http://www.antibiotic.ru/minzdrav/>). Рекомендуется определять чувствительность *P. aeruginosa* к следующим препаратам группы карбапенемов: меропенему (обязательно), имипенему (обязательно), дорипенему (опционально; активность дорипенема может быть косвенно оценена на основании результатов определения чувствительности к меропенему). Случаи формирования резистентности *P. aeruginosa* к одному из карбапенемов (имипенему или меропенему) при сохранении чувствительности ко второму препарату не являются редкими.

Выявление продукции карбапенемаз у *P. aeruginosa*. Продукция карбапенемаз приводит к формированию перекрестной устойчивости ко всем карбапенемам у *P. aeruginosa* и часто сочетается с наличием других механизмов резистентности к антибиотикам разных групп. Однако резистентность ко всем карбапенемам может также являться следствием сочетания различных механизмов (изменения проницаемости и эффлюкса). Наиболее распространенным типом карбапенемаз у *P. aeruginosa* в РФ являются MBL группы VIM. Реже встречаются сериновые карбапенемазы группы GES (GES-5-подобные ферменты) и MBL группы IMP. Как и в случае энтеробактерий, выявление и дифференциация MBL и сериновых карбапенемаз у *P. aeruginosa* имеет важное эпидемиологическое и клиническое значение, в том числе для выбора эффективной терапии. Для выявления карбапенемаз могут быть использованы описанные выше для Enterobacterales фенотипические методы (СІМ и еСІМ) и молекулярно-генетические методы (ПЦР-РВ). Тестирование может проводиться после выявления устойчивости к карбапенемам выделенных в чистой культуре изолятов или до получения результатов определения чувствительности к антибиотикам (при наличии локальных эпидемиологических данных о высокой частоте встречаемости карбапенемаз). Молекулярно-генетические методы могут дополнительно использоваться для быстрой детекции генов карбапенемаз в клиническом материале до выделения возбудителя в чистой культуре.

2.3. Выявление устойчивости к карбапенемам у *Acinetobacter* spp.

Фенотипическое определение чувствительности *Acinetobacter* spp. Определение чувствительности

Acinetobacter spp. к карбапенемам и другим антимикробным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, фенотипическими методами рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» (<http://www.antibiotic.ru/minzdrav/>).

Карбапенемы, к которым следует определять чувствительность *Acinetobacter* spp.: меропенем (обязательно) и имипенем (обязательно).

Выявление продукции карбапенемаз у *Acinetobacter* spp. В РФ продукция приобретенных карбапенемаз является основным механизмом резистентности *Acinetobacter* spp. к карбапенемам. Наиболее распространенными типами карбапенемаз являются ферменты группы OXA-24/40 и OXA-23, реже встречаются карбапенемазы группы OXA-58, продукция MBL групп VIM, IMP и NDM отмечается крайне редко. Доступные в настоящее время фенотипические методы, включая CIM, обладают относительно низкой эффективностью выявления карбапенемаз у *Acinetobacter* spp. и поэтому не могут быть рекомендованы для рутинного использования. Выявление генов карбапенемаз у *Acinetobacter* spp. с помощью молекулярно-генетических методов имеет в основном эпидемиологическое значение, за исключением случаев их использования для быстрой детекции с целью принятия решения о необходимости использования альтернативных антибактериальных препаратов или комбинированных схем терапии, потенциально активных в отношении карбапенеморезистентных штаммов.

2.4. Выявление β-лактамаз расширенного спектра (ESBL) у энтеробактерий

β-Лактамазы расширенного спектра (ESBL) – ферменты, гидролизующие пенициллины и цефалоспорины, в том числе цефалоспорины III и IV поколений, а также монобактамы (азтреонам), но не гидролизующие цефамицины и карбапенемы. Большинство ESBL относятся к классу A сериновых β-лактамаз и подавляются «классическими» ингибиторами (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом), а также авибактамом [26].

Наиболее частыми продуцентами ESBL являются *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, однако продукция ESBL встречается и у всех других клинически значимых видов энтеробактерий. Распространенность ESBL-продуцирующих изолятов зависит от ряда факторов, таких как биологический вид, географическое расположение, тип стационара/отделения, группа пациентов и тип инфекции, в результате чего в разных исследованиях были зарегистрированы достаточно широкие вариации [33].

Вариации в уровне экспрессии и свойствах различных ESBL (эффективности гидролиза разных оксимино-β-лактамов: цефотаксима, цефтазидима, цефепима и азтреонама), а также наличие дополнительных механизмов резистентности (других β-лактамаз, нарушения проницаемости) обуславливают

существенные различия в уровнях устойчивости ESBL-продуцирующих изолятов, а также являются причиной недостаточной воспроизводимости и точности определения чувствительности к оксимино-β-лактамам при проведении *in vitro* тестирования продуцентов ESBL с помощью любых стандартных (ручных и автоматизированных) методов [39, 64]. Значения МПК ESBL-продуцентов могут быть ниже установленных клинических пограничных значений для резистентных штаммов. Тем не менее в ряде случаев отмечается клиническая неэффективность цефалоспоринов и азтреонама при терапии инфекций, вызванных формально «чувствительными» продуцентами ESBL. Поэтому монотерапия этими препаратами в стандартных режимах дозирования не может считаться адекватной при обнаружении продукции ESBL. С другой стороны, резистентность к цефалоспорином III поколения и азтреонаму может быть вызвана альтернативными механизмами, например продукцией цефалоспориноаз класса C (AmpC). При этом большинство продуцентов AmpC сохраняют чувствительность к цефепиму.

Учитывая высокую частоту встречаемости ESBL у возбудителей нозокомиальных инфекций (> 70%) и растущую распространенность ферментов этой группы среди возбудителей внебольничных инфекций (> 15-25%) в РФ, определение продукции ESBL рекомендуется проводить одновременно с определением чувствительности к антибиотикам.

Сравнительная характеристика методов определения ESBL у энтеробактерий представлена в табл. 2.

Метод «двойных дисков». Метод «двойных дисков» представляет собой вариант классического дискодиффузионного метода определения чувствительности, который позволяет обнаружить продукцию ESBL по наличию расширенной зоны подавления роста между дисками с оксимино-β-лактамами (цефтазидимом, цефотаксимомом, цефепимомом, азтреонамомом), и диском, содержащим клавулановую кислоту (в виде стандартной комбинации с амоксициллином). Наибольшую чувствительность и специфичность детекции ESBL у различных видов энтеробактерий обеспечивает использование дисков с цефепимом (в том числе у видов с природной продукцией AmpC) и азтреонамом (в том числе у изолятов, одновременно продуцирующих MBL). Данный метод является наиболее универсальным и может быть использован для обнаружения ESBL у всех видов Enterobacterales, однако визуальная оценка синергизма по расширению зоны подавления роста между дисками является относительно субъективной и требует наличия опыта при учете результатов.

Метод «комбинированных дисков». Метод «комбинированных дисков» представляет собой вариант классического дискодиффузионного метода определения чувствительности, в котором используются диски, содержащие комбинации оксимино-цефалоспоринов с одним из классических ингибиторов

Таблица 2. Сравнительная характеристика методов определения ESBL

Table 2. Comparative characteristics of ESBL testing methods

Метод	Исследуемый материал	Преимущества	Ограничения
Метод «двойных дисков»	Чистая культура микроорганизма	Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Низкая стоимость	Субъективная оценка результата
Метод «комбинированных дисков»	Чистая культура микроорганизма	Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Низкая стоимость. Простота выполнения и учета результатов	Ограничения возможности детекции ESBL у отдельных видов Enterobacterales. Возможность получения ложноотрицательных результатов у изолятов, копродуцирующих другие цефалоспорин-гидролизующие ферменты, и у изолятов с экстремально высоким уровнем устойчивости к цефалоспорином
Методы определения МПК оксимино-цефалоспоринов и их комбинаций с ингибиторами ESBL	Чистая культура микроорганизма	Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Низкая стоимость. Простота выполнения и учета результатов. Тесты на наличие ESBL интегрированы в стандартные панели определения чувствительности для автоматизированных систем	Ограничения возможности детекции ESBL у отдельных видов Enterobacterales. Возможность получения ложноотрицательных результатов у изолятов, копродуцирующих другие цефалоспорин-гидролизующие ферменты, и у изолятов с экстремально высоким и низким уровнем устойчивости к цефалоспорином
Молекулярно-генетические методы	Нативный клинический материал или культура микроорганизма	Быстрое получение результата. Возможность проведения исследования с использованием нативного клинического материала	Необходимость наличия специального оборудования и/или квалифицированного персонала. Сравнительно высокая стоимость оборудования и/или расходных материалов. Ограниченный спектр детектируемых типов ESBL (только CTX-M)

(цефотаксим/клавулановая кислота, цефтазидим/клавулановая кислота или цефподоксим/сульбактам). Результат теста учитывается на основании сравнения зон задержки роста вокруг дисков с ингибиторозащищенными цефалоспорином и зон задержки роста вокруг дисков с соответствующими незащищенными цефалоспорином. Различие в зонах подавления роста на ≥ 5 мм свидетельствует о наличии ESBL. Данный тест является наиболее простым в исполнении, однако позволяет выявлять продукцию ESBL на основании вышеуказанного критерия только у отдельных видов энтеробактерий: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, и является недостаточно эффективным для других видов, а также для штаммов, копродуцирующих другие ферменты, гидролизующие цефалоспорины.

Ручные и автоматизированные методы определения МПК оксимино-цефалоспоринов и их комбинаций с клавулановой кислотой. При определении МПК любым доступным в микробиологической лаборатории методом (градиентной диффузии, с помощью автоматизированных систем и ручных панелей) определение продукции ESBL проводится на основании сравнения МПК оксимино-цефалоспоринов и их комбинаций с клавулановой кислотой. Снижение МПК хотя бы одного из цефалоспоринов в присутствии ингибитора в 8 раз и более (на 3 по-

следовательных двукратных разведения) свидетельствует о наличии ESBL. Тесты на наличие ESBL интегрированы в стандартные панели для определения чувствительности Enterobacterales большинства производителей автоматизированных систем и, таким образом, позволяют проводить обнаружение данного механизма резистентности одновременно с оценкой чувствительности к антибиотикам. Определение ESBL с помощью автоматизированных систем, ручных панелей МПК и градиентных полосок (E-test, MICE, MTS) обычно является эффективным для таких видов, как *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, но может быть недостаточно чувствительным для видов с природной продукцией AmpC (*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia spp.*, *Morganella morganii*). Затруднения также может вызывать выявление ESBL у штаммов любых видов с экстремально высоким и низким уровнем устойчивости к цефалоспорином, а также у изолятов, копродуцирующих другие цефалоспорин-гидролизующие ферменты (особенно при использовании автоматизированных систем и панелей с ограниченным числом тестируемых разведений антибиотиков). При выявлении сниженной чувствительности к оксимино-цефалоспорином (МПК ≥ 1 мг/л) сомнительные результаты выявления ESBL рекомендуется проверять с помощью

дополнительных фенотипических тестов (например, методом «двойных дисков»).

Молекулярно-генетические методы выявления ESBL. ESBL представляют собой генетически разнообразную группу ферментов, которая объединяет множество генетических типов (семейств). Наиболее распространенными в настоящее время являются ферменты CTX-M-группы (> 90% всех ESBL). Реже встречаются ESBL SHV-типа, которые представляют собой мутантные производные SHV пенициллиназ. ESBL TEM-типа – производные TEM пенициллиназ – встречаются в РФ крайне редко, несмотря на широкое распространение пенициллин-гидролизующих ферментов этой группы. В настоящее время доступные в РФ для диагностического использования молекулярно-генетические тест-системы позволяют выявлять только гены наиболее распространенных ESBL (группы CTX-M-1-, CTX-M-2- и CTX-M-9-родственных ферментов), но не позволяют дифференцировать мутантные варианты SHV и TEM с расширенным спектром активности. Поэтому использование молекулярно-генетических методов не заменяет фенотипическое тестирование для обнаружения ESBL. Тем не менее методы амплификации нуклеиновых кислот, включая ПЦР-РВ, могут применяться для быстрой детекции генов CTX-M β-лактамаз, например, в образцах нативного биоматериала и положительных гемокультурах.

2.5. Выявление метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA) – изоляты *S. aureus*, имеющие дополнительный пенициллин-связывающий белок (PBP2a или недавно открытый альтернативным PBP2, кодируемый геном *mecC*), к которым β-лактамы (за исключением цефтаролина) имеют низкую степень сродства.

Для выявления резистентности к метициллину/оксациллину могут использоваться как фенотипические – определение МПК, дискодиффузионный метод или латексная агглютинация для выявления белка PBP2a, так и генотипические методы исследования (ПЦР).

Выявление метициллинорезистентности методом определения МПК или дискодиффузионным методом. Препаратом выбора для определения чувствительности к β-лактамам (кроме цефтаролина) дискодиффузионным методом служит цефокситин ввиду того, что он является наиболее чувствительным и специфичным маркером *mecA/mecC*-опосредованной резистентности. Для подтверждения наличия генов *mecA* или *mecC*, особенно в случае сомнительных результатов фенотипических тестов, рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование с целью выявления генов *mecA* или *mecC*.

Дискодиффузионный метод. Если диаметр зоны подавления роста вокруг диска с цефокситином (30 мкг в диске) < 22 мм, изолят оценивается как метициллинорезистентный.

Метод микроразведений в бульоне (ISO 20776-1). Если МПК цефокситина > 4 мг/л, изолят оценивается как метициллинорезистентный.

Выявление метициллинорезистентности молекулярно-генетическими методами. Для выявления гена *mecA* могут использоваться как коммерческие наборы реагентов и оборудование, так и тесты, разработанные в лаборатории. Вместе с тем следует помнить, что ген *mecC* в настоящее время может не обнаруживаться коммерчески доступными молекулярно-генетическими методами.

Важной характеристикой молекулярно-генетических методов детекции метициллинорезистентности является существенное ускорение получения результатов за счет возможности выполнения исследования непосредственно клинического материала.

2.6. Выявление устойчивости *Enterococcus* spp. к ванкомицину

Энтерококки считаются устойчивыми к ванкомицину (VRE) при МПК ванкомицина > 4 мг/л. Применение гликопептидов (ванкомицина, телаванцина, даптомицина) при инфекциях, вызванных такими штаммами, малоэффективно.

Фенотипические методы выявления устойчивости *Enterococcus* spp. к гликопептидам (ванкомицину). Определение чувствительности энтерококков к гликопептидам фенотипическими методами (дискодиффузионный метод, метод микроразведения в бульоне, метод разведения в агаре, метод е-тестов) рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» (размещены на интернет-портале главного внештатного специалиста Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности; текущая версия – <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>). В качестве индикаторного значения используется чувствительность к ванкомицину.

Молекулярно-генетические методы выявления устойчивости к гликопептидам (ванкомицину). Определение генов устойчивости к ванкомицину *vanA* и *vanB* с помощью ПЦР может выполняться с использованием коммерческих тест-систем и тест-систем собственной разработки [36].

3. Принципы рационального использования антимикробных препаратов (АМП)

Главные принципы рациональной антимикробной терапии (АМТ) были сформулированы еще в период поиска и внедрения в клинику первых антибиотиков в середине прошлого века и с той поры не только не потеряли свою актуальность, но и приобрели новое значение, став в эпоху роста резистентности патогенов основой для разработки международных, государственных и локальных организационных, финансовых, методических, фармацевтических, медицинских, образовательных и гуманитарных программ, направленных на борьбу с распространением полирезистентных возбудителей инфекций [5, 7, 9, 63]. Этих прин-

ципов (их обычно называют принципами А. Флеминга) три:

- ✓ выбор антибиотика в соответствии с чувствительностью к нему возбудителя заболевания;
- ✓ разовая и суточная дозы антибиотика, путь введения должны обеспечивать лечебную концентрацию в очаге воспаления;
- ✓ антибиотик должен назначаться в такой дозе и вводиться таким путем, чтобы исключить или максимально ограничить его повреждающее действие [6].

Реализация этих принципов является единственным действенным механизмом ограничения использования АМП, поскольку обеспечивает основу для исключения неэффективного, бесполезного, а нередко и опасного назначения антибиотиков. В клинической практике выполнить эти условия в полной мере сложно. В момент назначения АМП врач обычно не знает возбудителя и его свойства, во время проведения терапии у него нет возможности контролировать концентрацию АМП в очаге, а развитие побочных эффектов тоже носит вероятностный характер. Но это не означает, что использование АМП не должно соответствовать этим постулатам, просто эти требования предполагают выполнение ряда правил, которые обязательно должен соблюдать врач, когда проводит антимикробную терапию [1, 6, 11].

3.1. Констатация развития инфекции

Антибактериальная терапия не должна проводиться без клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции (1А) [53].

Это правило является ключевым. Наличие дренажей, центрального венозного катетера, эндотрахеальной трубки, трахеостомической канюли, мочевого катетера, цистостомы, гастростомы, электродов ЭКС, а также случаи выделения патогенных или условно патогенных микроорганизмов из вышеуказанных инвазивных устройств без признаков инфекционного процесса не являются показанием для проведения АМТ.

Появление у пациента клинических, лабораторных и/или инструментальных признаков инфекции тоже не всегда должно становиться достаточным основанием для назначения АМП, потому что любой из этих симптомов не является патогномичным для бактериальной инфекции. АМП не предназначены для устранения этих симптомов, действие антибиотиков должно быть максимально избирательным и направленным преимущественно на подавление жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний. Поэтому перед тем как назначить АМП, врач должен оценить вероятность инфекционной этиологии симптомов, объединить их в синдром, установить диагноз инфекции и зафиксировать его в медицинской карте пациента.

3.2. Идентификация возбудителя инфекции с определением его чувствительности к АМП

В соответствии с этим правилом до первого введения АМП следует произвести забор биоматериала для бактериоскопического, молекуляр-

но-генетического и бактериологического исследований 1А [53].

Обязательным является исследование биоматериала как минимум из двух локусов: кровь из периферической вены и биоматериал из очага инфекции. В случае если очевидных или потенциальных очагов инфекции несколько, забор биоматериала осуществляется из всех предполагаемых локусов. Взятие крови для микробиологического исследования осуществляется 3-кратно из разных периферических вен с интервалом 20–30 мин. Для забора крови нельзя использовать периферические и центральные венозные катетеры (кроме случаев дифференциальной диагностики катетер-ассоциированной инфекции, в таких случаях кровь берется одновременно из катетера и периферической вены). Если у пациента имеет место тяжелая инфекция, а для получения биоматериала из инфекционного очага требуется неопределенно долгое время (бронхоскопия, оперативное вмешательство, инвазивная манипуляция и т.д.), АМП назначаются сразу после забора крови на стерильность, а биоматериал из инфекционного локуса получают, как только это будет возможно.

3.3. Выбор оптимального АМП

В зависимости от того, верифицирован ли возбудитель инфекции, АМТ делят на целенаправленную (направленную против установленного возбудителя инфекции) и эмпирическую, при которой возбудитель неизвестен.

При эмпирическом выборе назначения АМП проводят с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и их предполагаемой чувствительности с учетом данных локального микробиологического мониторинга в медицинской организации. Методология такого подхода к проведению антимикробной терапии и его реализации на практике детально изложена в Российских клинических рекомендациях «Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи» [11]. При назначении стартовой эмпирической антимикробной терапии (ЭАМТ) обязательной является стратификация пациентов в соответствии с риском наличия резистентности возбудителей к различным группам антибиотиков (табл. 3).

При эмпирическом назначении антибиотика всегда сохраняется вероятность избыточности или неэффективности, поэтому период ее проведения должен быть максимально коротким, а при правильной организации работы и использовании современных методов лабораторных исследований не превышать 48 ч. После получения результатов исследований необходимо оценить возможность и целесообразность коррекции терапии (продолжить без изменения, провести деэскалацию, дополнить и пр.), но в любом случае с этого момента терапия должна стать этиотропной и проводиться в полном соответствии с принципами А. Флеминга [6, 61]. Такую терапию можно будет считать оптимальной.

При проведении целенаправленной терапии учитывают следующие аспекты:

- Активность действия в отношении установленного возбудителя или возбудителей. Используемый АМП должен обладать специфическим антибиотическим действием на возбудителя при максимально узком спектре активности. Если установлено несколько возбудителей, то следует назначать либо монотерапию препаратом, спектру активности которого они соответствуют, либо адекватную комбинацию препаратов.

- Способность проникать и создавать терапевтические концентрации в различных тканях и жидкостях организма (спинномозговая жидкость (СМЖ), клапаны сердца, кости и др.) при назначении в дозах, соответствующих официальной инструкции к препарату. Применение АМП в дозах ниже терапевтических недопустимо [1, 8].

- При повышении минимальной подавляющей концентрации (МПК) у проблемных микроорганизмов для получения клинического эффекта антибиотика необходимо увеличить его концентрацию в крови и очаге (для концентрационно-зависимых антимикробных препаратов) или увеличить кратность и/или продолжительность его введения (для антибиотиков с времязависимым действием). В этом случае назначение антибиотиков в дозах, превышающих рекомендуемые в официальной инструкции, может осуществляться по решению врачебной комиссии, которое фиксируется в медицинских документах пациента.

- В ряде случаев у пациентов с жизнеугрожающими инфекционными осложнениями (септический шок, вентиляторассоциированная пневмония) показано назначение комбинации АМП, обладающих синергическим эффектом в отношении устойчивых к большинству антибиотиков микроорганизмов [14, 23, 53] (1В).

- При проведении эмпирической и этиотропной терапии необходимо учитывать вероятность возможных нежелательных реакций, связанных с особенностями пациента (возраст, масса тела, аллергологический и фармакологический анамнез, функция почек и печени, беременность, кормление грудью, прием других лекарственных средств).

3.4. Путь введения препарата

Основными путями введения АМП являются внутривенный, внутримышечный, пероральный, ингаляционный. Альтернативные пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной) не изучены с точки зрения безопасности, не имеют доказанных преимуществ и не разрешены к применению. Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, а также параметрами фармакокинетики и фармакодинамики препарата. У больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата. При тяжелом течении заболевания пациенты должны получать АМП внутривенно.

3.5. Оценка эффективности АМТ

Клинический эффект от проводимой антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом необходимо оценивать ежедневно. На основании динамики клинических и лабораторных показателей ССВР, маркеров бактериального воспаления, выраженности органных нарушений, оцененных по SOFA, решается вопрос о продолжении, усилении и окончании проводимой терапии.

Отсутствие эффекта не должно автоматически вести к смене АМТ. В первую очередь следует исключить наличие недренированных или несанированных очагов инфекции (абсцесс, несостоятельность анастомоза, раневая инфекция и т. д.), провести поиск новых очагов, оценить вероятность неинфекционного генеза сохраняющихся симптомов, рассмотреть вопрос о наличии небактериальной инфекции (системный микоз, вирусная инфекция). Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и/или выделения резистентного к проводимой терапии возбудителя. Исключение составляют случаи стремительного ухудшения состояния пациента или получения результатов микробиологического исследования, требующие коррекции антибактериальной терапии. У пациентов в тяжелом состоянии, находящихся в ОРИТ, наряду оценкой динамики состояния по балльным шкалам (SOFA, MODS), в качестве информативных показателей адекватности антибактериальной терапии могут быть использованы количественные значения прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом низкой специфичности последнего).

3.6. Длительность АМТ

В большинстве случаев длительность эффективной АМТ составляет 5–7 сут, этого времени достаточно для уменьшения микробной массы ниже критического уровня. Исключение составляют бактериальный эндокардит, туберкулез, гнойный менингит, инфекции, вызванные неферментирующими полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, бактериемия, вызванная *S. aureus*, кандидемия и инвазивный кандидоз (ИК) у пациентов с иммунологическим дефицитом, включая нейтропению.

Условиями отмены АМТ являются клинические признаки эффективности терапии, адекватная хирургическая санация очага инфекции (если необходимо), уменьшение проявлений ССВР, снижение уровня ПКТ до 80% от исходного уровня или нормальных значений. При решении вопроса об отмене АМТ следует ориентироваться прежде всего на отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса, остальные признаки являются косвенными. Необоснованно длительное применение антибиотиков приводит к появлению и распространению резистентных микроорганизмов, развитию у больных новых нозокомиальных «суперинфекций», аллергических и/или токсических реакций. В ко-

нечном итоге это ухудшает состояние пациента и снижает эффективность лечения.

4. Алгоритм назначения ЭАМТ с учетом стратификации пациентов по риску антибиотикорезистентности

Наибольшее число назначений антибиотиков происходит эмпирически без или до определения чувствительности микроорганизма, вызвавшего инфекцию.

Адекватная ЭАМТ предполагает эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекции данной локализации в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

В современных условиях выбор ЭАМТ должен быть основан на знании ряда факторов, определяющих особенности этиологической структуры возбудителей инфекции. К ним относятся [11, 12]:

- условия возникновения инфекции: внебольничная или инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи;
- локализация инфекции (определение ключевых возбудителей инфекции, выбор АМП с учетом фармакокинетических особенностей);
- факторы риска наличия полирезистентных микроорганизмов.

Глобальный рост резистентности возбудителей к антибиотикам приводит к высокой вероятности возникновения внебольничных инфекций, вызванных резистентной флорой, что делает определяющим выявление факторов риска наличия полирезистентных микроорганизмов у пациента. Наиболее важными возбудителями инфекции с точки зрения их распространенности и потенциала формирования антибиотикорезистентности являются энтеробактерии, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы, метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), ферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ) – *P. aeruginosa*, *A. baumannii/haemolyticus*, обладающие множественной устойчивостью к антибиотикам.

4.1. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов [13, 14]

4.1.1. Факторы риска инфекций, вызванных энтеробактериями – продуцентами БЛРС [20, 40, 55, 57, 62, 66]:

- госпитализация в течение предшествующих 3 мес. или текущая госпитализация;
- прием антибиотиков (цефалоспорины III–IV поколений, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 мес.;
- пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис);
- гемодиализ;
- коморбидность: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек;
- поездка за границу в течение последних 6 нед. в регион с высоким уровнем антибиотикорезистент-

ности (Индия, Китай, Турция, Греция, Италия, Испания, Африка и др.).

4.1.2. Факторы риска инфекций, вызванных MRSA [27, 43, 44]:

- высокая распространенность MRSA в отделении, где находится пациент;
- предшествующая (в течение 3 мес.) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур (особенно с имплантацией);
- антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколений);
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- в/в наркомания;
- наличие трофических язв или пролежней.

4.1.3. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной *P. aeruginosa* [21, 22, 28, 30, 46, 48, 49]:

- длительное нахождение в ОРИТ;
- искусственная вентиляция легких > 4 сут;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- наличие уретрального катетера.

4.1.4. Факторы риска инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями [47, 50, 66]:

- предшествующая терапия карбапенемами;
- высокая распространенность карбапенемрезистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент;
- колонизация кишечника пациента карбапенемрезистентными энтеробактериями.

4.2. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза [11, 12]

С учетом факторов риска наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов пациентов с инфекцией целесообразно стратифицировать на 4 типа (табл. 3).

Тип I. Внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей.

Тип II. Внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей (риск БЛРС (устойчивость к цефалоспорином, фторхинолонам, защищенным пеницилинам), полирезистентных пневмококков).

Тип III. Нозокомиальные инфекции. Следует выделять 2 подтипа – а и б:

- IIIa: вне ОРИТ, без предшествующего применения АМП (риск БЛРС);
- IIIb: длительная текущая госпитализация (> 7 дней), и/или нахождение в ОРИТ > 3 дней, и/или предшествующее применение АМП (риск БЛРС, карбапенем-резистентных энтеробактерий, полирезистентных НФГОБ (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), MRSA).

Тип IV. Нозокомиальные инфекции с риском ИК.

При определении типа пациента целесообразно уточнять наличие отдельных факторов риска ин-

Таблица 3. Стратификация госпитализированных пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза с целью определения тактики эмпирической АМТ

Table 3. Stratification of hospitalized patients by the risk of resistant pathogens and invasive candidiasis to determine tactics of empirical antimicrobial therapy

Показатели	Тип I	Тип II	Тип IIIa	Тип IIIb	Тип IV
Характер инфекции	Внебольничная инфекция без факторов риска полирезистентных возбудителей	Внебольничная с факторами риска продуцентов БЛРС, энтеробактерий, устойчивых к ФХ и/или DRSP	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная инфекция с факторами риска инвазивного кандидоза
Обращение за медицинской помощью	Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 3 мес.	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождение в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в последние 3 мес.	Длительность нахождения в стационаре ≤ 7 дней (вне ОРИТ), отсутствие оперативных вмешательств	Длительность нахождения в стационаре > 7 дней (в ОРИТ > 3 дней) или инфекция, возникшая после оперативных вмешательств	Длительная госпитализация с факторами риска инвазивного кандидоза: • в/в катетер, • хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, • выраженный мукозит, • полное парентеральное питание, • применение ГНС или иммуносупрессанта
Терапия антибиотиками > 1 сут	Не было АБТ в предшествующие 90 дней	АБТ в предшествующие 90 дней	Не получал АБТ или антибактериальную профилактику более 24 ч	Предшествующая АБТ	
Характеристики пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой коморбидности	
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ	Нет	Факторы риска MRSA, карбапенемустойчивых энтеробактерий, <i>P. aeruginosa</i> / <i>Acinetobacter</i>	Предшествующая терапия/профилактика азолами
Вероятные ПРВ или грибы <i>Candida</i>	Нет	Энтеробактерии – продуценты БЛРС и/или устойчивые к ФХ или DRS	Энтеробактерии – продуценты БЛРС	Энтеробактерии – продуценты БЛРС и карбапенемаз; MRSA; НФГОБ	Те же бактерии (IIIb тип) + <i>Candida</i> spp.

Примечание: БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра; ПРВ – полирезистентные возбудители; ИК – инвазивный кандидоз; ФХ – фторхинолоны; DRSP – полирезистентный *Streptococcus pneumoniae*; MRSA – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*; НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.)

фицирования проблемными полирезистентными микроорганизмами (MRSA, *P. aeruginosa*, карбапенемрезистентные энтеробактерии), не вошедшими в таблицу стратификации, и при их наличии относить пациента к IIIb типу.

Стратификация риска антибиотикорезистентности у пациентов носит рекомендательный характер, и отдельные факторы риска могут варьировать по своей значимости и срокам реализации в зависимости от конкретного лечебного учреждения, особенностей пациента и его анамнеза. Факторы длительности текущей госпитализации и срока возникновения послеоперационной инфекции могут быть изменены в большую или меньшую сторону в зависимости от уровня организации инфекционного контроля в стационаре. При оценке факта

предшествующей АМТ следует помнить, что риск БЛРС в большей степени повышает назначение цефалоспоринов III–IV поколений, тогда как риск карбапенемрезистентности зависит от предшествующего использования карбапенемов и фторхинолонов.

Перед назначением ЭАМТ пациент должен быть стратифицирован по риску наличия полирезистентных микроорганизмов, данные о типе пациента необходимо отражать в медицинской документации.

4.3. Алгоритм определения типа пациента

Оценка риска (см. табл. 3) может носить субъективный характер на основании наличия или отсутствия определенных признаков в том или ином типе. Для формализации расчетов каждому из признаков может быть присвоен определенный удельный вес:

все признаки I типа – 0 баллов, все признаки II, IIIa и IIIb типов – 1 балл.

Общий принцип: первично пациенту устанавливается тот тип, сумма баллов в котором наибольшая. Если имеет место ситуация, когда в разных типах набирается одинаковое количество баллов, то присваивается значение типа с более высоким рангом.

I тип присваивается, если во всех полях таблицы значится «0», т. е. отсутствуют указания на наличие любого из факторов риска.

Для типов II, IIIa, IIIb: если во II типе больше баллов, чем в IIIa, но в IIIa типе присутствует признак «длительность нахождения в стационаре ≤ 7 дней (вне ОРИТ)», то присваивается IIIa тип. Если во II или IIIa типе больше баллов, чем в IIIb, но в IIIb типе присутствует хотя бы один из признаков «длительность нахождения в стационаре > 7 дней», «длительность нахождения в ОРИТ > 3 дней» или «инфекция, возникшая после оперативных вмешательств», то присваивается IIIb тип. В IIIb типе признак «тяжелое течение основного заболевания» не должен быть определяющим для отнесения пациента к данному типу и должен рассматриваться только в совокупности с другими факторами риска, характерными для IIIb типа.

В рекомендациях СКАТ [11, 12, 30] приведен перечень антибактериальных препаратов для эмпирического назначения в зависимости от стратификации пациентов по риску наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов и ИК. Данные рекомендации носят общий характер и могут служить основой для разработки алгоритмов АМТ в медицинских организациях. Учитывая тот факт, что уровень устойчивости нозокомиальных возбудителей к антибиотикам может сильно отличаться в разных лечебных учреждениях, необходимо создание локальных протоколов ЭАМТ, основанных на данных об антибиотикорезистентности в конкретном стационаре. Формирование таких протоколов поможет повысить эффективность проводимой ЭАМТ, снизить количество осложнений, добиться уменьшения доли антибиотикорезистентных микроорганизмов, сократить использование антибиотиков и расходы медицинской организации [2, 3, 67].

5. Схемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов

Целенаправленная АМТ должна начинаться с момента микробиологической идентификации возбудителя инфекции и быть основана на знании чувствительности микроорганизма к АМП и механизмов антибиотикорезистентности с учетом локализации инфекционного очага. При выборе схемы АМТ необходимо опираться на показания, способ применения и дозы, указанные в официальной инструкции к препарату. При проведении целенаправленной АМТ грамположительных инфекций и инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, являющихся классическими продуцентами ESBL, в большинстве случаев возможно проведение

монотерапии, в то время как при лечении инфекций, вызванных карбапенемостойчивыми штаммами, как правило, рекомендовано использование комбинаций АМП с различными механизмами действия в зависимости от характера возбудителя и значений МПК (приложение № 1).

6. Рекомендации по дозированию антимикробных препаратов у пациентов в критическом состоянии

Основные режимы дозирования АМП указаны в инструкции по медицинскому применению препарата. В инструкции рекомендованные дозы антибиотика рассчитываются на основании фармакокинетики и фармакодинамики для чувствительных к антибиотикам микроорганизмов. Со временем происходит закономерный процесс снижения чувствительности микроорганизмов к АМП (что отражается в увеличении МПК) и появления устойчивых штаммов. Однако в инструкции рекомендованный режим дозирования не претерпевает коррекции. Экспериментальные и клинические исследования показали, что период времени, когда свободная концентрация АБ остается выше МПК (fT), является основным параметром оптимального киллинга бактерий, обеспечивающего клинический эффект. Концентрация АБ ниже МПК позволяет многим микробам возобновить рост в короткий период после окончания постантибиотического эффекта.

Кроме повышения МПК микроорганизмов, отсутствие ожидаемого клинического эффекта может быть связано со снижением концентрации антибиотика в плазме больного, обусловленного увеличением объема распределения антибиотика и повышенным клиренсом, который наблюдается у 50–60% пациентов в первые сутки пребывания в ОРИТ. Критично увеличение $\text{CrCl} \geq 130$ мл/мин [58]. Поэтому при повышении МПК возбудителя к антимикробному препарату для поддержания эффекта на прежнем уровне для антибиотиков с концентрационно-зависимым антимикробным действием (аминогликозиды, фторхинолоны) необходимо увеличить их концентрацию в крови, а для антибиотиков с времязависимым действием (β -лактамы антибиотиков) – кратность и/или продолжительность введения каждой дозы.

Это объясняет сложившуюся практику назначения некоторых АМП в дозах, превышающих рекомендуемые в медицинской инструкции, а также изменение режима дозирования у пациентов в критическом состоянии при развитии тяжелых форм инфекции.

Для лечения тяжелых MRSA-инфекций возможно (и целесообразно) увеличение суточной дозы ванкомицина до 3–4 г (при выделении штаммов MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину, что подтверждается определением МПК на уровне 1,5–2 мкг/мл). Следует помнить, что максимально разрешенная по инструкции суточная доза даптомицина составляет 6 мг/кг, хотя в отдельных публикациях имеются данные о применении препарата при ангиогенных инфекциях в бо-

лее высоких дозах: 8–10 мг/кг [5]. Также в научной литературе можно встретить рекомендации о применении тигециклина в более высокой (по сравнению с разрешенной в инструкции) суточной дозе – 200 мг при лечении инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями и ацинетобактером.

Более адекватный эффект аминогликозидов прогнозируется при применении гентамицина в дозе 5 мг/кг в сутки и амикацина – 20 мг/кг в сутки. Аминогликозиды характеризуются концентрационно-зависимым киллингом, поэтому целесообразно суточную дозу аминогликозида вводить внутривенно однократно в виде в виде 30-минутной инфузии. Антимикробное действие β-лактамов антибиотиков является концентрационно-независимым и определяется временем сохранения терапевтических концентраций антибиотика (выше МПК) в течение интервала дозирования. Поэтому при необходимости увеличения суточной дозы β-лактама целесообразно увеличивать кратность введения препарата, а не величину разовой дозы. Оптимизация фармакодинамических показателей достигается также при продленной инфузии β-лактамов антибиотиков. Клинические данные о продленных инфузиях β-лактамов ограничены, однако фармакодинамические и клинические исследования документируют преимущество такого введения антибиотиков при лечении инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. При лечении тяжелых инфекций целесообразно β-лактамы антибиотиков вводить внутривенно в течение 2–3-часовой инфузии. Продленные инфузии разрешены в инструкции по медицинскому применению дорипенема (оригинальный препарат дорипрекс – 4-часовая инфузия) и оригинального меропенема (меронем – 3-часовая инфузия), однако имеются клинические данные, свидетельствующие об эффективности такого введения и других оригинальных карбапенемов, цефтазидима, цефепима (максипима), пиперациллина/тазобактама (тазоцина). Более длительные инфузии (свыше 3 ч) нежелательны из-за возможной нестабильности антибиотика в инфузионном растворе.

Примеры дозирования антимикробных препаратов у пациентов в критическом состоянии приведены в табл. 4.

7. Антибактериальная терапия инфекций в особых случаях

7.1. Рекомендации по назначению, дозированию антимикробных и противогрибковых препаратов у детей до 18 лет

Правила выбора антимикробных препаратов у пациентов детского возраста в целом строятся на тех же позициях, что и у взрослых пациентов. В то же время при проведении антимикробной терапии у детей необходимо учитывать ряд принципиальных особенностей [65].

1. Многие антимикробные препараты имеют возрастные ограничения по применению. Это может быть связано с высоким риском нежелательных реакций, специфичных для определенного возраста, и/или отсутствием клинических исследований у детей. В частности, тетрациклины и тигециклин противопоказаны к применению у детей до 8 лет в связи с нежелательным влиянием на костную ткань и зубную эмаль. Фторхинолоны в целом противопоказаны для применения до 18 лет из-за риска нежелательного влияния на хрящевую ткань (установлено для неполовозрелых особей некоторых видов животных). Однако в ряде стран отдельные фторхинолоны разрешены для использования у детей по определенным показаниям (в России разрешено применение цiproфлоксацина у пациентов детского возраста с муковисцидозом, а также для лечения и профилактики сибирской язвы). По мнению экспертов, фторхинолоны могут быть использованы при жизнеугрожающих инфекциях у детей в случае отсутствия более безопасной альтернативы. В этих же ситуациях может рассматриваться возможность применения других антибактериальных препаратов, противопоказанных или не рекомендованных для применения у детей (дорипенем, даптомицин и др.).

2. У многих антимикробных препаратов имеются существенные возрастные особенности фармакокинетики, обусловленные анатомо-физиологической незрелостью детского организма в первые месяцы жизни, в особенности у недоношенных. Это может приводить к увеличению риска развития обычных или появлению специфических нежелательных реакций, что требует использования у детей в определенном возрасте особой дозировки и/или особого режима применения анти-

Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозирования антимикробных препаратов у пациентов в критическом состоянии
Table 4. Recommendations for adjustment of antimicrobial drugs' doses in critically ill patients

Группа антимикробных препаратов	Нормальная функция почек
Аминогликозиды	Амикацин 1,5–2 г/сут
Лактамы	Эртапенем 0,5–1,0 каждые 12 ч, меропенем 1–2 г, каждые 6–8 ч продленные инфузии (3 ч), пиперациллина-тазобактам 4,5 г через 6 ч
Гликопептиды	Ванкомицин 1,0 болюс, затем 2,0 г/сут, продленные инфузии 24 ч
Фосфомицин	4 г каждые 6 ч
Фторхинолоны	Цiproфлоксацин 1 200 мг/сут, левофлоксацин 500 мг/12 ч
Тигециклин	100–200 мг первоначальная доза, затем по 50–100 мг/12 ч
Линкозамиды	Клиндамицин 600–900 мг/12 ч

микробных препаратов. В частности, применение цефтриаксона и сульфаниламидов у новорожденных сопряжено с риском гипербилирубинемии и развития ядерной желтухи.

При использовании хлорамфеникола в первые месяцы жизни возрастает риск характерных нежелательных реакций (в частности, гемотоксичности) в связи с повышением концентрации в крови из-за замедления метаболизма препарата в печени, что требует мониторинга его концентрации в крови.

3. Доза антимикробных препаратов у детей (за редким исключением) рассчитывается на массу тела пациента. При назначении парентеральных антимикробных препаратов у детей предпочтение отдается внутривенному введению, так как внутримышечное введение болезненно и сопряжено у детей с повышенным риском инъекционных осложнений. Для перорального приема антимикробных препаратов у детей должны использоваться специальные пероральные формы антимикробных препаратов – суспензии, диспергированные таблетки, которые могут быть легко проглочены ребенком. Доза антимикробного препарата у детей, так же как у взрослых пациентов, обычно определяется тяжестью инфекционного заболевания, в отдельных случаях – видом и свойствами возбудителя.

Режимы дозирования антимикробных препаратов у детей для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, приведены в приложении № 2.

Решение о назначении и дозировании антимикробных и противогрибковых препаратов у детей, при отсутствии указаний в инструкции о применении препарата в педиатрии, а также не относящихся к перечню ЖНВЛП, необходимо оформлять консилиумом.

7.2. Применение антимикробных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью

При нарушении функции печени – основного метаболизирующего органа – инаktivация некоторых антибиотиков (макролиды, линкозамиды, тетрациклины и др.) может существенно замедляться, что сопровождается увеличением концентрации АМП в сыворотке крови и повышением риска их токсического воздействия. Кроме того, в условиях печеночной недостаточности риску нежелательного влияния таких АМП подвергается и сама печень, что приводит к дальнейшему нарушению функций гепатоцитов и создает угрозу развития печеночной комы. Поэтому при клинических и лабораторных признаках печеночной недостаточности (повышение уровня билирубина, активности трансаминаз, изменения холестерина, белкового обмена) для АМП, метаболизирующихся в печени, следует предусмотреть уменьшение дозы.

При почечной недостаточности период полувыведения многих АМП может удлиняться в несколько раз. Поэтому перед назначением АМП, которые активно выводятся с мочой (аминогликозиды,

β-лактамы и др.), необходимо определить клиренс креатинина и при его снижении либо уменьшить суточные дозы антибиотиков, либо увеличить интервалы между отдельными введениями. Это особенно актуально при тяжелой почечной недостаточности с дегидратацией, когда даже первая доза должна быть снижена. В ряде случаев, если имеются выраженные отеки, может потребоваться обычная (или даже несколько завышенная) первоначальная доза, которая позволит преодолеть избыточное распределение АМП в жидкостях организма и достичь нужной концентрации (бактерицидной или бактериостатической) в крови и тканях.

Дозы антимикробных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью приведены в приложении № 3.

7.3. Применение антимикробных препаратов при беременности и кормлении грудью

Рациональное и эффективное применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- ✓ необходимо использовать лекарственные средства только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA);

- ✓ при назначении АМП следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению АМП до 5 мес. беременности;

- ✓ в процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Рекомендации по применению антимикробных препаратов при беременности и кормлении грудью представлены в приложении № 4.

8. Профилактика, диагностика и лечение инвазивного кандидоза

Candida spp. – важные нозокомиальные патогены, они составляют 8,4% возбудителей внутрибольничных инфекций в крупных стационарах Российской Федерации.

ИК характеризуется тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью, которая, по данным проведенного в РФ крупного исследования ИК у больных в ОРИТ (КРИТ), составила 57%. Большинство случаев ИК возникает у больных в ОРИТ, а также у онкологических и гематологических пациентов [4].

В российских ОРИТ у взрослых больных основными возбудителями ИК являются *C. albicans* (42–48%), *C. glabrata* (14–24%), *C. parapsilosis* (2–17%), *C. tropicalis* (5–15%) и *C. krusei* (5–16%), реже (1–3%) выявляют *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* и пр. Вид *Candida* spp. коррелирует с чувствительностью к противогрибковым лекарственным средствам *in vitro*. Например, *C. albicans* обычно чувствителен к флуконазолу, а *non-albicans Candida* часто устойчивы. В российских ОРИТ чувствительность к флуконазолу снижена у 21% возбудителей

ИК. Устойчивость к эхинокандинам (анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину) встречается очень редко.

Факторы риска развития ИК у взрослых пациентов в ОРИТ: использование центрального венозного катетера (ЦВК), применение антибактериальных лекарственных средств, тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA – 6), хирургическое лечение или перфорация желудочно-кишечного тракта, инфицированный панкреонекроз, искусственная вентиляция легких, полное парентеральное питание, гемодиализ, применение стероидов и иммуносупрессоров. ИК чаще развивается у мужчин старшего возраста.

Кандидемия (циркуляция *Candida* spp. в кровеносном русле) и острый диссеминированный кандидоз (ОДК – кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации) составляют до 90% всех случаев ИК.

Клинические признаки кандидемии неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса: рефрактерное к применению антибактериальных лекарственных средств повышение температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$ выявляют у 82% больных, синдром полиорганной недостаточности – у 48%, ДВС-синдром – у 13%. При ОДК возможно поражение практически всех органов и тканей, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются кожа и подкожная клетчатка, головной мозг, почки, сердце, легкие и органы зрения.

Диагностика ИК основана на выделении *Candida* spp. из крови и других стерильных в норме локусов (СМЖ, биоптат и пр.). Стандартный метод диагностики ИК – посев крови – обладает недостаточной диагностической чувствительностью. Увеличение объема крови (≥ 40 мл/сут для взрослого пациента) при посеве повышает эффективность диагностики ИК. Среднее время выявления *Candida* spp. при посеве крови составляет 3 дня и может достигать 8 дней для *C. glabrata*. При выделении возбудителя ИК должны быть определены его вид и чувствительность *in vitro* стандартным методом. Быстрые методы диагностики ИК (T2Candida и тест на (1,3)- β -D-глюкан) не зарегистрированы для применения в нашей стране.

Риск развития ИК у больных в ОРИТ без факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. У больных в ОРИТ показанием для первичной антифунгальной профилактики может быть повторная перфорация желудочно-кишечного тракта или инфицированный панкреонекроз. В этих ситуациях целесообразно назначение системных противогрибковых препаратов (флуконазол 12 мг/кг в

сутки в первый день, затем по 6 мг/кг в сутки или каспофунгин 70 мг в первые сутки, затем 50 мг в сутки). Назначение для профилактики инвазивного микоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, так же как и применение флуконазола в дозе менее 6 мг/кг в сутки.

Раннее эмпирическое назначение эхинокандинов повышает выживаемость больных ИК. Показанием для эмпирической терапии ИК у больных в ОРИТ является лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4–6 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия в сочетании с наличием двух и более факторов риска (применение антибактериальных лекарственных средств, ЦВК, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессантов). При наличии факторов риска ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую терапию следует начинать немедленно. Препараты выбора для эмпирической терапии ИК – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин. При назначении эмпирической терапии ИК следует заменить ЦВК (не по проводнику), а также посеять кровь (≥ 40 мл в сутки для взрослого пациента), материал из возможных локусов ИК и дистальный фрагмент ЦВК.

При выделении *Candida* spp. из стерильных в норме локусов (кровь, СМЖ и пр.) в течение 24 ч следует назначить противогрибковое лекарственное средство и заменить ЦВК (не по проводнику). Анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин – препараты выбора для целенаправленной терапии всех вариантов ИК, кроме менингита и эндофтальмита. Триазольные лекарственные средства (вориконазол, флуконазол) можно назначать только в случае выделения чувствительного к препарату возбудителя ИК при стабильном состоянии пациента, а также для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита. Кроме того, вориконазол и флуконазол используют для дескалационной терапии после стабилизации больного на фоне применения эхинокандина. Липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В применяют при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов. Амфотерицин В, позаконазол и итраконазол не рекомендованы для лечения ИК (приложение № 5).

9. Критерии качества оказания помощи с использованием лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами

Критерии качества оказания медицинской помощи с использованием лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, представлены в табл. 5.

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

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

Таблица 5. Критерии качества оказания помощи с использованием лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами

Table 5. Quality criteria of care with the use of drugs aimed to treat infections caused by multiresistant microorganisms

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Наличие обоснования в медицинской документации проведения антимикробной терапии (основной, сопутствующий диагноз или осложнение с соответствующим кодом МКБ)	Да/нет
2	Наличие результатов микробиологического исследования биологического материала (крови, мокроты, бронхоальвеолярного смыва/лаважа, мочи, раневого отделяемого, экссудата) с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам	Да/Нет
3	При выявлении карбапенемрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий детекция основных классов карбапенемаз (сериновые, металло-β-лактамазы)	Да/Нет
4	Коррекция антимикробной терапии с учетом результатов микробиологического исследования	Да/Нет
5	При выявлении полирезистентных бактерий или грибов назначение схем антимикробной терапии в соответствии с данными методическими рекомендациями	Да/Нет
6	Коррекция дозы антимикробных препаратов с учетом тяжести состояния больного	Да/Нет
7	Ежедневная оценка эффективности проводимой антимикробной терапии с оценкой выраженности воспалительной реакции, органной дисфункции по SOFA, динамики биомаркеров инфекции	Да/Нет

Приложение № 1. Схемы АМТ инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами микроорганизмов, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам

Annex no. 1. Regimens of antimicrobial therapy of infections caused by nosocomial strains with multiple antibiotic resistance

Инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами				
Инфекции, вызванные MRSA				
№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
1	Ванкомицин	1,0 г × 2 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	УП. При МПК ванкомицина ≤ 1 мг/л стандартный режим дозирования. При МПК ванкомицина ≥ 1 мг/л увеличение дозы по решению ВК: нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 ч [12, 45] Прим. Оптимальным способом выбора режима дозирования ванкомицина является его коррекция на основании терапевтического лекарственного мониторинга. Низкая активность в отношении MSSA
2	Линезолид	600 мг × 2 р/сут в/в	Да	Прим. Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите не оптимально
3	Цефтаролина фосамил	600 мг × 2 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) доза может быть увеличена до 600 мг × 3 р/сут
4	Даптомицин	6 мг/кг × 1 р/сут в/в струйно в течение 2 мин или в/в инфузия в течение 30 мин	Да	Прим. При бактериемии и бактериальном эндокардите по решению ВК увеличение дозы до 8–12 мг/кг в сутки [24, 34]. При бактериальных эндокардитах, ассоциированных с имплантацией внутрисердечных устройств, возможна комбинация с цефтаролином по решению ВК
5	Телаванцин	10 мг /кг × 1 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	
6	Тедизолид	200 мг × 1 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	
7	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг × 2 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	Прим. Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных MRSA и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину
8	Далбаванцин	1,5 г в/в однократно либо 1 г в первые сутки, затем 0,5 г через 7 дней в/в	Нет	
Инфекции, вызванные ванкомицинрезистентными энтерококками (VRE)				
9	Линезолид	600 мг × 2 р/сут в/в	Да	Прим. Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите не оптимально
10	Тедизолид	200 мг × 1 р/сут в/в инфузия в течение 1 ч	Да	
11	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг × 2 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	Прим. Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных VRE и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину
12	Даптомицин	10–12 мг/кг × 1 р/сут в/в струйно в течение 2 мин или в/в инфузия в течение 30 мин	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК

Приложение № 1. Продолжение

Annex no. 1. Continued

№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
13	Далбаванцин	1,5 г однократно либо 1 г в первые сутки, затем 0,5 г через 7 дней в/в	Нет	УП. Может быть назначен после определения чувствительности к препарату. Прим. Не активен в отношении энтерококков с резистентностью к ванкомицину типа VanA
14	Телаванцин	10 мг/кг × 1 р/сут в/в инфузия в течение 1 ч	Да	УП. Может быть назначен после определения чувствительности к препарату. Прим. Некоторые штаммы характеризуются сниженной чувствительностью <i>in vitro</i>
Инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами				
Инфекции, вызванные карбапенемрезистентными штаммами Enterobacterales (<i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp. и др.)				
Базовые препараты				
1	Цефтазидим/авибактам	По 2,5 г × 3 р/сут в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин	Да	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими карбапенемазы групп KPC и/или OXA-48. При отсутствии сочетанной продукции карбапенемаз группы металло-β-лактамаз (MBL) возможна монотерапия, в случае сочетанной продукции KPC и/или OXA-48 + MBL показана комбинированная терапия
2	Цефтолозан/тазобактам	По 1,5 г в/в × 3 р/сут в/в в течение 60 мин	Да	УП. При инфекциях, вызванных карбапенемрезистентными штаммами Enterobacterales с подтвержденной чувствительностью к цефтолозан/тазобактаму при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами, может быть использован в качестве монотерапии. Прим. При лечении нозокомиальной пневмонии в дозировке 3 г × 3 р/сут каждые 8 ч в/в
3	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг × 2 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими сериновые карбапенемазы и/или MBL в комбинированном режиме, в том числе с карбапенемами. Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению ВК: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг × 2 р/сут [24, 29]
4	Меропенем	2 г в/в инфузия в течение 3 ч × 3 р/сут (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно)	Да	УП. В случае отсутствия продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами. Применение схемы возможно при инфекциях, вызванных Enterobacterales при МПК к меропенему < 32 мг/л [17, 24, 65]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
5	Дорипенем	По 1 г в течение 4 ч × 3 р/сут в/в (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно)	Нет	УП. В случае отсутствия продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами. Применение схемы возможно при инфекциях, вызванных Enterobacterales при МПК к меропенему < 32 мг/л [17, 24, 65]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
6	Имипенем/циластатин	По 1 г (в пересчете на имипенем) 4 р/сут в/в	Да	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции (I) [17]
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами*				
7	Азтреонам	По 2,0 г × 3–4 р/сут в/в	Нет	УП. При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими MBL
8	Полимиксин В	2,5 мг/кг в сутки в/в, доза делится на два введения	Нет	
9	Амикацин	20–30 мг/кг × 1 р/сут в/в в течение 30 мин	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК [56]
10	Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 ч × 4 р/сут	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 ч × 4 р/сут под контролем Na крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью) [41]
11	Эртапенем	1 г × 1 р/сут в/в	Да	УП. Может быть добавлен к меропенему при инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими карбапенемазы группы KPC
Инфекции, вызванные карбапенемрезистентной (CPR) <i>P. aeruginosa</i> (в большинстве случаев схема АМТ должна включать комбинацию из 2 и более АМП, приведенных ниже) [23]				
Базовые препараты				
1	Цефтолозан/тазобактам	По 1,5 г в/в × 3 р/сут в/в в течение 60 мин	Да	УП. При инфекции, вызванной CPR <i>P. aeruginosa</i> при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами (вероятны другие механизмы антибиотикорезистентности). Может быть использован в качестве монотерапии при наличии чувствительности. Прим. При лечении нозокомиальной пневмонии в дозировке 3 г × 3 р/сут каждые 8 ч в/в

Приложение № 1. Окончание

Annex no. 1. The end

№	МНН	Описание схемы	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
2	Цефтазидим/ авибактам	По 2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин каждые 8 ч	Да	УП. При наличии чувствительности <i>in vitro</i> возможно проведение монотерапии
3	Меропенем	2 г в/в в течение 3 ч × 3 р/сут (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно)	Да	УП. При инфекциях, вызванных CPR <i>P. aeruginosa</i> с МПК к меропенему < 32 мг/л при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами [17, 24, 65]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
4	Дорипенем	Дорипенем 1 г в течение 4 ч × 3 раза в сут в/в (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно)	Нет	УП. При инфекциях, вызванных CPR <i>P. aeruginosa</i> с МПК к меропенему < 32 мг/л при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами [17, 24, 65]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
5	Имипенем/ циластатин	Имипенем/циластатин 1 г (в пересчете на имипенем) 4 р/сут в/в	Да	При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции (I) [17]
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами*				
6	Фосфомицин	4 г × 4 р/сут в/в инфузия в течение 1 ч [41]	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 ч × 4 р/сут под контролем Na крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью)
7	Полимиксин В	2,5 мг/кг в сутки в/в, доза делится на два введения	Нет	
8	Азтреонам	2 г × 6 р/сут в/в [6]	Нет	УП. При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> , продуцирующей карбапенемазы группы MBL. Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
9	Амикацин	20-30 мг/кг × 1 р/сут в/в в течение 30 мин [56]	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Режимы терапии при инфекциях, вызванных штаммами CPR <i>Acinetobacter</i> spp. [35]				
Базовые препараты				
1	Меропенем	По 2 г в/в в течение 3 ч × 3 р/сут (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно)	Да	УП. При инфекциях, вызванных CPR <i>Acinetobacter</i> spp. с МПК к меропенему < 32 мг/л, в составе комбинированной терапии [17, 24, 65]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
2	Дорипенем	По 1 г в течение 4 ч × 3 р/сут в/в (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно)	Нет	УП. При инфекциях, вызванных CPR <i>Acinetobacter</i> spp. с МПК к меропенему < 32 мг/л, в составе комбинированной терапии [17, 24, 65]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
3	Имипенем/ циластатин	По 1 г (в пересчете на имипенем) 4 р/сут в/в	Да	УП. При инфекциях, вызванных <i>Acinetobacter</i> spp. с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции (I), в составе комбинированной терапии [17]
4	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг × 2 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	УП. Может быть использован в комбинации, в том числе с карбапенемами. Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) возможно применение высоких доз по решению ВК: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг × 2 р/сут [24, 29]
5	Цефепим/ сульбактам	По 2 г (по сульбактаму) × 2 р/сут в/в	Нет	УП. Только в составе комбинированной терапии
6	Ампициллин/ сульбактам	По 1 г (по сульбактаму) × 4 р/сут в/в	Да	УП. Только в составе комбинированной терапии
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами*				
7	Полимиксин В [43]	2,5 мг/кг в сут в/в, доза делится на два введения	Нет	
8	Но- тримоксазол	160 мг (по триметоприму) × 2 р/сут в/в в течение 1,5–2 ч	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции (сепсис, септический шок) применение не оптимально
9	Тобрамицин	3-5 мг/кг × 1 р/сут в/в	Да	
10	Амикацин	20-30 мг/кг × 1 р/сут в/в в течение 30 мин [56]	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК

Примечание: * – препараты для комбинации – 1–2 препарата из прилагаемого перечня используются в комбинации с базовыми препаратами. ВК – врачебная комиссия медицинской организации

Приложение № 2. Схемы АМТ инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами микроорганизмов, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам, у детей

Annex no. 2. Regimens of antimicrobial therapy of infections caused by nosocomial strains with multiple antibiotic resistance in children

№	МНН лекарственных препаратов	Возрастная категория	Описание схемы	ЖНВЛП	Примечание
Инфекции, вызванные <i>S. aureus</i> , включая MRSA					
1	Ванкомицин	0–18 лет	Ванкомицин 10 мг/кг в/в 3 раза в сутки		
2	Линезолид	5–18 лет	Линезолид 10 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
3	Цефтаролин	0–2 года	Цефтаролин 8 мг/кг в/в 3 раза в сутки		
		2–18 лет	Цефтаролин 12 мг/кг в/в 3 раза в сутки		
Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными Enterobacterales					
4	Цефтазидим/авибактам	0–18 лет	Цефтазидим/авибактам	Enterobacterales, продуцирующих КРС или ОХА-48	Ожидается регистрация в России у детей от 3 месяцев
5	Цефтазидим/авибактам + азтреонам	0–2 года	Цефтазидим/авибактам + азтреонам – детям в возрасте: 1 неделя – 2 года – 30 мг/кг 4 раза в сутки, старше 2 лет – 50 мг/кг 4 раза в сутки		Enterobacterales, продуцирующих КРС или ОХА-48 и металло-β-лактамазы и <i>P. aeruginosa</i>
		2–18 лет	Цефтазидим /авибактам + азтреонам – детям в возрасте: 1 неделя – 2 года – 30 мг/кг 4 раза в сутки, старше 2 лет – 50 мг/кг 4 раза в сутки		
6	Меропенем + полимиксин В	0–1 год	Полимиксин В до 1 года – суточная доза 4 мг/кг в 2 введения, старше года – вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг каждые 12 ч в/в	не ЖНВЛП	
		2–18 лет	Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки + меропенем 10–20 мг/кг в/в 3 раза в сутки		
7	Имипенем + полимиксин В	0–1 год	Полимиксин В 4 мг/кг в сутки в/в в 2 введения + имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки	не ЖНВЛП	
		2–18 лет	Полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки + имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки		
8	Меропенем + тигециклин	8–11 лет	Меропенем 10–20 мг/кг в/в 3 раза в сутки + тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
		12–18 лет	Меропенем 10–20 мг/кг в/в 3 раза в сутки + тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки		
9	Имипенем + тигециклин	8–11 лет	Имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки + тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
		12–18 лет	Имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки + тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки		
10	Фосфомидин + полимиксин В		Фосфомидин 200–400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения) в/в + полимиксин В вводная доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными <i>Acinetobacter</i> spp.					
11	Тигециклин + цефоперазон/сульбактам	8–11 лет	Цефоперазон/сульбактам 40–80 мг/кг в сутки в 2–4 введения; при тяжелых, длительно протекающих инфекциях по 160 мг/кг в сутки. Максимальная суточная доза – 160 мг/кг в сутки + тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
		12–18 лет	Цефоперазон/сульбактам 40–80 мг/кг в сутки в 2–4 введения; при тяжелых, длительно протекающих инфекциях по 160 мг/кг в сутки. Максимальная суточная доза – 160 мг/кг в сутки + тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки		
12	Тигециклин+цефепим / сульбактам	8–11 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки + цефепим/сульбактам 100 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
		12–18 лет	Тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки + цефепим/сульбактам 100 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
13	Триметоприм/сульфаметоксазол + тигециклин	8–11 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки + триметоприм/сульфаметоксазол 3 мг/кг (по триметоприму) в/в 2 раза в сутки		
		12–18 лет	Тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки + триметоприм/сульфаметоксазол 960 мг в/в 3 раза в сутки		

Приложение № 2. Окончание

Аптека no. 2. The end

№	МНН лекарственных препаратов	Возрастная категория	Описание схемы	ЖНВЛП	Примечание
14	Тобрамицин + тигециклин	8–11 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки + тобрамицин 300 мг ингаляционно с помощью небулайзера 2 раза в сутки		
		12–18 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки + тобрамицин 300 мг ингаляционно с помощью небулайзера 2 раза в сутки		
15	Тигециклин + полимиксин В	8–11 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки + полимиксин В вводимая доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
		12–18 лет	Тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки + полимиксин В вводимая доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
	Полимиксин В + цефепим / сульбактам		Полимиксин В вводимая доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки + цефепим/сульбактам 100 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными <i>P. aeruginosa</i>					
16	Меропенем + полимиксин В		Меропенем 10–20 мг/кг в/в 3 раза в сутки + полимиксин В вводимая доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
17	Имипенем + полимиксин В		Имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки + полимиксин В вводимая доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
18	Меропенем + фосфомицин	3 месяца – 12 лет	Меропенем 10–20 мг/кг в/в 3 раза в сутки + фосфомицин 200–400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения) в/в		
19	Имипенем + фосфомицин	3 месяца – 18 лет	Имипенем 15 мг/кг 4 раза в сутки + фосфомицин 200–400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения) в/в		
20	Пиперациллин/тазобактам + амикацин		Пиперациллин/тазобактам 100/12,5 мг/кг в/в 3 раза в сутки + амикацин 15–20 мг/кг в/в 1 раз в сутки		
Инфекции, вызванные штаммами, продуцирующими металло-β-лактамазы					
21	Тигециклин + фосфомицин	8–11 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки + фосфомицин 200–400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения) в/в		
		12–18 лет	Тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки + фосфомицин 200–400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения) в/в		
22	Тигециклин + Полимиксин В	8–11 лет	Тигециклин 1,2 мг/кг в/в 2 раза в сутки + полимиксин В вводимая доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки	не ЖНВЛП	
		12–18 лет	Тигециклин 50 мг в/в 2 раза в сутки + полимиксин В вводимая доза 2,0–2,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 1,25–1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки		
Инвазивный кандидоз					
23	Анидулафунгин	0–18	Не разрешен к применению у детей	Нет	
24	Каспофунгин	2–12	70 мг/м ² в 1-е сутки, затем 50 мг/м ² в 1 сут (но не более 70 мг/сут)	Да	Доза зависит от площади поверхности тела
25	Микафунгин	0–16	< 40 кг 2 мг/кг в сутки; > 40 кг 100 мг/сут При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг в день для пациентов с массой тела < 40 кг	Да	Возможно увеличение дозы при неэффективности
26	Вориконазол	2–12 лет, < 50 кг	в/в: из расчета 9 мг/кг 2 раза в сутки в качестве насыщающей дозы и 8 мг/кг 2 раза в сутки в качестве поддерживающей; внутрь: 9 мг/кг 2 раза в сутки	Да	У детей – линейная фармакокинетика
27	Флуконазол	0–18	6–12 мг/кг в сутки в 1 введение	Да	У детей обычно применяют дозы выше, чем у взрослых
28	Липидный комплекс амфотерицина В	0–18	5 мг/кг в 1 с	Да	У детей токсичность ниже, чем у взрослых
29	Липосомальный амфотерицин В	3 месяца – 18 лет	5 мг/кг в 1 с	Да	У детей токсичность ниже, чем у взрослых

Приложение № 3. Дозирование антимикробных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью

Annex no. 3. Doses of antimicrobial drugs in the patients with liver and kidney failure

АМП	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Пенициллины				
Ампициллин/сульбактам	100% каждые 6–8 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 24–48 ч	–
Пиперацillin/тазобактам	100% каждые 6 ч	60–70% каждые 6 ч	60–70% каждые 8 ч	–
Цефалоспорины				
Цефепим/сульбактам	100% каждые 12 ч	100% каждые 16–24 ч	100% каждые 24–48 ч	–
Цефоперазон/сульбактам	100% каждые 12 ч	50% каждые 12 ч	25% каждые 12 ч	+
Цефотаксим/сульбактам	100% каждые 6 ч	100% каждые 8–12 ч	100% каждые 24 ч	–
Цефтазидим/авибактам	100% каждые 8–12 ч	50–75% каждые 12–24 ч	25–50% каждые 24–48 ч	–
Цефтолазан/тазобактам				
Карбапенемы				
Имипенем	100% каждые 6 ч	50% каждые 8–12 ч	25–50% каждые 12 ч	–
Меропенем	100% каждые 6 ч	50% каждые 12 ч	50% каждые 24 ч	–
Дорипенем				
Монобактамы				
Азтреонам	100% каждые 8–12 ч	Нагрузочная доза 100%, затем 50% нагрузочной дозы каждые 6–12 ч	Нагрузочная доза 50%, затем 25% нагрузочной дозы каждые 6–12 ч	+
Аминогликозиды				
Амикацин	Нагрузочная доза, затем 50–90% нагрузочной дозы каждые 12–24 ч	Нагрузочная доза, затем 10–50% нагрузочной дозы каждые 24–72 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы каждые 72–96 ч	–
Гентамицин	Нагрузочная доза, затем 80–90% нагрузочной дозы каждые 8–12 ч	Нагрузочная доза, затем 35–80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60–90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10–35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20–60% каждые 24 ч	–
Тобрамицин	Нагрузочная доза, затем 80–90% нагрузочной дозы каждые 8–12 ч	Нагрузочная доза, затем 35–80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60–90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10–35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20–60% каждые 24–48 ч	–
Тетрациклины				
Тетрациклин	100% каждые 6 ч	100% каждые 12–24 ч	Не применяется	Не применяется
Хинолоны/фторхинолоны				
Левифлоксацин	100% каждые 12–24 ч	Нагрузочная доза, затем 50% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 25% каждые 24 ч	–
Моксифлоксацин	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	+
Гликопептиды				
Ванкомицин	> 80 мл/мин – 100% каждые 6–12 ч 50–80 мл/мин – 100% 1 раз в каждые 24–72 ч	100% 1 раз в каждые 3–7 дней	100% 1 раз в каждые 7–14 дней	–
Линкозамиды				
Клиндамицин	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	100% каждые 6 ч	+
Оксазолидиноны				
Линезолид	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	100% каждые 12 ч	+
Нитроимидазолы				
Метронидазол	100% каждые 6–8 ч	100% каждые 8 ч	50% каждые 8–12 ч	+
Полимиксины				
Полимиксин В	1–1,5 мг/кг каждые 24 ч	1–1,5 мг/кг каждые 48-72 ч	1 мг/кг каждые 5 дней	–
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол				
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол	100%	50%	Не применяются	Не применяются

Приложение № 3. Окончание

Annex no. 3. The end

АМП	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Вориконазол	в/в или п/о 100% каждые 24 ч	Пероральный 100% каждые 24 ч	Пероральный 100% каждые 24 ч	+
Анидулафунгин	100% каждые 12–24 ч	100% каждые 12–24 ч	100% каждые 12–24 ч	-
Каспофунгин	100% каждые 12–24 ч	100% каждые 12–24 ч	50–100% каждые 12–24 ч	-
Микафунгин	100% каждые 12–24 ч	100% каждые 12–24 ч	100% каждые 12–24 ч	Не применяется
Флуконазол	100% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	50% каждые 24 ч	+

Приложение № 4. Рекомендации по применению антимикробных препаратов при беременности и кормлении грудью

Annex no. 4. Guidelines for use of antimicrobial drugs in the pregnant and breast feeding women

АМП	Категория FDA*	Официальная информация производителя: Беременность/кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Антимикробные препараты				
Ампициллин, ампициллин/сульбактам	B	С осторожностью / с осторожностью	Быстро проходит через плаценту, но в низких концентрациях. Снижает как плазменный уровень, так и экскрецию эстриола с мочой путем нарушения гидролиза конъюгированных стероидов в кишечнике. Эстриол мочи используется для оценки состояния фетоплацентарной системы, снижение его уровня может быть признаком дистресс-синдрома	Проникает в грудное молоко
Пиперацillin/тазобактам	B	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных. См. пиперацillin	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Цефалоспорины			Проходят через плаценту в низких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь
Цефиксим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходят через плаценту, особенно хорошо цефоперазон и цефтазидим. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Не следует применять цефиксим и цефтибутен из-за отсутствия соответствующих клинических исследований
Карбапенемы				
Имипенем/циластатин	C	С осторожностью / с осторожностью	Есть данные о тератогенном действии у животных. Исследований у человека не проведено	Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью
Меропенем	B	С осторожностью / с осторожностью	Данные о тератогенном действии у животных отсутствуют. Исследований у человека не проведено	Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью
Монобактамы				
Азтреонам	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Аминогликозиды			Проходят через плаценту. Высокий риск ототоксичности и нефротоксичности	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно влияние на микрофлору кишечника
Амикацин	D	Запрещено / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований не проводилось

Приложение № 4. Продолжение

Annex no. 4. Continued

АМП	Категория FDA*	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Гентамицин	C	По жизненным показаниям / с осторожностью	Проходит через плаценту в средних концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проводилось	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Неомицин	–	Запрещено / с осторожностью	Данные о безопасности отсутствуют	Данные о безопасности отсутствуют
Нетилмицин	D	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тобрамицин	D	По жизненным показаниям / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тетрациклины				
Доксициклин, тетрациклин	D	Запрещено / запрещено	Проходят через плаценту, накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности	Проникают в грудное молоко. Нарушение развития зубных зачатков, линейного роста костей, фотосенсибилизация, изменение кишечной микрофлоры, кандидоз
Хинолоны/ фторхинолоны			Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено. Высокий риск артротоксичности	Проникают в грудное молоко. Высокий риск артротоксичности
Левифлоксацин	C	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Моксифлоксацин	C	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Ципрофлоксацин	C	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Гликопептиды			Проходят через плаценту, оказывают неблагоприятное действие на плод. Применяются по жизненным показаниям	Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка
Ванкомицин	C	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью / запрещено	Проходит через плаценту. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных	Проникает в грудное молоко
Тейкопланин	–	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Линкозамиды				
Клиндамицин, линкомицин	–	Запрещено / запрещено	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Возможна кумуляция в печени плода	Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсибилизация ребенка
Оксазолидиноны				
Линезолид	C	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Нитроимидазолы			Проходят через плаценту, данные о частоте врожденных дефектов противоречивы, не исключено повреждающее действие на плод в I триместре	Проникают в грудное молоко, действие на ребенка не изучено
Метронидазол	B	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью / запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Имеются указания на дефекты головного мозга, конечностей, гениталий	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможна анорексия, рвота, диарея и др.
Полимиксины	B	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных о повреждающем действии АМП на плод	Нет данных
АМП других групп				

Приложение № 4. Окончание

Annex no. 4. The end

АМП	Категория FDA*	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Фосфомицин	B	C с осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Имеется информация о его неблагоприятном действии на организм матери и на плод, полученная в экспериментах на животных	Нет данных
Сульфаниламиды	C, D – если перед родами	C с осторожностью / с осторожностью	Проходят через плаценту в высоких концентрациях, особенно в III триместре. Сведения о неблагоприятном действии на плод противоречивы. При назначении в I триместре беременности возможны аномалии развития. При назначении в поздние сроки беременности: анемия, желтуха, потеря аппетита, рвота, поражение почек. Сульфаниламиды вытесняют билирубин из связей с альбуминами плазмы крови. Несвязанный билирубин проходит через плаценту, может приводить к поражению мозга плода	Проникают в грудное молоко. Возможна ядерная желтуха у грудных детей. При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – гемолитическая анемия
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/ триметоприм)	C	Запрещено / запрещено	См. сульфаниламиды. Триметоприм проходит через плаценту в высоких концентрациях. Триметоприм – активный антагонист фолиевой кислоты. Повышается риск врожденных аномалий (сердечно-сосудистой системы, ЦНС, замедление роста плода). По другим данным, частота пороков развития при использовании ко-тримоксазола не возрастает	Триметоприм проникает в грудное молоко в низких концентрациях. См. также сульфаниламиды
Противогрибковые препараты				
Амфотерицин В	B	C с осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Анидулафунгин	C	Запрещено / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Каспофунгин	C	Запрещено / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Микафунгин	C	Запрещено / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Вориконазол	D	Запрещено / запрещено	Имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные на практике. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Флуконазол	D (дозы более 400 мг/сут)	Запрещено / запрещено	Имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные на практике. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Хорошо проникает в грудное молоко, в котором создает концентрации, равные плазменным

Примечание: Для классификации лекарственных препаратов по критериям безопасности для плода на территории России используются данные Американской классификации лекарственных и пищевых препаратов Food and Drug Administration:

A – В результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместре беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах).

B – Изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

C – Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственных средств у беременных, может оправдывать его использование несмотря на возможный риск.

D – Имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственных средств на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственных средств у беременных, может оправдывать его использование несмотря на возможный риск.

X – Испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственных средств на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением лекарственных средств у беременных, превышает потенциальную пользу.

Приложение № 5. Схемы лекарственной терапии инвазивных кандидозов и кандидемии

Annex no. 5. Treatment regimens for invasive candidiasis and candidemia

№	МНН	Дозировка	ЖНВЛП	Примечание
1	Анидулафунгин	в/в в первые сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 раз в сутки в/в	Нет	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
2	Наспофунгин	в/в в первые сутки 70 мг, затем по 50 мг 1 раз в сутки	Да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
3	Микафунгин	в/в 100 мг 1 раз в сутки	Да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
4	Вориконазол	в/в или п/о 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки	Да	Клинически стабильный пациент, возбудитель – чувствительные к вориконазолу <i>Candida</i> spp., менингит и эндофтальмит, деэскалационная терапия
5	Флуконазол	в/в или п/о 12 мг/кг в сутки в первый день, затем по 6 мг/кг в сутки	Да	Клинически стабильный пациент, возбудитель – <i>C. albicans</i> или другие чувствительные к флуконазолу <i>Candida</i> spp., менингит и эндофтальмит, деэскалационная терапия
6	Липосомальный амфотерицин В*	в/в 3 мг/кг в 1 с	Нет	При неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов
7	Липидный комплекс амфотерицина В*	в/в 5 мг/кг в 1 с	Нет	При неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов

Примечание: * – средства 2-й линии терапии

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации / Б. Р. Гельфанд, А. И. Кириенко, Н. Н. Хачатрян / М., 2018. – 168 с.

2. Гусаров В. Г., Лашенкова Н. Н., Петрова Н. В. и др. Протоколы эмпирической антимикробной терапии как инструмент улучшения качества неотложной медицинской помощи пациентам с инфекцией в многопрофильном хирургическом стационаре // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 33, № 4. – Неотложная медицина. – С. 2–24.

3. Гусаров В. Г., Нестерова Е. Е., Оприщенко И. В. и др. Клинические и фармакоэкономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 100–103.

4. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н. Н. Клишко. – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015. – 96 с.

5. Карпов О. Э., Замятин М. Н., Гусаров В. Г. и др. Протоколы эмпирической антимикробной терапии стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (четвертая редакция, 2018 г.) // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 16. – Неотложная медицина и кардиология. – С. 58–71.

6. Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия / Козлов С. Н., Козлов Р. С. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017 – 398 с.

7. Найговзина Н. В., Попова А. Ю., Бирюкова Е. Е. и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – № 1 (11). – С. 17–26.

8. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Москва, 2016. – 176 с.

9. План мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 марта 2019 г. № 604-п. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>

10. Попов Д. А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2 – С. 125–133.

11. Программа SKAT (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи / Белобородова В. Б., Брусина Е. Б., Козлов Р. С. и др. / Российские клинические рекомендации. Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»; Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ); Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицин-

REFERENCES

1. *Abdominalnaya khirurgicheskaya infektsiya. Rossiyskie natsionalnye rekomendatsii.* [Abdominal surgical infection, Russian national guidelines]. B.R. Gelfand, A.I. Kirienko, N.N. Khachatryan. Moscow, 2018, 168 p.

2. Gusarov V.G., Lashenkova N.N., Petrova N.V. et al. Empirical antimicrobial treatment protocols as a tool to improve the quality of emergency medical care for patients with infection in a multidisciplinary surgical in-patient unit. *Meditsinsky Alfavit.* 2016, vol. 33, no. 4, Neotlozhnaya Meditsina, pp. 2–24. (In Russ.)

3. Gusarov V.G., Nesterova E.E., Oprischenko I.V. et al. Clinical and pharmacoeconomic results of empirical antimicrobial therapy protocol in a multidisciplinary hospital. *Vestn. Natsionalnogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*, 2015, vol. 10, no. 4, pp. 100–103. (In Russ.)

4. *Diagnostika i lechenoye mikofov v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii. Rossiyskiye rekomendatsii.* [Diagnostics and treatment of fungal infection in critical care departments. Russian national guidelines]. N.N. Klimko, eds., 2nd ed., suppl. and amend., Moscow, Farmtek Publ., 2015, 96 p.

5. Karpov O.E., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. et al. empirical antimicrobial therapy protocol in the in-patient unit of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Russian Ministry of Health (4rd edition, 2018). *Meditsinsky Alfavit.* 2019, vol. 1, no. 16, Neotlozhnaya Meditsina i Kardiologiya, pp. 58–71. (In Russ.)

6. Kozlov S.N. *Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya.* [Modern anti-microbe chemotherapy]. Kozlov S.N., Kozlov R.S. Moscow, Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2017, 398 p.

7. Najgovzina N.V., Popova A.Yu., Biryukova E.E. et al. Optimization of activities aimed to control and prevent infections associated with medical care provision in the Russian Federation. *ORGZDRAV, Novosti, Mneniya, Obucheniye, Vestnik VShOUZ*, 2018, no. 1 (11), pp. 17–26. (In Russ.)

8. *Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh. Rossiyskie natsionalnye rekomendatsii.* [Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines]. Moscow, 2016, 176 p.

9. *Plan meropriyatiy na 2019–2024 gody po realizatsii Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda.* [Action plan for 2019–2024 on the implementation of Strategy on Antimicrobial Resistance Prevention in the Russian Federation till 2030]. Approved by Edict no. 604-p by the RF Government as of March 30, 2019. Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>.

10. Popov V.A. Comparative characteristics of modern methods for carbapenemase products. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2019, vol. 21, no. 2, pp. 125–133. (In Russ.)

11. *Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoy pomoshchi. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii.* [SATC Program (Strategy for Anrimicrobial Therapy Control) for in-patient care medical care. Russian guidelines]. Beloborodova V.B., Brusina E.B., Kozlov R.S. et al. The Interregional Non-Governmental Organization Alliance

- ской помощи; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». М., 2018.
12. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. – М.: Перо, 2018. – 156 с.
 13. Романов А. В., Дехнич А. В., Сухорукова М. В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2015–2016 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. в печати.
 14. Руднов В. А., Кулабухов В. В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 4–11.
 15. Эйдельштейн М. В., Шек Е. А., Сухорукова М. В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 143–155.
 16. Шек Е. А., Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 178–187.
 17. Штейнберг Л. Л., Упницкий А. А., Белоусов Ю. Б. Особенности применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 27–32.
 18. Эйдельштейн М. В., Шек Е. А., Сухорукова М. В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 168–178.
 19. Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61. – С. 5–6.
 20. Aaftab G. P., Patil A. B., Medegar S. Multivariate analysis of risk factors for ESBL and AmpC producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a Tertiary Care Hospital in Karnataka: A case control study // Indian Journal of Microbiology Research. – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 1–6.
 21. Aloush V., Navon-Venezia S., Seigman-Igra Y. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2006. – Vol. 50, № 1. – P. 43–48.
 22. Arruda E. A. G., Marinho I. S., Boulos M. et al. Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 1999. – Vol. 20, № 9. – P. 620–623.
 23. Bassetti M., Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections // Current Opinion in Critical Care. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 402–411.
 24. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the intensive care unit // Virulence. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 267–279.
 25. Biedenbach D. J., Toleman M., Walsh T. R. et al. Analysis of *Salmonella* spp. with resistance to extended-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones isolated in North America and Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2004) // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2006. – Vol. 54, № 1. – P. 13–21.
 26. Bush K., Jacoby G. A., Medeiros A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1995. – Vol. 39, № 6. – P. 1211–1233.
 27. Callejo-Torre F., Bouza J. M. E., Astigarraga P. O. et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission // Europe. – 2016. – Vol. 5. – P. 1–9.
 28. Cao B., Wang H., Sun H. et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections // Journal of Hospital Infection. – 2004. – Vol. 57, № 2. – P. 112–118.
 29. De Pascale G., Montini L., Pennisi M. A., et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria // Critical Care. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. R90. doi:10.1186/cc13858.
 - of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, The Russian Association of Surgical Infection Specialists (RAShI); National Professional Association for Control of Infections Associated with Medical Care; The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Russian Non-Governmental Organization Federation of Anesthesiologists and Resuscitators, Moscow, 2018.
 12. *Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy meditsinskoy pomoschi: Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii*. [SATC Program (Strategy for Antimicrobial Therapy Control) for in-patient care medical care: Russian clinical guidelines]. S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko, eds., Moscow, Pero Publ., 2018, 156 p.
 13. Romanov A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V. et al. Antibiotic resistance in nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in hospitals of Russia: results of multi-center epidemiological study of MARATHON in 2015–2016. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2019, vol. 21. (in print) (In Russ.)
 14. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 4, pp. 4–11. (In Russ.)
 15. Eydelshteyn M.V., Shek E.A., Sukhorukova M.V. et al. Antibiotic resistance in nosocomial strains of Enterobacterales in hospitals of Russia: results of multi-center epidemiological study of MARATHON in 2015–2016. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2019, vol. 21, no. 2, pp. 143–155. (In Russ.)
 16. Shek E.A., Sukhorukova M.V., Eydelshteyn M.V. et al. Antibiotic resistance, carbapenemase products and genotypes of nosocomial strains of *Acinetobacter* spp. in hospitals of Russia: results of multi-center epidemiological study of MARATHON in 2015–2016. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2019, vol. 21, no. 2, pp. 178–187. (In Russ.)
 17. Shteynberg L.L., Upnitskiy A.A., Belousov Yu.B. Specific use of carbapenems for the treatment of nosocomial pneumonia. *Lechebnoye Delo*, 2014, no. 1, pp. 27–32. (In Russ.)
 18. Eydelshteyn M.V., Shek E.A., Sukhorukova M.V. et al. Antibiotic resistance, carbapenemase products and genotypes of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals of Russia: results of multi-center epidemiological study of MARATHON in 2015–2016. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2019, vol. 21, no. 2, pp. 168–178. (In Russ.)
 19. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Prevalence and clinical value of nosocomial infection in the medical units of Russia: ERGINI study. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2016, vol. 61, pp. 5–6. (In Russ.)
 20. Aaftab G.P., Patil A.B., Medegar S. Multivariate analysis of risk factors for ESBL and AmpC producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a Tertiary Care Hospital in Karnataka: A case control study. *Indian Journal of Microbiology Research*, 2018, vol. 5, no. 1, pp. 1–6.
 21. Aloush V., Navon-Venezia S., Seigman-Igra Y. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, vol. 50, no. 1, pp. 43–48.
 22. Arruda E.A.G., Marinho I.S., Boulos M. et al. Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1999, vol. 20, no. 9, pp. 620–623.
 23. Bassetti M., Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections. *Current Opinion in Critical Care*, 2015, vol. 21, no. 5, pp. 402–411.
 24. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the intensive care unit. *Virulence*, 2016, vol. 7, no. 3, pp. 267–279.
 25. Biedenbach D.J., Toleman M., Walsh T.R. et al. Analysis of *Salmonella* spp. with resistance to extended-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones isolated in North America and Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2006, vol. 54, no. 1, pp. 13–21.
 26. Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995, vol. 39, no. 6, pp. 1211–1233.
 27. Callejo-Torre F., Bouza J.M.E., Astigarraga P.O. et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Europe*, 2016, vol. 5, pp. 1–9.
 28. Cao B., Wang H., Sun H. et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Journal of Hospital Infection*, 2004, vol. 57, no. 2, pp. 112–118.
 29. De Pascale G., Montini L., Pennisi M.A., et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Critical Care*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. R90. doi:10.1186/cc13858.

30. Dellit T. H., Owens R. C., McGowan J. E., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 44, № 2. – P. 159-177.
31. Doumith M., Ellington M. J., Livermore D. M. et al. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 63, № 4. – P. 659-667.
32. Doyle D., Peirano G., Lascols C. et al. Laboratory detection of *Enterobacteriaceae* that produce carbapenemases // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2012. – Vol. 50, № 12. – P. 3877-3880.
33. European Centres for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
34. Falcone M., Russo A., Venditti, M. et al. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 57, № 11. – P. 1568-1576.
35. Garnacho-Montero J., Dimopoulos G., Poulakou G. et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU // *Intensive Care Medicine*. – 2015. – Vol. 41, № 12. – P. 2057-2075.
36. Gazin M., Lammens C., Goossens H. et al. Evaluation of GeneOhm VanR and Xpert vanA/vanB molecular assays for the rapid detection of vancomycin-resistant enterococci // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 273-276.
37. Ghibu L., Miftode E., Teodor A. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections, resistant to carbapenem // *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. – 2010. – Vol. 114, № 4. – P. 1012-1016.
38. Giske C. G., Gezelius L., Samuelsen Ø. et al. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin // *Clinical microbiology and infection*. – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 552-556.
39. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2008. – Vol. 14. – P. 11-32.
40. Goyal D., Dean N., Neill S. et al. Risk Factors for Community-Acquired Extended-Spectrum Beta-Lactamase – Producing *Enterobacteriaceae* Infections – A Retrospective Study of Symptomatic Urinary Tract Infections // *Open forum infectious diseases*. US : Oxford University Press, 2019. – Vol. 6, № 2. – ofy357., <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357>.
41. Grabein B., Graninger W., Baño J. R. et al. Intravenous Fosfomycin – back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 363-372.
42. Greissl C., Saleh A., Hamprecht A. Rapid detection of OXA-48-like, KPC, NDM, and VIM carbapenemases in *Enterobacterales* by a new multiplex immunochromatographic test // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 331-335.
43. Haley C. C., Mittal D., LaViolette et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2007. – Vol. 45, № 9. – P. 3031-3038.
44. Kao K. C., Chen C. B., Hu H. C. et al. Risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and correlation with nasal colonization based on molecular genotyping in medical intensive care units: a prospective observational study // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94. – № 28. doi: 10.1097/MD.0000000000001100.
45. Liu C., Bayer A., Cosgrove S. E. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 52, № 3. – P. e18-e55.
46. Merchant S., Proudfoot E. M., Quadri H. N. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: A systematic literature review and meta-analysis // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. – 2018. – Vol. 14. – P. 33-44.
47. Nicolas-Chanoine M. H., Vigan M., Laouenan C. et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a French case-control study // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 383-393.
48. Ohmagari N., Hanna H., Graviss L. et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104, № 1. – P. 205-212.
49. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 2, pp. 159-177.
50. Doumith M., Ellington M.J., Livermore D.M. et al. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, vol. 63, no. 4, pp. 659-667.
51. Doyle D., Peirano G., Lascols C. et al. Laboratory detection of *Enterobacteriaceae* that produce carbapenemases. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012, vol. 50, no. 12, pp. 3877-3880.
52. European Centres for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
53. Falcone M., Russo A., Venditti, M. et al. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 2013, vol. 57, no. 11, pp. 1568-1576.
54. Garnacho-Montero J., Dimopoulos G., Poulakou G. et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Medicine*, 2015, vol. 41, no. 12, pp. 2057-2075.
55. Gazin M., Lammens C., Goossens H. et al. Evaluation of GeneOhm VanR and Xpert vanA/vanB molecular assays for the rapid detection of vancomycin-resistant enterococci. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2012, vol. 31, no. 3, pp. 273-276.
56. Ghibu L., Miftode E., Teodor A. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections, resistant to carbapenem. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti Din Iasi*, 2010, vol. 114, no. 4, pp. 1012-1016.
57. Giske C.G., Gezelius L., Samuelsen Ø. et al. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, vol. 17, no. 4, pp. 552-556.
58. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation. *Clinical Microbiology and Infection*, 2008, vol. 14, pp. 11-32.
59. Goyal D., Dean N., Neill S. et al. Risk Factors for Community-Acquired Extended-Spectrum Beta-Lactamase – Producing *Enterobacteriaceae* Infections – A Retrospective Study of Symptomatic Urinary Tract Infections. *Open forum infectious diseases*. US, Oxford University Press, 2019, vol. 6, no. 2, ofy357., <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357>.
60. Grabein B., Graninger W., Baño J.R. et al. Intravenous Fosfomycin – back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clinical Microbiology and Infection*, 2017, vol. 23, no. 6, pp. 363-372.
61. Greissl C., Saleh A., Hamprecht A. Rapid detection of OXA-48-like, KPC, NDM, and VIM carbapenemases in *Enterobacterales* by a new multiplex immunochromatographic test. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2019, vol. 38, no. 2, pp. 331-335.
62. Haley C.C., Mittal D., LaViolette et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007, vol. 45, no. 9, pp. 3031-3038.
63. Kao K.C., Chen C.B., Hu H.C. et al. Risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and correlation with nasal colonization based on molecular genotyping in medical intensive care units: a prospective observational study. *Medicine*, 2015, vol. 94, no. 28. doi: 10.1097/MD.0000000000001100.
64. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, vol. 52, no. 3, pp. e18-e55.
65. Merchant S., Proudfoot E.M., Quadri H.N. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2018, vol. 14, pp. 33-44.
66. Nicolas-Chanoine M.H., Vigan M., Laouenan C. et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a French case-control study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2019, vol. 38, no. 2, pp. 383-393.
67. Ohmagari N., Hanna H., Graviss L. et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer*, 2005, vol. 104, no. 1, pp. 205-212.
68. Paramythiotou E., Lucet J.C., Timsit J.F. et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics

49. Paramythiotou E., Lucet J. C., Timsit J. F. et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity // *Clinical infectious diseases*. – 2004. – Vol. 38, № 5. – P. 670–677.
50. Predic M., Delano J. P., Tremblay E. et al. risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection // *American Journal of Infection Control*. – 2017. – Vol. 45, № 6. – P. S14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.04.271>.
51. Queenan A. M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 440–458.
52. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics. – 2012.
53. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intensive Care Medicine*. – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304–377.
54. Sfeir M. M., Hayden J. A., Fauntleroy K. A. et al. EDTA-modified carbapenem Inactivation method: a phenotypic method for detecting metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2019. – Vol. 57, № 5. doi:10.1128/JCM.01757-18.
55. Søråas A., Sundsfjord A., Sandven I. et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* – a case-control study in a low prevalence country // *PloS one*. – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e69581. doi:10.1371/journal.pone.0069581.
56. Taccone F. S., Laterre P. F., Spapen H. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. R53. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>.
57. Tuon F. F., Kruger M., Terreri M. et al. Klebsiella ESBL bacteremia-mortality and risk factors // *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 594–598.
58. Udy A. A., Baptista J. P., Lim, N. L. et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations // *Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 42, № 3. – P. 520–527.
59. Vading M., Samuelsen Ø., Haldorsen B. et al. Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with the EUCAST and CLSI breakpoint systems // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 668–674.
60. Van der Zwaluw K., de Haan K., Pluister A. et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0123690.
61. Van Dijk K. et al. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in *Enterobacteriaceae* using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 345–349.
62. Wener K. M., Schechner V., Gold H. S. et al. Treatment with fluoroquinolones or with β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – Vol. 54, № 5. doi:10.1128/AAC.01131-09.
63. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014.
64. Willemsen I., Overdevest I., al Naiemi N. et al. New diagnostic microarray (Check-KPC ESBL) for detection and identification of extended-spectrum beta-lactamases in highly resistant *Enterobacteriaceae* // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2011. – Vol. 49, № 8. – P. 2985–2987.
65. Yu Z., Pang X., Wu X. et al. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: a meta-analysis // *PloS one*. – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0201667.
66. Zaha D. C., Kiss R., Hegedüs C. et al. Recent Advances in Investigation, Prevention, and Management of Healthcare-Associated Infections (HAIs): resistant multidrug strain colonization and its risk factors in an intensive care unit of a university hospital // *BioMed Research International*. – 2019. doi: 10.1155/2019/2510875. eCollection 2019.
67. Zamyatin M., Gusarov V., Petrova N. et al. Results of antimicrobial stewardship programme implementation in multidisciplinary hospital // *ICU Management & Practice*. 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 125–127.
- with antipseudomonal activity. *Clinical Infection Diseases*, 2004, vol. 38, no. 5, pp. 670–677.
50. Predic M., Delano J.P., Tremblay E. et al. risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection. *American Journal of Infection Control*, 2017, vol. 45, no. 6, pp. S14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.04.271>.
51. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 2007, vol. 20, no. 3, pp. 440–458.
52. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics. 2012.
53. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304–377.
54. Sfeir M.M., Hayden J.A., Fauntleroy K.A. et al. EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method: a Phenotypic Method for Detecting Metallo- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2019, vol. 57, no. 5. doi:10.1128/JCM.01757-18.
55. Søråas A., Sundsfjord A., Sandven I. et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* – a case-control study in a low prevalence country. *PloS one*, 2013, vol. 8, no. 7, pp. e69581. doi:10.1371/journal.pone.0069581.
56. Taccone F.S., Laterre P.F., Spapen H. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Critical Care*, 2010, vol. 14, no. 2, pp. R53. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>.
57. Tuon F.F., Kruger M., Terreri M. et al. Klebsiella ESBL bacteremia-mortality and risk factors. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2011, vol. 15, no. 6, pp. 594–598.
58. Udy A.A., Baptista J.P., Lim, N.L. et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Critical Care Medicine*, 2014, vol. 42, no. 3, pp. 520–527.
59. Vading M., Samuelsen Ø., Haldorsen B. et al. Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* with the EUCAST and CLSI breakpoint systems. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, vol. 17, no. 5, pp. 668–674.
60. Van der Zwaluw K., de Haan K., Pluister A. et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PloS one*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. e0123690.
61. Van Dijk K. et al. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in *Enterobacteriaceae* using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014, vol. 20, no. 4, pp. 345–349.
62. Wener K.M., Schechner V., Gold H.S. et al. Treatment with fluoroquinolones or with β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, vol. 54, no. 5. doi:10.1128/AAC.01131-09.
63. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014.
64. Willemsen I., Overdevest I., al Naiemi N. et al. New diagnostic microarray (Check-KPC ESBL) for detection and identification of extended-spectrum beta-lactamases in highly resistant *Enterobacteriaceae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2011, vol. 49, no. 8, pp. 2985–2987.
65. Yu Z., Pang X., Wu X. et al. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PloS one*, 2018, vol. 13, no. 7, pp. e0201667.
66. Zaha D.C., Kiss R., Hegedüs C. et al. Recent Advances in Investigation, Prevention, and Management of Healthcare-Associated Infections (HAIs): Resistant Multidrug Strain Colonization and Its Risk Factors in an Intensive Care Unit of a University Hospital. *BioMed Research International*, 2019. doi: 10.1155/2019/2510875. eCollection 2019.
67. Zamyatin M., Gusarov V., Petrova N. et al. Results of antimicrobial stewardship programme implementation in multidisciplinary hospital. *ICU Management & Practice*, 2018, vol. 18, no. 2, pp. 125–127.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шлык Ирина Владимировна

ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного
врача по анестезиологии и реаниматологии, координатор
рабочей группы, заместитель президента и председатель
организационно-экономического комитета Ассоциации
анестезиологов-реаниматологов.

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

E-mail: irina_shlyk@mail.ru (для корреспонденции)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Irina V. Shlyk

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Deputy Chief Doctor for Anaesthesiology
and Intensive Care, Coordinator of Working Group,
Deputy President and Chair of Organization Economic
Committee of Association of Anesthesiologists
and Resuscitators,

6-8, Lva Tolstogo St.,

St. Petersburg, 197022.

Email: irina_shlyk@mail.ru (for correspondence)

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

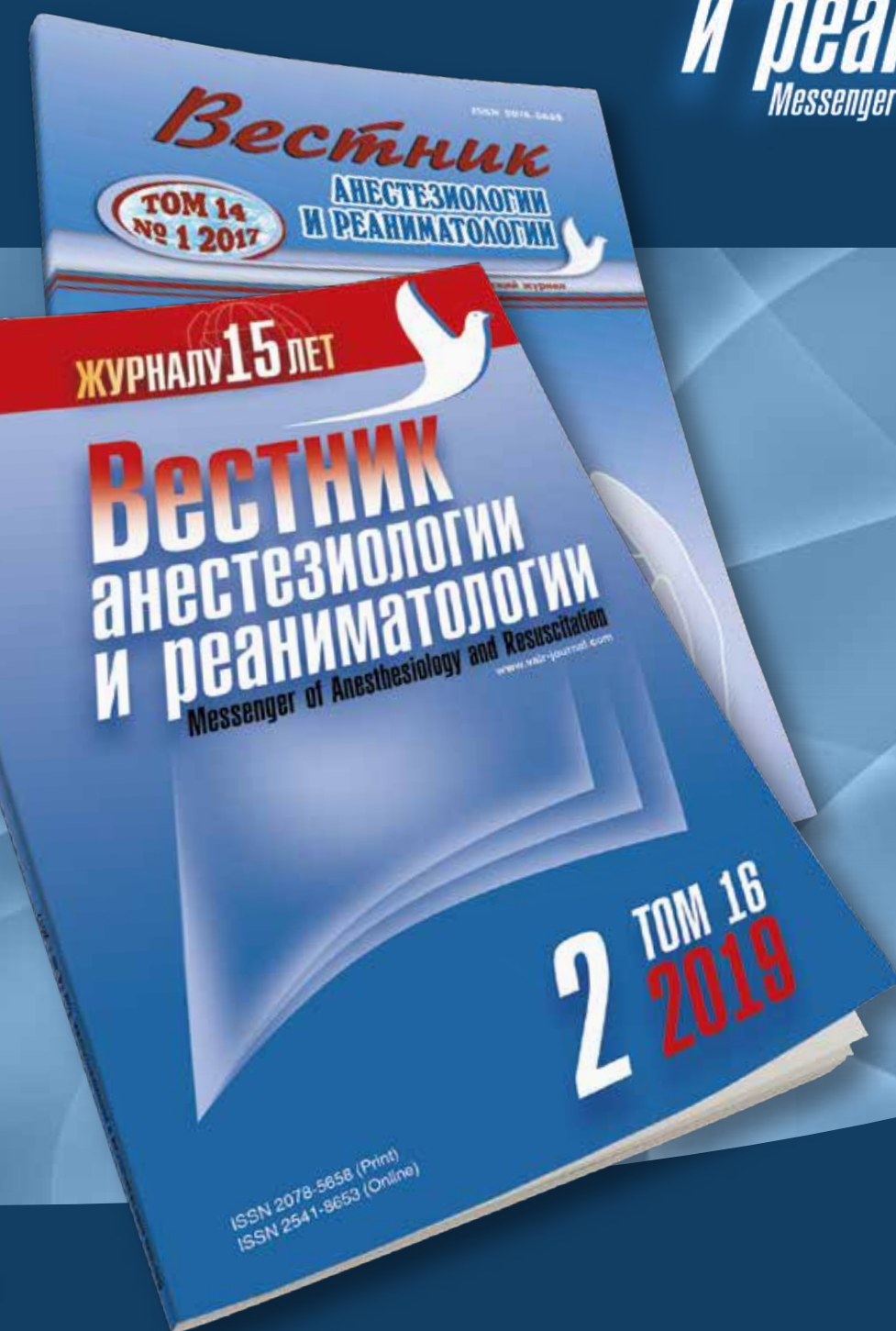
Научно-практический
журнал

Журнал входит в Перечень
русских рецензируемых
научных журналов, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание
ученых степеней доктора
и кандидата наук



Вестник **анестезиологии** **и реаниматологии**

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation



Оформить подписку
можно следующими
способами:

1. По каталогу агентства «Роспечать»
в любом почтовом отделении связи РФ
индекс – 20804
2. На сайте объединенного каталога
«Пресса России»
<http://www.ppressa-rf.ru>
индекс – 20804
3. В отделе подписки издательского
дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету
для предприятий и организаций)
E-mail: anna@fiot.ru

www.vair-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
Тел. +7 (499) 665-28-01,
e-mail: julia@fiot.ru