



Вестник анестезиологии и реаниматологии

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

2 **ТОМ 19**
2022



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

Власенко Алексей Виторович

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

Кондратьева Екатерина Анатольевна

д.м.н., ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» –
филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, 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, заместитель руководителя НИИ Общей реаниматологии
по научной работе; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого
Московского государственного медицинского университета, 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

Никола 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., главный врач Городской клинической больницы № 40, заведующий кафедрой
анестезиологии и реаниматологии факультета ДПО РНИМУ им. В. И. Пирогова, Москва,
Россия

Пырегов Алексей Викторович

директор института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, заведующий
кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова»
Минздрава России, д.м.н., профессор, 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

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

Ekaterina A. Kondratieva

Doctor of Medical Sciences, Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Igor A. Kozlov

Doctor of Medical Sciences, Professor, M.F. Vladimirovsky 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 Universita 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, Deputy Head for Research of General Resuscitation Research Institute, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department of First Moscow State Medical University, 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, Altai 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, Chief Physician of City Clinical Hospital no. 40, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department of Professional Development Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aleksey V. Pyregov

Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Director of Institute of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, 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 19, № 2, 2022

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 «Город»

115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»

Подписка через ГК «Урал-Пресс»: индекс 20804.

Тел.: +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

Подписано в печать: 22 апреля 2022 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту 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.

«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 19, no. 2, 2022

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

E. N. Kuryuchina

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Editorial office contacts:

Phone: +7 (499) 130 23 28

Email: vestnikanestrian@gmail.com

Printed by Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugrreshskaya St., Moscow, 115088

Distribution through Ural-Press subscription: index 20804.

Phone: +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

Signed to print: april 22, 2022

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

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

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ

Берикашвили Л. Б., Кузовлев А. Н., Ядгаров М. Я., Каданцева К. К., Ожиганова Е. А., Лихванцев В. В.

Прогностическая способность номограммы М относительно серьезных неблагоприятных кардиальных и церебральных событий после плановых кардиальных операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения 6

Соколов Д. А., Каграманян М. А., Козлов И. А.

Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование) 14

Сергеев Е. А., Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Тарасов А. Е., Величкин В. Ю., Силаев А. А.

Оценка протективных эффектов будесонида у больных с кардиореспираторной коморбидностью при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением 23

Павлов В. Е., Полушин Ю. С., Колотилов Л. В., Карпищенко С. А.

Влияние способа поддержания проходимости дыхательных путей при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах на кровоточивость в области операционного поля . 32

Морилов Д. Д., Горбачев В. И., Павлов А. Г., Дворниченко В. В., Шелехов А. В., Морилов Н. Д., Радостев С. И.

Некоторые аспекты послеоперационного ведения пациенток с раком яичников после циторедуктивных операций с применением гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии 40

Туровец М. И., Попов А. С., Экстрем А. В., Стрельцова А. М., Воронцов О. Ф.

Интегральный способ прогнозирования риска панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии 48

Александрович Ю. С., Иванов Д. О., Павловская Е. Ю., Пшениснов К. В., Савичева А. М., Шалепо К. В., Акименко Т. И., Земляной Д. А.

Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара. 56

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Смолин Н. С., Храпов К. Н.

Применение эпидуральной анестезии при абдоминальных хирургических вмешательствах. 64

Голомидов А. В., Григорьев Е. В., Мозес В. Г., Мозес К. Б.

Персистирующее критическое состояние у новорожденных 74

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Белобородов В. Б., Голощапов О. В., 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., Петрушин М. А., Полушин Ю. С., Попов Д. А., Руднов В. А., Сидоренко С. В., Соколов Д. В., Шлык И. В., Эйдельштейн 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 штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) 84

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR A DULTS AND CHILDREN

Berikashvili L. B., Kuzovlev A. N., Yadgarov M. Ya., Kadantseva K. K., Ozhiganova E. A., Likhvantsev V. V.
Nomogram M prognostic value for major adverse cardiac and cerebral events after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. 6

Sokolov D. A., Kagramanyan M. A., Kozlov I. A.
Calculated hematological indices as predictors of cardiovascular complications in noncardiac surgery (pilot study) 14

Sergeev E. A., Geltser B. I., Kotelnikov V. N., Tarasov A. E., Velichkin V. Yu., Silaev A. A.
Assessment of the budesonid protective effects in patients with cardio-respiratory comorbidity during coronary bypassing with artificial circulation 23

Pavlov V. E., Polushin Yu. S., Kolotilov L. V., Karpishchenko S. A.
The effect of the method of airway management during endoscopic sinus surgery procedures on the intraoperative bleeding. 32

Morikov D. D., Gorbachev V. I., Pavlov A. G., Dvornichenko V. V., Shelekhov A. V., Morikov N. D., Radostev S. I.
Some aspects of postoperative management of patients with ovarian cancer after cytoreductive surgery using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)..... 40

Turovets M. I., Popov A. S., Ekstrem A. V., Streltsova A. M., Vorontsov O. F.
The integral method for predicting the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis..... 48

Aleksandrovich Yu. S., Ivanov D. O., Pavlovskaya E. Yu., Pshenishnov K. V., Savicheva A. M., Shalepo K. V., Akimenko T. I., Zemlyanoy D. A.
Features of microbiota in newborns in critical condition at admission to the intensive care unit of a specialized hospital 56

LITERATURE REVIEWS

Smolin N. S., Khrapov K. N.
Epidural anesthesia in abdominal surgery 64

Golomidov A. V., Grigoriev E. V., Moses V. G., Moses K. B.
Persistent critical illness in newborns 74

TO ASSIST PRACTICING DOCTOR

Beloborodov V. B., Goloschapov O. V., 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., Petrushin M. A., Polushin Yu. S., Popov D. A., Rudnov V. A., Sidorenko S. V., Sokolov D. 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" (update 2022) 84



Прогностическая способность номограммы М относительно серьезных неблагоприятных кардиальных и церебральных событий после плановых кардиальных операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения

Л. Б. БЕРИКАШВИЛИ^{1,2}, А. Н. КУЗОВЛЕВ¹, М. Я. ЯДГАРОВ¹, К. К. КАДАНЦЕВА¹, Е. А. ОЖИГАНОВА¹, В. В. ЛИХВАНЦЕВ^{1,3}

¹Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, РФ

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка прогностической способности номограммы М относительно развития серьезных неблагоприятных кардиальных событий (МАСЕ) и серьезных неблагоприятных кардиальных и церебральных событий (МАССЕ) после плановых кардиальных операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование прогностической способности номограммы М в отношении МАСЕ и МАССЕ после плановых кардиальных операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения. Размер выборки составляет 158 пациентов. Для оценки прогностической способности использовали ROC-анализ с расчетом чувствительности и специфичности.

Результаты. Частота МАСЕ и МАССЕ в период инициальной госпитализации составила 5,7% (9 из 158 пациентов) и 6,3% (10 из 158 пациентов) соответственно. Для МАСЕ номограмма М имеет параметр AUC, равный 0,888 [0,825; 0,950] ($p < 0,001$), с точкой отсечения 12,5 балла (чувствительность – 88,89%, специфичность – 83,89%). Отношение шансов составило 41,67 [95%-ный ДИ 4,98; 348,61] ($p < 0,001$). Для МАССЕ номограмма М имеет параметр AUC, равный 0,893 [0,834; 0,951] ($p < 0,001$), с точкой отсечения 12,5 балла (чувствительность – 90,0%, специфичность – 84,46%). Отношение шансов составило 48,91 [95%-ный ДИ 5,91; 404,78] ($p < 0,001$).

Заключение. Прогностическая способность номограммы М относительно возникновения МАСЕ и МАССЕ в период госпитализации после выполнения плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения характеризуется как хорошая. Для МАСЕ чувствительность составляет 88,89%, специфичность – 83,89%, для МАССЕ чувствительность составляет 90,0%, а специфичность – 84,46%.

Ключевые слова: кардиальные операции, искусственное кровообращение, МАСЕ, МАССЕ, осложнения послеоперационного периода, прогностические шкалы

Для цитирования: Берикашвили Л. Б., Кузовлев А. Н., Ядгаров М. Я., Каданцева К. К., Ожиганова Е. А., Лихванцев В. В. Прогностическая способность номограммы М относительно серьезных неблагоприятных кардиальных и церебральных событий после плановых кардиальных операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 6-13. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-6-13

Nomogram M Prognostic Value for Major Adverse Cardiac and Cerebral Events after Elective Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

L. B. BERIKASHVILI^{1,2}, A. N. KUZOVLEV¹, M. YA. YADGAROV¹, K. K. KADANTSEVA¹, E. A. OZHIGANOVA¹, V. V. LIKHVANTSEV^{1,3}

¹V. A. Negovsky Reanimatology Research Institute, Moscow, Russia

²M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the prognostic value of Nomogram M for major adverse cardiac events (MACE) and major adverse cardiac and cerebral events (MACCE) after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Subjects and Methods. This is a retrospective cohort study of the Nomogram M prognostic value for MACE and MACCE after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. 158 patients were enrolled in the study. The prognostic value was estimated using ROC-analysis.

Results. The frequency of MACE and MACCE during hospitalization made 5.7% (9 of 158 patients) and 6.3% (10 of 158 patients), respectively. AUC Nomogram M for MACE was 0.888 [0.825; 0.950] ($p < 0.001$). Cut-off value made 12.5 points (sensitivity – 88.89%, specificity – 83.89%). Odd ratio was 41.67 [95% CI 4.98; 348.61] ($p < 0.001$).

AUC Nomogram M for MACCE was 0.893 [0.834; 0.951] ($p < 0.001$). Cut-off value made 12.5 points (sensitivity – 90.00%, specificity – 84.46%). Odd ratio was 48.91 [95% CI 5.91; 404.78] ($p < 0.001$).

Conclusion. Nomogram M has a good prognostic value for the occurrence of MACE and MACCE after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. For MACE sensitivity made 88.89%, and specificity – 83.89%. For MACCE sensitivity was 90.00%, specificity – 84.46%.

Key words: cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, MACE, MACCE, postoperative complications, prognostic scales

For citations: Berikashvili L. B., Kuzovlev A. N., Yadgarov M. Ya., Kadantseva K. K., Ozhiganova E. A., Likhvantsev V. V. Nomogram M prognostic value for major adverse cardiac and cerebral events after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 6-13. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-6-13

Для корреспонденции:

Берикашвили Леван Бондоевич
E-mail: levan.berikashvili@mail.ru

Correspondence:

Levan B. Berikashvili
Email: levan.berikashvili@mail.ru

В последнее десятилетие проблема серьезных неблагоприятных кардиальных (МАСЕ) и серьезных неблагоприятных кардиальных и церебральных событий (МАССЕ) вызывает все больший интерес со стороны исследователей [1, 7, 12–14, 19, 20, 22, 23]. На данный момент известно, что частота упомянутых исходов в госпитальный период варьирует от 2,6 до 8,5% в зависимости от типа оперативного вмешательства [7, 18, 20]. Среди основных факторов риска возникновения МАСЕ и МАССЕ выделяют возраст [2, 23], наличие сердечной недостаточности [2, 16], инфаркт миокарда в анамнезе [16], заболевание периферических артерий [2], хроническую болезнь почек 4–5-й стадии [16] и тип оперативного вмешательства [20]. В связи с потенциальной угрозой для жизни возможность прогнозирования наступления данных осложнений является крайне важной частью медицинской практики.

В настоящее время существует несколько моделей, которые могут быть использованы для прогнозирования развития МАСЕ: Euroscore II [17] и Revised Cardiac Risk Index (RCRI) [11]. Согласно результатам проведенных исследований, прогностическая способность данных шкал является удовлетворительной [9, 10]. Подобное качество прогноза явно недостаточно на современном этапе развития кардиоанестезиологии.

Как было показано ранее, номограмма М обладает высокой прогностической способностью относительно 30-дневной летальности [4] и хорошей прогностической способностью относительно развития новых послеоперационных гемодинамически значимых аритмий [5].

В рамках данной работы проведена оценка прогностической способности номограммы М относительно МАСЕ и МАССЕ.

Цель: оценка прогностической способности номограммы М относительно МАСЕ и МАССЕ после плановых кардиальных операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы

Дизайн исследования

В период с июня 2014 г. по сентябрь 2017 г. в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» было выполнено одноцентровое ретроспективное когортное исследование прогностической способности номограммы М в отношении вероятности возникновения МАСЕ и МАССЕ у пациентов, перенесших операцию на сердце в условиях ИК.

Критерии включения в исследование: возраст более 18 лет и плановая операция на сердце в условиях ИК. Критерии исключения: операции по поводу врожденных пороков сердца.

В рамках настоящего исследования собраны и подвергнуты статистическому анализу следующие данные: рост, масса тела, возраст, пол, плохая мобильность (согласно критериям E-SABG [6] и Euroscore II [17]), скорость клубочковой фильтра-

ции, предоперационный уровень креатинина, возникновение острого повреждения почек, тяжесть предоперационного состояния пациентов (согласно критериям E-SABG [6] и Euroscore II [17]), недавний прием антиагрегантов [21], фракция изгнания левого желудочка, наличие хронической обструктивной болезни легких, инфаркта миокарда, цирроза, стенокардии покоя, хронического диализа, застойной сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, артериальной гипертензии, сахарного диабета, инсульта, транзиторных ишемических атак в анамнезе, протеинурии, значение вазоактивной инотропной шкалы (VIS) в момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) из операционной.

В качестве первичной конечной точки выбрана частота развития МАСЕ и МАССЕ в период госпитализации.

МАСЕ определяется как композитный исход, который включает в себя кардиальную смерть, инфаркт миокарда, нефатальную остановку сердца и проведение процедуры реваскуляризации миокарда [3].

МАССЕ определяется как композитный исход, который включает в себя кардиальную смерть, инфаркт миокарда, нефатальную остановку сердца, проведение процедуры реваскуляризации миокарда и инсульт.

На основании собранных данных для каждого пациента рассчитаны значения номограммы М (табл. 1), Euroscore II [17] и Revised Cardiac Risk Index (RCRI) [11].

Принцип использования номограммы М заключается в начислении баллов за каждый из 10 оцениваемых параметров: возраст, пол, индекс массы тела, плохая подвижность, класс скорости клубочковой фильтрации, стенокардия покоя, недавний прием антиагрегантов, фракция выброса левого желудочка, критическое предоперационное состояние и значение вазоактивной инотропной шкалы в момент поступления в ОРИТ из операционной. Важно отметить, что скорость клубочковой фильтрации рассчитывается по формуле MDRD [15], а класс скорости клубочковой фильтрации устанавливается на основании классификации хронической болезни почек [8]. Количество баллов, набираемое пациентом по каждому параметру, суммируется с целью определения суммарного балла по номограмме М. В дальнейшем подсчитанный суммарный балл по номограмме М сравнивается с баллом, который является точкой отсечения. Это позволяет прогнозировать обсуждаемые исходы у пациентов.

Методы статистического анализа

С целью сравнения прогностических способностей данных моделей относительно МАСЕ и МАССЕ в период инициальной госпитализации проведен ROC-анализ. Для номограммы М рассчитана точка отсечения. Данное значение номограммы М послужило принципом разделения пациентов на две группы: 1-я группа – пациенты, набравшие

Таблица 1. Параметры и их относительный вес (в баллах), которые учитываются в номограмме M
Table 1. Parameters of Nomogram M and their relative weight (scores)

Показатель	Баллы
VIS в момент поступления в ОРИТ (балл)	
< 8	0 баллов
8–15	2 балла
> 15	4 балла
Критическое предоперационное состояние	4,5 балла
Фракция выброса левого желудочка (%)	
> 50%	0 баллов
31–50%	1 балл
21–30%	5 баллов
≤ 20%	6,5 балла
Стенокардия покоя	2 балла
Плохая подвижность	3 балла
Недавний прием антиагрегантов	2 балла
MDRD eGFR (класс)	
1	0 баллов
2	0 баллов
3a	1 балл
3b	4,5 балла
4	7 баллов
5	8 баллов
Индекс массы тела (кг/м ²)	
15	2 балла
20	2,5 балла
25	3 балла
30	4 балла
35	4,5 балла
40	5 баллов
50	6,5 балла
Женский пол	0,5 балла
Возраст (лет)	
20	2 балла
30	3 балла
40	4 балла
50	5 баллов
60	6 баллов
70	7 баллов
80	8 баллов

Примечание: MDRD eGFR – рассчитанная скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD, VIS – вазоактивная инотропная шкала, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

баллов меньше, чем точка отсечения, 2-я группа – пациенты, набравшие большее или равное количество баллов, чем точка отсечения.

Для собранных данных проведена оценка нормальности распределения. Данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего и стандартного отклонения, в то время как данные, распределение которых не соответствует нормальному, представлены в виде медианы и квартилей.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакетов программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25.0 и MedCalc® Statistical Software версии 20.008 (MedCalc Software Ltd, Остенде, Бельгия). Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. Критическое значение *p*-value установлено на уровне 0,05. Для оценки предикторной способности раз-

личных параметров использовали ROC-анализ с оценкой параметра AUC (площадь под ROC-кривой) и его 95%-ного доверительного интервала. Пороговое значение выбрано на основе оптимального соотношения чувствительность/специфичность в соответствии с результатами ROC-анализа (статистика Юдена J). Для предикторов рассчитывали чувствительность, специфичность, точность и отношение шансов (OR).

Результаты

Участники

Изучена медицинская документация 520 пациентов. Критериям включения и исключения соответствовали 158 пациентов, данные которых и были использованы для итогового анализа (рис. 1).

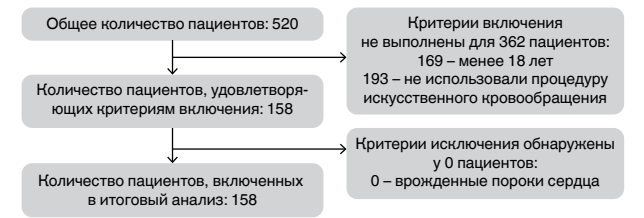


Рис. 1. Блок-схема, демонстрирующая порядок отбора и включения пациентов в исследование
Fig. 1. Flow-chart of the study

Описательные данные

Некоторые демографические, антропометрические и клинико-лабораторные данные пациентов на этапе включения в исследование представлены в табл. 2.

Таблица 2. Некоторые демографические, антропометрические и клинико-лабораторные данные пациентов на этапе включения в исследование
Table 2. Some demographic, anthropometric, clinical, and laboratory patients' data at the moment of inclusion in the study

Показатели	Значение
Возраст, лет	60,19 ± 7,99
Количество мужчин, человек (%)	124 (78,48%)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,52 ± 3,78
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	82,83 [66,19; 95,66]
Фракция изгнания левого желудочка, %	58,72 ± 10,22
Euroscore II, %	1,88 [1,30; 2,85]
RCRI, балл	3,0 [3,0; 3,0]

Примечание: Euroscore II – шкала оценки риска госпитальной летальности после кардиальной операции; шкала RCRI – шкала оценки риска периоперационных кардиальных осложнений

Хронические сопутствующие заболевания пациентов отражены в табл. 3.

Распределение пациентов в зависимости от типа оперативного вмешательства представлено в табл. 4.

Таблица 3. Некоторые сопутствующие заболевания пациентов

Table 3. Some chronic patients' diseases

Хронические заболевания	Количество пациентов, n (%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	9 (5,7%)
Активный эндокардит	4 (2,5%)
Инсулинопотребный сахарный диабет	9 (5,7%)
Инфаркт миокарда в течение 90 дней до операции	7 (4,4%)
Легочная артериальная гипертензия	23 (14,6%)
Атеросклеротическое поражение некоронарных артерий	32 (20,3%)
Стенокардия покоя в анамнезе	6 (3,8%)

Таблица 4. Типы оперативного вмешательства, которые были проведены у пациентов, включенных в исследование

Table 4. Types of surgery performed in the patients included in the study

Тип операции	Количество пациентов, n (%)
Аортокоронарное шунтирование	125 (79,12%)
Операция на любом одном клапане сердца	13 (8,23%)
Аортокоронарное шунтирование в сочетании с аневризмэктомией левого желудочка	9 (5,7%)
Операция на любом одном клапане в сочетании с аневризмэктомией левого желудочка	5 (3,17%)
Аортокоронарное шунтирование в сочетании с операцией на любом одном клапане	1 (0,63%)
Аортокоронарное шунтирование в сочетании с операцией на любом одном клапане и аневризмэктомия левого желудочка	1 (0,63%)
Операция на любых двух клапанах в сочетании с аневризмэктомией левого желудочка	2 (1,26%)
Операция на любых двух клапанах в сочетании с аортокоронарным шунтированием	1 (0,63%)
Операция на трех клапанах в сочетании с аневризмэктомией левого желудочка	1 (0,63%)

Распределение исходов, включенных в MACE и MACSE, приведено в табл. 5.

Таблица 5. Частота исходов, включенных в MACE и MACSE

Table 5. Frequency of outcomes included in MACE and MACSE

Причины повторного поступления в ОРИТ	Количество пациентов, %
Кардиальная смерть	7 (4,4%)
Инфаркт миокарда	4 (2,5%)
Нефатальная остановка сердца	3 (1,9%)
Реваскуляризация	1 (0,6%)
Инсульт	1 (0,6%)

Медианное значение вазоактивной инотропной шкалы в момент поступления в ОРИТ из операционной составляет 1,5 балла [IQR: 0; 5,0].

Медианное значение номограммы М составляет 10,0 балла [IQR: 9,0; 11,4].

MACE

Частота развития MACE в период госпитализации составила 5,7% (9 из 158 пациентов). Номограмма М имеет параметр AUC = 0,888 [0,825; 0,950] ($p < 0,001$) (рис. 2).

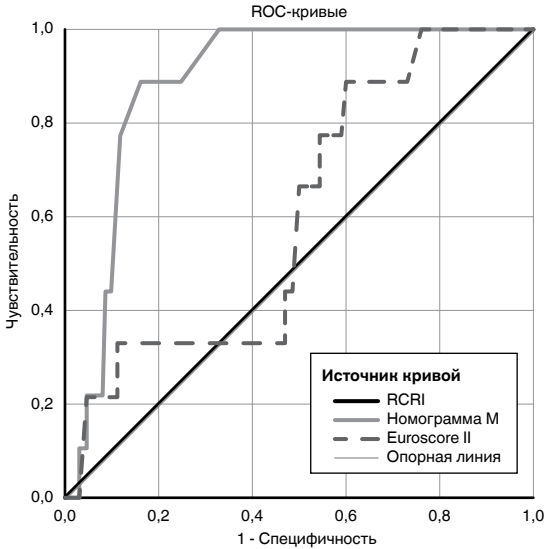


Рис. 2. ROC-кривые, демонстрирующие сравнительную оценку качества различных шкал в отношении риска возникновения MACE у пациентов после выполнения операций на сердце в условиях ИК. Примечание: Euroscore II – шкала оценки риска госпитальной летальности после кардиальной операции, шкала RCRI – шкала оценки риска периоперационных кардиальных осложнений

Fig. 2. ROC-curves that demonstrate comparative quality assessment of the MACE predictors in patients after cardiac surgery with CBP.

Note: Euroscore II – the score for assessing the risk of hospital mortality after cardiac surgery; RCRI – the tool for assessing the risk of perioperative cardiac complications

Точкой отсечения является 12,5 балла (чувствительность – 88,89% [95%-ный ДИ 51,75%; 99,72%], специфичность – 83,89% [95%-ный ДИ 76,99%; 89,40%]). Точность прогностической модели – 84,18% [95%-ный ДИ 77,53%; 89,49%]. Абсолютный риск развития MACE в период госпитализации в 1-й группе (пациенты, набравшие менее 12,5 балла) соответствует 0,8% (1 из 126 пациентов), во 2-й группе (пациенты, набравшие 12,5 балла и более) – 25% (8 из 32 пациентов). Отношение шансов 2-й группы по отношению к 1-й группе равняется 41,67 [95%-ный ДИ 4,98; 348,61] ($p < 0,001$).

Euroscore II и RCRI не продемонстрировали статистической значимости для данных исходов: $p = 0,277$ и $p = 0,988$ соответственно.

MACSE

Частота MACSE в период госпитализации составила 6,3% (10 из 158 пациентов). Номограмма М имеет параметр AUC = 0,893 [0,834; 0,951] ($p < 0,001$) (рис. 3).

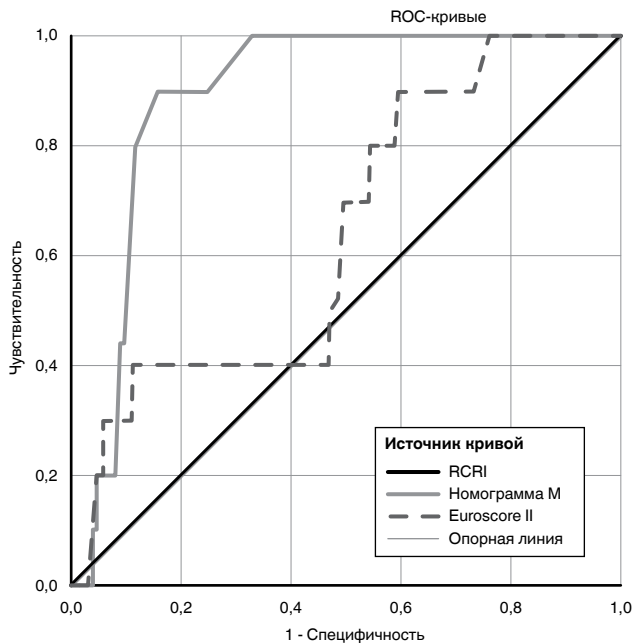


Рис. 3. ROC-кривые, демонстрирующие сравнительную оценку качества различных шкал в отношении риска возникновения MACCE у пациентов после выполнения операций на сердце в условиях ИК. Примечание: Euroscore II – шкала оценки риска госпитальной летальности после кардиальной операции, шкала RCRI – шкала оценки риска периоперационных кардиальных осложнений

Fig. 3. ROC-curves that demonstrate comparative quality assessment of the MACCE predictors in patients after cardiac surgery with CBP.

Note: Euroscore II – scale for assessing the risk of hospital mortality after cardiac surgery, RCRI scale – scale for assessing the risk of perioperative cardiac complications

Точкой отсечения является 12,5 балла (чувствительность – 90,0% [95%-ный ДИ 55,50%; 99,75%], специфичность – 84,46% [95%-ный ДИ 77,60%; 89,89%]). Точность прогностической модели – 84,81% [95%-ный ДИ 78,25%; 90,02%]. Абсолютный риск развития MACCE в период госпитализации в 1-й группе (пациенты, набравшие менее 12,5 балла) соответствует 0,8% (1 из 126 пациентов), во 2-й группе (пациенты, набравшие 12,5 балла и более) – 28,1% (9 из 32 пациентов). Отношение шансов пациентов 2-й группы по отношению к 1-й группе равняется 48,91 [95%-ный ДИ 5,91; 404,78] ($p < 0,001$).

Euroscore II и RCRI не продемонстрировали статистической значимости для данных исходов: $p = 0,127$ и $p = 0,963$ соответственно.

Обсуждение

Ключевые результаты

По результатам проведенного исследования можно с уверенностью сказать, что прогностическая способность номограммы М относительно развития серьезных неблагоприятных кардиальных событий (MACCE) и серьезных неблагоприятных кардиальных и церебральных событий (MACCE) в период госпитализации после пла-

новых оперативных вмешательств на сердце, выполненных в условиях ИК, может быть признана хорошей: AUC = 0,888 [0,825; 0,950] ($p < 0,001$) для MACCE и AUC = 0,893 [0,834; 0,951] ($p < 0,001$) для MACCE.

Важно, что точка отсечения для данных исходов одинакова и составляет 12,5 балла по номограмме М. Отношение шансов MACCE и MACCE относительно точки отсечения составляет 41,67 [95%-ный ДИ 4,98; 348,61] и 48,91 [95%-ный ДИ 5,91; 404,78] соответственно. Отметим, что при наличии такого широкого доверительного интервала более верным подходом будет ориентироваться на нижнюю границу 95%-ного ДИ. В таком случае с вероятностью 95% можно утверждать, что шанс развития MACCE у пациентов, которые набрали 12,5 балла и более по номограмме М, практически в 5 раз выше, чем шанс развития MACCE у пациентов, которые набрали менее 12,5 балла по номограмме М. Шанс развития MACCE в аналогичных условиях практически в 6 раз выше.

В нашем исследовании ни Euroscore II, ни RCRI не обладали статистической значимостью ни в отношении MACCE ($p = 0,277$ и $p = 0,988$ соответственно), ни в отношении MACCE ($p = 0,127$ и $p = 0,963$ соответственно). Ранее сходная оценка уже была проведена М. К. Ford, W. S. Beattie, D. N. Wijesundera et al. в отношении шкалы RCRI [10] и J. L. Fellahi, Y. Le Manach, G. Daccache в отношении Euroscore II [9]. Было показано, что RCRI имеет параметр AUC = 0,75 [0,72; 0,79] ($p < 0,001$) [10]. Однако чувствительность данной шкалы не позволяет верно интерпретировать результат по причине доверительного интервала: чувствительность = 65% [95%-ный ДИ 46%; 81%] [16]. Дело в том, что нижняя граница 95%-ного доверительного интервала для чувствительности находится ниже 50%. Следовательно, вероятно, более чем половине пациентов будет выставлен неверный риск развития MACCE. Данный аспект не позволяет рекомендовать использование RCRI в клинической практике.

Для Euroscore II были продемонстрированы неудовлетворительные результаты: AUC = 0,60 [0,55; 0,65] ($p < 0,001$), что также не позволяет рассматривать данную модель для прогнозирования MACCE [9].

Внешняя валидность

По причине того, что в рамках данного исследования изучались клинические случаи, а не экспериментальные модели, внешняя валидность исследования может быть расценена как высокая. Тем не менее представленная выборка ограничена пациентами с приобретенными пороками сердца и ишемической болезнью сердца, таким образом, возможность экстраполяции полученных результатов на всю группу пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК (например, операции по поводу врожденных пороков сердца), представляется сомнительной.

Ограничения

Для данного исследования было выявлено два ограничения. Во-первых, исследование является

одноцентровым ретроспективным и когортным. Следовательно, оно является менее значимым в сравнении с проспективными мультицентровыми исследованиями.

Во-вторых, подавляющему большинству пациентов, включенных в анализ (79,12%), была выполнена операция аортокоронарного шунтирования, что снижает точность экстраполяции полученных результатов на другие типы кардиальных оперативных вмешательств.

Вывод

Прогностическая способность номограммы М относительно МАСЕ и МАССЕ в период госпитализации после плановых кардиальных операций, выполненных в условиях ИК, характеризуется как хорошая. Для МАСЕ чувствительность составляет 88,89%, специфичность – 83,89%, для МАССЕ чувствительность составляет 90,0%, а специфичность – 84,46%.

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

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность заведующему кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» профессору Алексею Мурадовичу Овезову и заведующему отделением анестезиологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» Олегу Николаевичу Герасименко за создание максимально благоприятных условий для выполнения настоящей работы.

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

Gratitude. The authors express their sincere gratitude to Professor Alexey M. Ovezov, the Head of Anesthesiology and Intensive Care Department of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, and Oleg N. Gerasimenko, the Head of Anesthesiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, for creating the most favorable conditions for the implementation of this study.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Akpek M., Kaya M. G., Lam Y. Y. et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110, № 5. – P. 621–627. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.041.
2. Baluja A., Rodríguez-Mañero M., Cordero A. et al. Prediction of major adverse cardiac, cerebrovascular events in patients with diabetes after acute coronary syndrome // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 1479164119892137. doi:10.1177/1479164119892137.
3. Beattie W. S., Lalu M., Bockock M. et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: cardiovascular outcomes // *Br. J. Anaesth.* – 2021. – Vol. 126, № 1. – P. 56–66. doi:10.1016/j.bja.2020.09.023.
4. Berikashvili L. B., Kuzovlev A. N., Yadgarov M. Ya. et al. Influence of pre- and intraoperative factors on hospital mortality after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. A retrospective study // *Ann. Crit. Care.* – 2021. – № 2. – P. 128–135. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-2-128-135.
5. Berikashvili L. B., Yadgarov M. Ya., Gerasimenko O. N. et al. Risk assessment of hemodynamically significant arrhythmias after elective cardiac operations with cardiopulmonary bypass using the modified nomogram (retrospective study) // *General Reanimatol.* – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. 20–26. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-20-26.
6. Biancari F., Ruggieri V. G., Perrotti A. et al. European multicenter study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG registry): Study protocol for a prospective clinical registry and proposal of classification of postoperative complications // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – № 10. – P. 90. Published 2015 Jun 30. doi:10.1186/s13019-015-0292-z.
7. Bosiers M. J., Tran K., Lee J. T. et al. Incidence and prognostic factors related to major adverse cerebrovascular events in patients with complex aortic diseases treated by the chimney technique // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, № 5. – P. 1372–1379. doi:10.1016/j.jvs.2017.08.079.
8. Eknoyan G., Lameire N. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 1, № 3. – P. 5–14. doi:10.1038/kisup.2012.3.
9. Fellahi J. L., Le Manach Y., Daccache G. et al. Combination of EuroSCORE and cardiac troponin I improves the prediction of adverse outcome after cardiac surgery // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 2. – P. 330–339. doi:10.1097/ALN.0b013e31820166.
10. Ford M. K., Beattie W. S., Wijesundera D. N. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised
1. Akpek M., Kaya M.G., Lam Y.Y. et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am. J. Cardiol.*, 2012, vol. 110, no. 5, pp. 621–627. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.041.
2. Baluja A., Rodríguez-Mañero M., Cordero A. et al. Prediction of major adverse cardiac, cerebrovascular events in patients with diabetes after acute coronary syndrome. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2020, vol. 17, no. 1, P. 1479164119892137. doi:10.1177/1479164119892137.
3. Beattie W.S., Lalu M., Bockock M. et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardized Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: cardiovascular outcomes. *Br. J. Anaesth.*, 2021, vol. 126, no. 1, pp. 56–66. doi:10.1016/j.bja.2020.09.023.
4. Berikashvili L.B., Kuzovlev A.N., Yadgarov M.Ya. et al. Influence of pre- and intraoperative factors on hospital mortality after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. A retrospective study. *Ann. Crit. Care*, 2021, no. 2, pp. 128–135. doi: 10.21320/1818-474X-2021-2-128-135.
5. Berikashvili L.B., Yadgarov M.Ya., Gerasimenko O.N. et al. Risk assessment of hemodynamically significant arrhythmias after elective cardiac operations with cardiopulmonary bypass using the modified nomogram (retrospective study). *General Reanimatol.*, 2021, vol. 17, no. 6, pp. 20–26. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-20-26.
6. Biancari F., Ruggieri V.G., Perrotti A. et al. European multicenter study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG registry): Study protocol for a prospective clinical registry and proposal of classification of postoperative complications. *J. Cardiothorac. Surg.*, 2015, no. 10, pp. 90. Published 2015 Jun 30. doi:10.1186/s13019-015-0292-z.
7. Bosiers M.J., Tran K., Lee J.T. et al. Incidence and prognostic factors related to major adverse cerebrovascular events in patients with complex aortic diseases treated by the chimney technique. *J. Vasc. Surg.*, 2018, vol. 67, no. 5, pp. 1372–1379. doi:10.1016/j.jvs.2017.08.079.
8. Eknoyan G., Lameire N. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2013, vol. 1, no. 3, pp. 5–14. doi:10.1038/kisup.2012.3.
9. Fellahi J.L., Le Manach Y., Daccache G. et al. Combination of EuroSCORE and cardiac troponin I improves the prediction of adverse outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2011, vol. 114, no. 2, pp. 330–339. doi:10.1097/ALN.0b013e31820166.
10. Ford M.K., Beattie W.S., Wijesundera D.N. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised

- cardiac risk index // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152, № 1. – P. 26–35. doi:10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007.
11. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R. et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures // *N. Engl. J. Med.* – 1977. – Vol. 297, № 16. – P. 845–850. doi:10.1056/NEJM197710202971601.
 12. Golubovic M., Peric V., Stanojevic D. et al. Potential new approaches in predicting adverse cardiac events one month after major vascular surgery // *Med. Princ. Pract.* – 2019. – Vol. 28, № 1. – P. 63–69. doi:10.1159/000495079.
 13. Hawn M.T., Graham L.A., Richman J.S. et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents [published correction appears in *JAMA*. 2014;311(5):528] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, № 14. – P. 1462–1472. doi:10.1001/jama.2013.278787.
 14. Hou Z.H., Lu B., Gao Y. et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – Vol. 5, № 10. – P. 990–999. doi:10.1016/j.jcmg.2012.06.006.
 15. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130, № 6. – P. 461–470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
 16. Lin F.J., Tseng W.K., Yin W.H. et al. Residual risk factors to predict major adverse cardiovascular events in atherosclerotic cardiovascular disease patients with and without diabetes mellitus // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 9179. Published 2017 Aug 23. doi:10.1038/s41598-017-08741-0.
 17. Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D. et al. EuroSCORE II // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 41, № 4. – P. 734–745. doi:10.1093/ejcts/ezs043.
 18. Sabaté S., Mases A., Guileria N. et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, № 6. – P. 879–890. doi:10.1093/bja/aer268.
 19. Shon H.S., Bae J.W., Kim K.O. et al. Biomarker for the prediction of major adverse cardiac events in patients with Non-ST-Segment elevation myocardial infarction // *Osong. Public Health Res. Perspect.* – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 237–246. doi:10.24171/j.phrp.2017.8.4.02.
 20. Smilowitz N.R., Gupta N., Ramakrishna H. et al. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2, № 2. – P. 181–187. doi:10.1001/jamacardio.2016.4792.
 21. Sousa-Uva M., Head S.J., Milojevic M. et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2018. – Vol. 53, № 1. – P. 5–33. doi:10.1093/ejcts/ezx314.
 22. Ueshima D., Ashikaga T., Yoshikawa S. et al. Effect of over-2-year dual antiplatelet therapy on the rate of major adverse cardiac and cerebral events for everolimus-eluting stent implantation: The landmark analysis from Tokyo-MD PCI registry // *J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 815–822. doi:10.1016/j.jjcc.2016.08.015.
 23. Yao C., Zhou L., Huang Q. The occurrence and potential predictive factors of major adverse cardiac and cerebral events in end-stage renal disease patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: A prospective cohort study // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, № 10. – P. e24616. doi:10.1097/MD.00000000000024616.
 - cardiac risk index. *Ann. Intern. Med.*, 2010, vol. 152, no. 1, pp. 26–35. doi:10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007.
 11. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R. et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med.*, 1977, vol. 297, no. 16, pp. 845–850. doi:10.1056/NEJM197710202971601.
 12. Golubovic M., Peric V., Stanojevic D. et al. Potential new approaches in predicting adverse cardiac events one month after major vascular surgery. *Med. Princ. Pract.*, 2019, vol. 28, no. 1, pp. 63–69. doi:10.1159/000495079.
 13. Hawn M.T., Graham L.A., Richman J.S. et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. (Published correction appears in *JAMA*. 2014, 311(5):528), *JAMA*, 2013, vol. 310, no. 14, pp. 1462–1472. doi:10.1001/jama.2013.278787.
 14. Hou Z.H., Lu B., Gao Y. et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2012, vol. 5, no. 10, pp. 990–999. doi:10.1016/j.jcmg.2012.06.006.
 15. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.*, 1999, vol. 130, no. 6, pp. 461–470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
 16. Lin F.J., Tseng W.K., Yin W.H. et al. Residual risk factors to predict major adverse cardiovascular events in atherosclerotic cardiovascular disease patients with and without diabetes mellitus. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 9179. Published 2017 Aug 23. doi:10.1038/s41598-017-08741-0.
 17. Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D. et al. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2012, vol. 41, no. 4, pp. 734–745. doi:10.1093/ejcts/ezs043.
 18. Sabaté S., Mases A., Guileria N. et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2011, vol. 107, no. 6, pp. 879–890. doi:10.1093/bja/aer268.
 19. Shon H.S., Bae J.W., Kim K.O. et al. Biomarker for the prediction of major adverse cardiac events in patients with Non-ST-Segment elevation myocardial infarction. *Osong. Public Health Res. Perspect.*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 237–246. doi:10.24171/j.phrp.2017.8.4.02.
 20. Smilowitz N.R., Gupta N., Ramakrishna H. et al. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol.*, 2017, vol. 2, no. 2, pp. 181–187. doi:10.1001/jamacardio.2016.4792.
 21. Sousa-Uva M., Head S.J., Milojevic M. et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2018, vol. 53, no. 1, pp. 5–33. doi:10.1093/ejcts/ezx314.
 22. Ueshima D., Ashikaga T., Yoshikawa S. et al. Effect of over-2-year dual antiplatelet therapy on the rate of major adverse cardiac and cerebral events for everolimus-eluting stent implantation: The landmark analysis from Tokyo-MD PCI registry. *J. Cardiol.*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 815–822. doi:10.1016/j.jjcc.2016.08.015.
 23. Yao C., Zhou L., Huang Q. The occurrence and potential predictive factors of major adverse cardiac and cerebral events in end-stage renal disease patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2021, vol. 100, no. 10, pp. e24616. doi:10.1097/MD.00000000000024616.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Научно-исследовательский институт общей
реаниматологии им. В. А. Неговского,
107031, Москва, Петровка, д. 25 с. 2.

Берикашвили Леван Бондоевич

научный сотрудник отделения клинических исследований.
E-mail: levan.berikashvili@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

Кузовлев Артем Николаевич

доктор медицинских наук, руководитель.
E-mail: artem_kuzovlev@fnkcr.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.A. Negovsky Reanimatology Research Institute,
25 Build. 5, Petrovka St.,
Moscow, 107031.

Levan B. Berikashvili

Researcher of Clinical Trial Department.
Email: levan.berikashvili@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

Artem N. Kuzovlev

Doctor of Medical Sciences, Head.
Email: artem_kuzovlev@fnkcr.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Ядгаров Михаил Яковлевич

научный сотрудник отделения клинических исследований.

E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Ожиганова Екатерина Александровна

врач-ординатор.

E-mail: Ozhika97@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7386-4895>

Каданцева Кристина Кирилловна

научный сотрудник отделения клинических исследований.

E-mail: kristina161093@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>

Лихванцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель руководителя.

E-mail: lik0704@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

Mikhail Ya. Yadgarov

Researcher of Clinical Trial Department.

Email: mikhail.yadgarov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Ekaterina A. Ozhiganova

Resident Physician.

Email: Ozhika97@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7386-4895>

Kristina K. Kadantseva

Researcher of Clinical Trial Department.

Email: kristina161093@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>

Valeriy V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Deputy Head.

Email: lik0704@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>



Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование)

Д. А. СОКОЛОВ^{1,2}, М. А. КАГРАМАНЯН¹, И. А. КОЗЛОВ³

¹Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, РФ

²Областная клиническая больница, г. Ярославль, РФ

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить прогностическую значимость отношения абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при некардиальных оперативных вмешательствах.

Материал и методы. Обследовали 85 больных в возрасте 66 [61–70] лет, которым выполняли плановые сосудистые операции.

Результаты. Сопутствующие заболевания системы кровообращения были диагностированы у 98,8%. ОТЛ < 91,2 усл. ед. с чувствительностью 60% и специфичностью 67,8% было ассоциировано с сахарным диабетом (площадь под кривой (ППК) 0,686; 95%-ный ДИ 0,576–0,783; $p = 0,0022$). ССО были зарегистрированы у 9,3% больных. ОНЛ явилось независимым предиктором ССО: отношение шансов (ОШ) 5,216; 95%-ный ДИ 1,246–21,826; $p = 0,005$. ОНЛ > 2,1 усл. ед. дискриминировало ССО с чувствительностью 75% и специфичностью 75% (ППК 0,827; 95%-ный ДИ 0,690–0,921; $p = 0,004$). ОТЛ также было предиктором ССО: ОШ 1,0111; 95%-ный ДИ 1,0001–1,0223; $p = 0,027$. ОТЛ > 105,5 усл. ед. выделяло больных с NT-proBNP ≥ 650 пг/мл с чувствительностью 75,0% и специфичностью 61,8% (ППК 0,740; 95%-ный ДИ 0,630–0,832; $p = 0,0308$).

Заключение. ОНЛ и ОТЛ могут использоваться для выявления больных с повышенным кардиальным риском в сосудистой хирургии. Целесообразны дальнейшие исследования в этом направлении.

Ключевые слова: отношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, сердечно-сосудистые осложнения, предикторы кардиальных осложнений, некардиальная хирургия, индексы кардиального риска

Для цитирования: Соколов Д. А., Каграманян М. А., Козлов И. А. Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 14–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22

Calculated Hematological Indices as Predictors of Cardiovascular Complications in Noncardiac Surgery (Pilot Study)

Д. А. SOKOLOV^{1,2}, М. А. KAGRAMANYAN¹, И. А. KOZLOV³

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

²Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

³M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the prognostic significance of the ratio of the absolute number of neutrophils to lymphocytes (NLR) and platelets to lymphocytes (PLR) in assessing the risk of cardiovascular complications in non-cardiac surgical interventions.

Subjects and Methods. 85 patients aged 66 [61–70] years who underwent elective vascular surgery were examined.

Results. Concomitant circulatory diseases were diagnosed in 98.8%. PLR < 91.2 with the sensitivity of 60% and the specificity of 67.8% was associated with diabetes mellitus (AUC – 0.686; 95% CI 0.576–0.783, $p = 0.0022$). Cardiovascular complications were registered in 9.3% of patients. NLR was an independent predictor of cardiovascular complications: OR – 5.216; 95% CI 1.246–21.826, $p = 0.005$. NLR > 2.1 discriminated cardiovascular complications with the sensitivity of 75% and specificity of 75% (AUC – 0.827; 95% CI 0.690–0.921; $p = 0.004$). PLR was also a predictor of cardiovascular complications: OR – 1.0111; 95% CI 1.0001–1.0223; $p = 0.027$. PLR > 105.5 allowed identifying patients with NT-proBNP > 650 pg/ml with the sensitivity of 75.0% and the specificity of 61.8% (AUC – 0.740; 95% CI 0.630–0.832; $p = 0.0308$).

Conclusion. NLR and PLR can be used to identify patients with increased cardiac risk when undergoing vascular surgery. Further research in this field is advisable.

Key words: neutrophils-lymphocytes ratio, platelets-lymphocytes ratio, cardiovascular complications, predictors of cardiac complications, non-cardiac surgery, cardiac risk indices

For citations: Sokolov D. A., Kagramanyan M. A., Kozlov I. A. Calculated hematological indices as predictors of cardiovascular complications in noncardiac surgery (pilot study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 14–22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22

Для корреспонденции:
Козлов Игорь Александрович
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence:
Igor A. Kozlov
Email: iakozlov@mail.ru

Прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в некардиальной хирургии является важнейшим компонентом риск-снижающей стратегии, рекомендованной в этой клинической ситуации [4, 10, 27]. Для выявления больных с вы-

сокой вероятностью ССО предложены методики оценки функциональных резервов организма [11], индексы кардиального риска (ИКР) [12, 22, 28], а также лабораторные показатели – содержание в крови натрийуретического гормона В-типа (BNP)

и/или N-терминального отрезка предшественника BNP (NT-proBNP) [5, 18, 27].

В последние годы опубликованы единичные сообщения о прогнозировании риска послеоперационных ССО с помощью простых, легко доступных в рутинной клинической практике расчетных гематологических индексов – отношения абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов (ОНЛ) и отношения абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов (ОТЛ) [14, 20, 26]. Давно известные в гематологии как маркеры системного воспаления (ОНЛ, ОТЛ) и гиперкоагуляции (ОТЛ) индексы оказались предикторами неблагоприятного исхода кардиологических [13, 19, 23, 32] и онкологических заболеваний [8, 35, 36]. Выполнены исследования, констатирующие прогностическую значимость ОНЛ и ОТЛ при циррозе печени [6]. Однако опыт применения этих индексов для оценки кардиального риска в некардиальной хирургии до настоящего времени остается крайне ограниченным.

Цель исследования: изучить прогностическую значимость ОНЛ и ОТЛ в оценке риска ССО при некардиальных оперативных вмешательствах.

Материал и методы

В соответствии с разрешением этического комитета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 50/2021) выполнили проспективное обсервационное исследование. Обследовали больных, подвергшихся плановым сосудистым операциям.

Критерии включения в исследование:

- возраст 45 лет и более;
- плановые открытые сосудистые операции в условиях общей анестезии;
- наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- операции без общей анестезии;
- возраст более 85 лет;
- заболевания крови;
- эхокардиографическая фракция изгнания левого желудочка менее 40%;
- пороки клапанного аппарата сердца или состояние после протезирования клапанов сердца;
- наличие постоянного электрокардиостимулятора;
- морбидное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) более 40 кг/м²;
- отказ больного от исследования.

Критерии исключения:

- отмена операции;
- тяжелые интраоперационные хирургические осложнения;
- выполнение в течение госпитализации повторных оперативных вмешательств;
- отказ больного от дальнейшего участия в исследовании.

Первично отобрали 95 больных. Соответствие критериям не включения выявили у 8 больных: операции были выполнены без общей анестезии в 4 наблюдениях, у 1 больного диагностировали идиопатическую тромбоцитопению, у 1 – снижение фракции изгнания левого желудочка и еще 2 больных отказались от включения в исследование. Исключили из исследования 2 больных (интраоперационное хирургическое кровотечение, отказ больного от исследования). Всего анализировали данные 85 больных в возрасте 66 [61–70] ($65,5 \pm 0,74$) лет.

Обследовали 65 мужчин в возрасте от 47 до 83 (65 [61–70]) лет и 20 женщин в возрасте от 52 до 82 (66 [63–72]) лет. Все больные имели III–IV (3 [3–3]) функциональный статус по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA). ИМТ составил 18,5–39,7 (27,1 [24,2–31,3]; $65,6 \pm 0,74$) кг/м²; ИМТ > 30 кг/м² зарегистрировали в 31 (36%) наблюдении.

Каротидную эндалтерэктомию выполнили 71 (83,5%) больному, операции на аорте и крупных сосудах – 14 (16,5%). Низкий кардиальный риск оперативного вмешательства [4] имели 37 (43,5%), средний – 34 (40%), высокий – 14 (16,5%) пациентов. Оперативные вмешательства были выполнены в условиях многокомпонентной общей анестезии с искусственной вентиляцией легких и стандартным мониторингом. Продолжительность анестезии – 120–510 (180 [180–210]) мин. Всех больных после операции переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Композитной конечной точкой исследования считали наличие одного или нескольких периоперационных ССО: кардиальной летальности, нефатального периоперационного инфаркта миокарда, преходящей ишемии миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), артериальной гипотензии, потребовавшей назначения симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимых нарушений сердечного ритма, стойкой артериальной гипертензии, требовавшей мер интенсивной терапии.

Анализировали кардиальную коморбидность: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД), ОНМК в анамнезе.

ОНЛ (усл. ед.) и ОТЛ (усл. ед.) рассчитывали на основании общего анализа венозной крови, выполненного стандартным лабораторным методом с помощью гематологического анализатора MEDONIC M20 (Boule Medical AB, Швеция). Рассчитывали пересмотренный ИКР (ИКР Lee, баллы) [28], индивидуальный ИКР (усл. ед.) [12] и ИКР Американского колледжа хирургов для оценки риска инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР MICA, %) [22].

Содержание NT-proBNP (пг/мл) в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов

«NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dynex Тес., США).

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Развернутый статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Характер распределения данных анализировали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и ДеАгости-ни – Пирсона. Описание данных представили в виде минимального (min) и максимального (max) значений, медианы (Me) и интерквартильного интервала (P25–P75). Для данных, имевших нормальное распределение, дополнительно рассчитывали среднюю арифметическую (M) и ошибку средней (m). Вычисляли среднюю частоту признаков (p).

Выполнили корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (rho), 95%-ного доверительного интервала (ДИ) и значимости *p*. С помощью логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных на зависимые, закодированные бинарно. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный ДИ и значимость влияния *p*. Для оценки разделительной способности независимых переменных выполнили ROC-анализ, в который включали показатели, влиявшие на зависимую переменную. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95%-ного ДИ и *p*. Качество модели при ППК $\geq 0,9$ считали отличным, 0,89–0,80 – очень хорошим, 0,79–0,70 – хорошим, 0,69–0,60 – средним, $< 0,6$ – неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности теста, приближающейся к 80%, и требованию ба-

ланса между чувствительностью и специфичностью (минимальная разность между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям.

Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы были диагностированы в 84 (98,8%) наблюдениях: ИБС – в 41 (48,2%), ГБ – в 76 (89,4%), ХСН – в 24 (28,2%), ОНМК – в 24 (28,2%), СД 2-го типа – в 25 (29,4%).

ОНЛ, ОТЛ, все ИКР и NT-proBNP варьировались в широких пределах (табл. 1). ОНЛ не было ассоциировано с сердечно-сосудистой коморбидностью и СД (табл. 2). ОТЛ ассоциировался с сопутствующим СД (табл. 3).

Значение индекса $< 91,2$ усл. ед. с чувствительностью 60% и специфичностью 67,8% дискриминировало больных СД (ППК 0,686; 95%-ный ДИ 0,576–0,783; $p = 0,0022$) (рис. 1). С другими сердечно-сосудистыми заболеваниями ОТЛ не ассоциировался.

Летальных исходов у обследованных больных не было. ССО развились в 8 (9,4%) наблюдениях. В структуре этих осложнений преобладающая ишемия миокарда составила 12,5% ($n = 1$), ОНМК – 12,5% ($n = 1$), ТЭЛА – 12,5% ($n = 1$), артериальная гипотензия, потребовавшая назначения симпатомиметических вазопрессоров, – 75% ($n = 6$).

Оба гематологических индекса были независимыми предикторами ССО, однако их предикторная способность отличалась. Для ОНЛ ОШ составило 5,216 (95%-ный ДИ 1,246–21,826; $p = 0,005$). При ROC-анализе (рис. 2) ОНЛ обеспечил про-

Таблица 1. Гематологические индексы, ИКР и NT-proBNP у обследованных больных

Table 1. Hematological indices, CRI and NT-proBNP in the examined patients

Показатель	Min	Max	Me [P25–P75]
ОНЛ, усл. ед.	0,43	4,88	1,73 [1,20–2,22]
ОТЛ, усл. ед.	36,34	475	100,6 [75,2–136,6]
ИКР Lee, баллы	1	5	2 [1–3]
ИКР Хороненко, усл. ед.	0,02	0,62	0,03 [0,02–0,06]
ИКР МСА, %	0,5	7,13	0,73 [0,65–1,32]
NT-proBNP, пг/мл	38,2	1347,9	53,6 [42,3–207,1]

Таблица 2. Ассоциированность ОНЛ с сопутствующими заболеваниями

Table 2. Association of NLR with concomitant diseases

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	<i>p</i>
ИБС	0,8530	0,4327–1,6817	0,644
ГБ	1,2453	0,4450–3,4848	0,668
ХСН	0,5174	0,2130–1,2570	0,115
СД	0,6134	0,2605–1,4445	0,237
ОНМК	0,9626	0,4572–2,0267	0,920

Таблица 3. Ассоциированность ОТЛ с сопутствующими заболеваниями
Table 3. Association of PLR with concomitant diseases

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p
ИБС	1,0002	0,9929–1,0077	0,952
ГБ	1,0041	0,9886–1,0198	0,578
ХСН	0,9925	0,9810–1,0042	0,158
СД	0,9815	0,9669–0,9963	0,004
Инсульт	1,0025	0,9948–1,0103	0,527

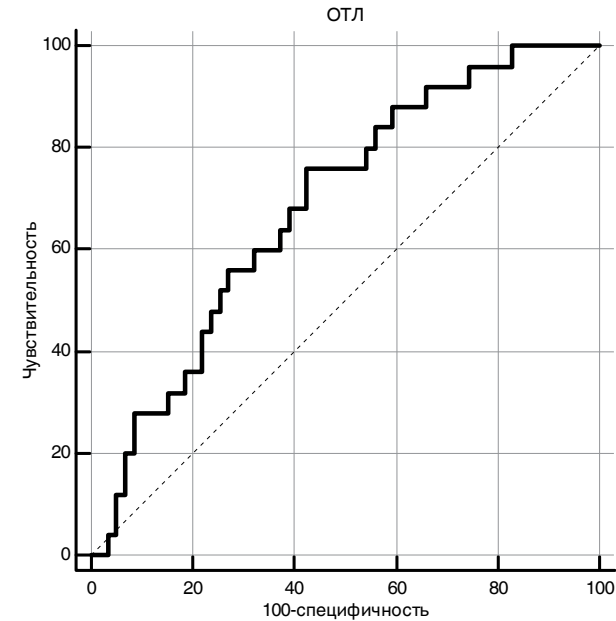


Рис. 1. ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность ОТЛ в отношении наличия СД
Fig. 1. ROC-curve reflecting the sensitivity and specificity of PLR in relation to diabetes mellitus

гностическую модель очень хорошего качества: ППК 0,827 (95%-ный ДИ 0,690–0,921; $p = 0,004$). ПЗ ОНЛ > 2,1 усл. ед. обеспечило дискриминацию ССО с чувствительностью 75% и специфичностью 75%.

Предикторная способность ОТЛ была заметно слабее: ОШ составило 1,0111 (95%-ный ДИ 1,0001–1,0223; $p = 0,027$). Разделительную способность показателя нельзя было признать удовлетворительной: качество модели при ROC-анализе (рис. 3) было средним: ППК 0,674 (95%-ный ДИ 0,562–0,772; $p = 0,1$). Оптимальное ПЗ ОТЛ > 111,5 усл. ед. обеспечило чувствительность прогноза всего лишь 62,5% и специфичность 67,1%.

Статистически значимых корреляций между гематологическими индексами и ИКР, а также NT-proBNP не было (табл. 4 и 5). Однако по результатам логистической регрессии ОТЛ оказалось ассоциировано с уровнем NT-proBNP > 650 пг/мл: ОШ 1,0136; 95%-ный ДИ 1,0008–1,0266; $p = 0,038$.

При ROC-анализе (рис. 4) ППК составила 0,740 (95%-ный ДИ 0,630–0,832; $p = 0,0308$), что соответствовало модели хорошего качества.

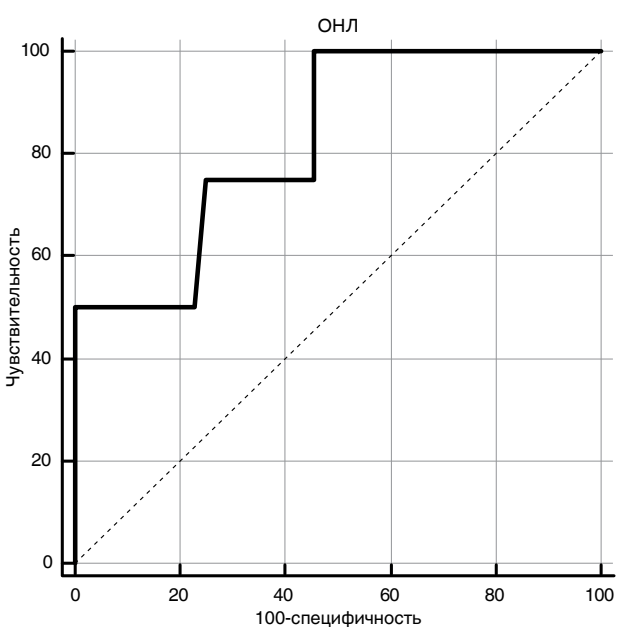


Рис. 2. ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность ОНЛ в отношении риска ССО
Fig. 2. ROC-curve reflecting the sensitivity and specificity of NLR in relation to the risk of CVD

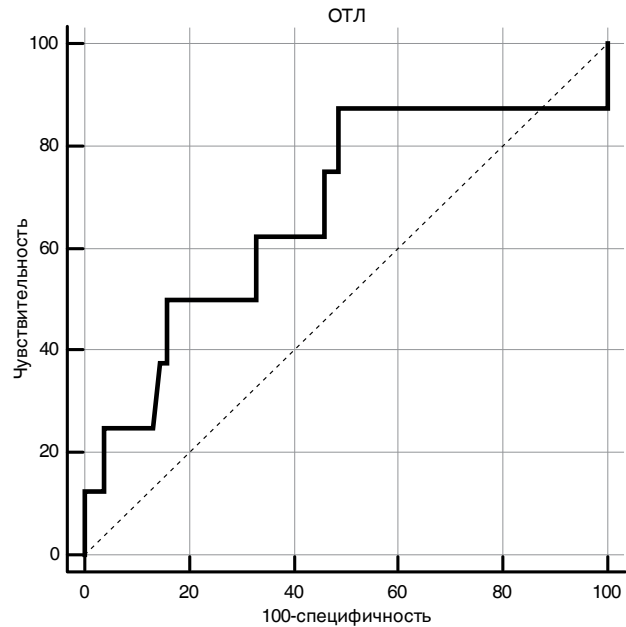


Рис. 3. ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность ОТЛ в отношении риска ССО
Fig. 3. ROC-curve reflecting the sensitivity and specificity of PLR in relation to the risk of CVD

Таблица 4. Корреляции ОНЛ с ИКР и NT-proBNP

Table 4. NLR correlations with CRI and NT-proBNP

Показатели	Rho	95%-ный ДИ	p
ИКР Lee	-0,216	-0,471–0,072	0,140
ИКР Хороненко	-0,124	-0,394–0,166	0,401
ИКР MICA	0,137	-0,153–0,406	0,352
NT-proBNP	0,191	-0,120–0,468	0,226

Таблица 5. Корреляции ОТЛ с ИКР и NT-proBNP

Table 5. PLR correlations with CRI and NT-proBNP

Показатели	Rho	95%-ный ДИ	p
ИКР Lee	-0,030	-0,242–0,186	0,790
ИКР Хороненко	0,055	-0,161–0,267	0,618
ИКР MICA	0,070	-0,146–0,280	0,525
NT-proBNP	0,175	-0,052–0,384	0,129

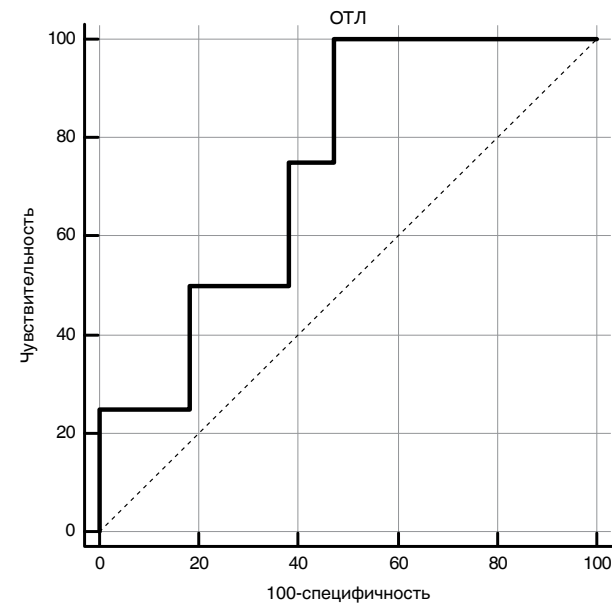


Рис. 4. ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность ОТЛ в отношении значений NT-proBNP ≥ 650 нг/мл

Fig. 4. ROC-curve reflecting the sensitivity and specificity of PLR in relation to NT-proBNP values ≥ 650 pg/ml

ПЗ ОТЛ $>105,5$ усл. ед. обеспечило чувствительность 75,0% и специфичность 61,8%. С повышенными значениями всех ИКР и другими значениями NT-proBNP ОНЛ и ОТЛ не ассоциировались.

Обсуждение

В последние годы, в том числе и в нашей стране, неуклонно возрастает число оперативных вмешательств, выполняемых коморбидным больным с высоким кардиальным риском [4, 10, 18]. Необходимость прогнозирования и профилактики периоперационного повреждения миокарда стала одной из наиболее актуальных клинических задач [33], что требует внедрения в практику доступных для

рутинного определения показателей, способных прогнозировать ССО.

ОНЛ и ОТЛ относятся к хорошо известным и максимально доступным гематологическим показателям, которые с целью прогнозирования ССО в некардиальной хирургии рутинно не используют, поэтому прежде всего обсудим некоторые патофизиологические аспекты возможной вариабельности этих отношений, характеризующих систему крови и другие патофизиологические процессы.

Изменения ОНЛ и ОТЛ связывают с развитием воспаления и нарушений коагуляции [24]. Повышение ОНЛ считают признаком активации воспалительных процессов [24], в регуляции которых нейтрофилы играют важнейшую роль благодаря секреции цитокинов и медиаторов воспаления, а также активируя другие иммунные клетки. Лимфоциты, модулируя воспаление, напротив, оказывают антиатеросклеротическое действие [17], изменения их содержания являются прогностическим маркером у больных с коронарным атеросклерозом [31]. При ИБС нейтрофилы не только регулируют воспаление, но и участвуют в процессах протеолитического и оксидантного повреждения эндотелия [17]. Эндотелиальная дисфункция и изменение числа тромбоцитов являются важными патогенетическими звеньями нарушений коагуляции при ИБС и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы [15]. Помимо определяющей роли в тромбообразовании, тромбоциты участвуют в поддержании целостности сосудистой стенки, а также в модуляции воспалительных и иммунных процессов [30]. Тромбоциты и лимфоциты реципрокно регулируют функции друг друга. Активированные тромбоциты влияют на функцию лимфоцитов путем прямого межклеточного контакта и/или высвобождения ряда медиаторов [29]. Есть веские основания считать, что тромбоцитарно-лимфоцитарные взаимодействия являются общим патофизиологическим звеном в процессах тромбоза, воспаления, иммуни-

тета и атеросклероза [3]. При этом как повышение, так и резкое снижение ОТЛ может быть предиктором неблагоприятных исходов [25].

Со всеми этими характеристиками гематологических индексов связывают их предикторную значимость в отношении риска неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний [13, 19, 23, 32]. Поэтому можно было ожидать наличия связи ОНЛ и ОТЛ с изученной коморбидностью. Однако выявить такие закономерности не удалось, что можно объяснить особенностями выборки обследованных, в частности наличием у всех хирургических больных атеросклеротического поражения сосудов, создававшего показания к операциям. Единственным исключением явилась ассоциированность ОТЛ с СД 2-го типа, причем на наличие заболевания указывали сниженные значения индекса. Причины этого не вполне ясны.

Нарушения тромбоцитарного звена системы гемостаза при СД являются предметом активного обсуждения [9]. При СД описаны изменения функциональной активности тромбоцитов [1]. Указывают, что тромбоцитопения, сопровождающаяся снижением ОТЛ, у больных СД достаточно вероятна и может явиться фактором риска при интервенционном лечении ИБС [2]. Есть сообщения о возможности при СД умеренного лимфоцитоза [34], который, так же как и тромбоцитопения [25], сопровождается уменьшением ОТЛ. Однако эти данные не дают оснований убедительно объяснить ассоциированность сниженного ОТЛ и СД у пациентов с заболеваниями сосудов. Вместе с тем необходимо отметить, что редуцированный до значений $< 91,5$ усл. ед. ОТЛ является предиктором жизнеугрожающих осложнений после протезирования брюшной аорты [25].

Результаты настоящего исследования подтвердили возможность использования ОНЛ и ОТЛ для выявления пациентов с заболеваниями сосудов с повышенным кардиальным риском. Оба индекса обладали предикторной значимостью в отношении периоперационных ССО как композитной конечной точки. Ранее было показано, что изменения ОНЛ в этой клинической ситуации предсказывает как риск ССО в целом, так и отдельные клинические исходы – повреждение миокарда или кардиальную летальность в различные сроки периоперационного периода – от 72 ч до 2 лет [14, 16, 20, 26]. Вместе с тем конкретные значения, указывающие на высокий кардиальный риск, значительно варьируются. ПЗ ОНЛ у обследованных нами больных оказалось ниже, чем приведенные в современных исследованиях. В наибольшей степени установленное ПЗ приближается к сообщениям о неблагоприятной прогностической роли ОНЛ > 3 усл. ед. в отношении миокардиального повреждения в течение первых 72 ч послеоперационного периода [20] и в отношении различных ССО в течение 30 сут [26]. По другим данным, предикторную значимость в оценке кардиального риска имеет ОНЛ > 4 усл. ед. [14]. Указывают также, что риск летального исхода

в течение 2 лет после сосудистых операций ассоциируется с ОНЛ > 5 усл. ед. [16]. Очевидно, необходимы дальнейшие, в том числе катамnestические, исследования предикторной значимости ОНЛ в отношении ССО в различные сроки послеоперационного периода.

Установленная разделительная способность ОТЛ у пациентов с заболеваниями сосудов в отношении композитной конечной точки, судя по чувствительности и специфичности ПЗ, не достигших 70%, была хуже, чем у ОНЛ. Такое качество прогноза оказалось заметно более низким, чем в ряде других исследований. Сообщали, что ОТЛ $> 204,4$ усл. ед. дискриминирует 30-суточные ССО с чувствительностью 86% и специфичностью 77% [26]. У больных, которым открыто или эндоваскулярно протезировали брюшную аорту, экстремально низкие ($< 91,5$ усл. ед.) или высокие ($> 163,3$ усл. ед.) значения ОТЛ ассоциировались с жизнеугрожающими осложнениями в течение 30 сут после операции [25].

Обсудить отсутствие корреляции обоих гематологических индексов с различными ИКР не представляется возможным, так как в современных исследованиях по прогнозированию кардиального риска некардиальных операций [14, 20, 26] данных о соответствии ОНЛ и ОТЛ каким-либо значениям ИКР нет. Вместе с тем ОТЛ оказался ассоциирован с уровнем NT-proBNP ≥ 650 пг/мл, который уверенно указывает на высокий риск периоперационных ССО [7, 21]. Есть основания полагать, что невысокие чувствительность и специфичность ОТЛ в прогнозировании различных по тяжести ССО в определенной степени «компенсируются» наличием дискриминационной способности в отношении больных с повышенным риском тяжелых ССО, который подтверждается значительно повышенным NT-proBNP. В рамках настоящего исследования констатировали, что все больные с резко повышенным уровнем биомаркера (1 122 [769–1 301] пг/мл) имели достаточно серьезные кардиальные осложнения: преходящую ишемию миокарда и/или гемодинамическую нестабильность, потребовавшую продолжительного введения норадреналина. Способность предоперационного ОТЛ дискриминировать таких больных имеет не только научный, но и несомненный практический интерес.

По итогам пилотного исследования с ограниченным числом клинических наблюдений трудно дать категорическую рекомендацию по использованию ОНЛ и ОТЛ в рамках предоперационного обследования хирургических больных. Эти индексы могут явиться как самостоятельными маркерами высокого кардиального риска, так и вспомогательными показателями, выделяющими больных, которым показано более углубленное, экономически затратное обследование.

Завершая обсуждение, отметим, что оценка ОНЛ и ОТЛ может явиться простым и легкодоступным для рутинного использования способом выявления больных с высоким риском периоперационных ССО.

Результаты настоящего исследования, подтвердившие предикторную способность индексов в сосудистой хирургии, указывают на целесообразность дальнейших более обширных исследований по их валидации в различных областях некардиальной хирургии.

Заключение

Таким образом, ОНЛ и ОТЛ могут использоваться для выявления больных с повышенным кардиальным риском в сосудистой хирургии. Уровень ОНЛ > 2,1 усл. ед. дискриминирует таких больных с чувствительностью 75% и специфично-

стью 75%. Дискриминационная способность ОТЛ выражена хуже, однако значения индекса > 105,5 усл. ед. ассоциированы с уровнем NT-proBNP ≥ 650 пг/мл. Целесообразны дальнейшие исследования, посвященные возможности использовать ОНЛ и ОТЛ как маркеры высокого кардиального риска в некардиальной хирургии.

Ограничения исследования: включение в анализ только тех больных, которым выполняли сосудистые операции, ограниченное число клинических наблюдений, отсутствие данных периоперационного мониторинга кардиоспецифических тропонинов и серийных электрокардиограмм.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А. С., Соловьева О. Л. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии Диабетом МВ и метформином // Сахарный диабет. – 2007. – Т. 10, № 3. – С. 33–39. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5995>.
- Бондаренко И. З., Ширина И. А. Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства? // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16, № 3. – С. 58–63. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-95>.
- Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5–6. – С. 745–753. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753>.
- Заболотских И. Б., Лебединский К. М., Григорьев Е. В. и др. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации. В книге: Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации / Под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана. – М.: GEOTAR-Медиа, 2016. – С. 54–89.
- Корниенко А. Н., Добрушина О. Р., Зинина Е. П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 5. – С. 57–66. <https://doi.org/10.15360/18139779-2011-5-57>.
- Луньков В. Д., Маевская М. В., Цветаева Е. К. и др. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 47–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>.
- Мороз В. В., Добрушина О. Р., Стрельникова Е. П. и др. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 5. – С. 26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26>.
- Письменный Д. С., Савельева О. Е., Завьялова М. В. и др. Связь параметров провоспалительного статуса с развитием гематогенных метастазов у больных немелкоклеточным раком легкого // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. <https://doi.org/10.17513/spno.30317>. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30317> (дата обращения: 18.11.2021).
- Полянцева А. А., Фролов Д. В., Линченко Д. В. и др. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 3, № 63. – С. 16–22.
- Сумин А. Н. Актуальные вопросы оценки и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 749–758. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-10-08>.
- Троцюк Д. В., Медведев Д. С., Зарипова З. А. и др. Риски периоперационных осложнений у пациентов старших возрастных групп: причины, механизмы, возможности прогнозирования // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 3. – С. 150–155. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-3-150-155>.

REFERENCES

- Ametov A.S., Solovieva O.L. Disturbances in the hemostasis system in diabetes mellitus and ways to correct them when prescribing combination therapy with Diabeton MB and metformin. *Sakharny Diabet*, 2007, vol. 10, no. 3, pp. 33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5995>.
- Bondarenko I.Z., Shirshina I.A. Thrombogenesis mechanisms associated with diabetes mellitus: what determines the prognosis of interventional intervention? *Sakharny Diabet*, 2013, vol. 16, no. 3, pp. 58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-95>.
- Vitkovskiy Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2006, vol. 8, no. 5–6, pp. 745–753. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753>.
- Zabolotskikh I.B., Lebedinskiy K.M., Grigoriev E.V. et al. *Perioperatsionnoe vedenie bolnykh s soputstvuyushey ishemicheskoy boleznyu serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii. V knige: Anesteziologiya-reanimatologiya. Klinicheskie rekomendatsii*. [Peri-operative management of the patients with concurrent ischemic heart disease. Guidelines. In: Anesthesiology and Intensive care. Guidelines]. I.B. Zabolotskikh, E.M. Shifman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, pp. 54–89.
- Kornienko A.N., Dobrushina O.R., Zinina E.P. Prevention of cardiac complications of extracardiac surgery. *Obschaya Reanimatologiya*, 2011, vol. 7, no. 5, pp. 57–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/18139779-2011-5-57>.
- Lunkov V.D., Maevskaya M.V., Tsvetaeva E.K. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with decompensated liver cirrhosis. *Rossiyskiy Journal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 47–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>.
- Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P. et al. Predictors of cardiac complications of abdominal and pelvic operations in elderly and senile patients. *Obschaya Reanimatologiya*, 2011, vol. 7, no. 5, pp. 26. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26>.
- Pismenny D.S., Savelieva O.E., Zavyalova M.V. et al. Association of the proinflammatory status and distant metastases in non-small cell lung cancer. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2020, no. 6. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.30317>. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30317> (Accessed: 18.11.2021).
- Polyantsev A.A., Frolov D.V., Linchenko D.V. et al. Hemostatic disorders in diabetes patients. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2017, vol. 3, no. 63, pp. 16–22. (In Russ.)
- Sumin A.N. Topical issues of risk assessment and management of cardiac complications in noncardiac surgery. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2020, vol. 16, no. 5, pp. 749–758. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-10-08>.
- Trotsyuk D.V., Medvedev D.S., Zaripova Z.A. et al. Risks of perioperative complications in patients of older age groups: causes, mechanisms and prognostic possibilities. *RMJ, Meditsinskoe Obzrenie*, 2021, vol. 5, no. 3, pp. 150–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-3-150-155>.

12. Хороненко В. Э., Осипова Н. А., Лагутин М. Б. и др. Диагностика и прогнозирование степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у гериатрических пациентов в онкохирургии // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – Т. 4. – С. 22–27. PMID: 19827200.
13. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В. и др. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 172–177. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923>.
14. Ackland G.L., Abbott T.E.F., Cain D. et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery // *British J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 122, № 2. – P. 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.002>.
15. Balta S., Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events // *Platelets*. – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 680–681. <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.979340>.
16. Bhutta H., Agha R., Wong J. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study // *Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 45, № 3. – P. 227–231. <https://doi.org/10.1177/1538574410396590>.
17. Cantor H., Simpson E. Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. I. Interactions between pre-killer T cells and regulatory T cells obtained from peripheral lymphoid tissues of mice // *Eur. J. Immunol.* – 1975. – Vol. 5, № 5. – P. 330–336. <https://doi.org/10.1002/eji.1830050508>.
18. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery // *Can. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 17–32. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.09.008>.
19. Duffy B.K., Gurm H.S., Rajagopal V. et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97, № 7. – P. 993–996. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.10.034>.
20. Durmus G., Belen E., Can M. M. Increased neutrophil to lymphocyte ratio predicts myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery // *Heart Lung*. – 2018. – Vol. 47, № 3. – P. 243–247. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlung.2018.01.005>.
21. Grewal J., McKelvie R.S., Persson H. et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 6. – P. 733–737. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.048>.
22. Gupta P. K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 4. – P. 381–387. <https://doi.org/0.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701>. PMID: 21730309.
23. Horne B. D., Anderson J. L., John J. M. et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2005. – № 45. – P. 1638–1643. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.054>.
24. Imtiaz F., Shafique K., Mirza S. S. et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population // *Int. Arch. Med.* – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 2. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>.
25. Lareyre F., Carboni J., Chikande J. et al. Association of Platelet to lymphocyte ratio and risk of 30-daypostoperative complications in patients undergoing abdominal aorticsurgical repair // *Vasc. Endovascular. Surg.* – 2019. – Vol. 53, № 1. – P. 5–11. <https://doi.org/10.1177/1538574418789046>.
26. Larmann J., Handke J., Scholz A. S. et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2020. – Vol. 20. – P. 230–239. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01500-6>.
27. Lee L. K. K., Tsai P. N. W., Ip K. Y. et al. Pre-operative cardiac optimisation: a directed review // *Anaesthesia*. – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 67–79. <https://doi.org/10.1111/anae.14511>.
28. Lee T. H., Marcantonio E. R., Mangione C. M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 10. – P. 1043–1049. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.10.1043>.
29. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 83, № 5. – P. 1069–1078. <https://doi.org/10.1189/jlb.0907615>.
30. Nording H. M., Seizer P., Langer H. F. Platelets in inflammation and atherogenesis // *Front Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 98. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00098>.
12. Khoronenko V.E., Osipova N.A., Lagutin M.B. et al. Diagnosis and prevention of the degree of risk of peri-operative cardiovascular complications of geriatric patients undergoing cancer surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2009, vol. 4, pp. 22–27. (In Russ.) PMID: 19827200.
13. Chauhin A.M., Grigorieva Yu.V., Pavlova T.V. et al. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 12, pp. 172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923>.
14. Ackland G.L., Abbott T.E.F., Cain D. et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *British J. Anaesth.*, 2019, vol. 122, no. 2, pp. 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.002>.
15. Balta S., Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*, 2015, vol. 26, no. 7, pp. 680–681. <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.979340>.
16. Bhutta H., Agha R., Wong J. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc. Endovasc. Surg.*, 2011, vol. 45, no. 3, pp. 227–231. <https://doi.org/10.1177/1538574410396590>.
17. Cantor H., Simpson E. Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. I. Interactions between pre-killer T cells and regulatory T cells obtained from peripheral lymphoid tissues of mice. *Eur. J. Immunol.*, 1975, vol. 5, no. 5, pp. 330–336. <https://doi.org/10.1002/eji.1830050508>.
18. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can. J. Cardiol.*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 17–32. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.09.008>.
19. Duffy B.K., Gurm H.S., Rajagopal V. et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.*, 2006, vol. 97, no. 7, pp. 993–996. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.10.034>.
20. Durmus G., Belen E., Can M.M. Increased neutrophil to lymphocyte ratio predicts myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart Lung*, 2018, vol. 47, no. 3, pp. 243–247. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlung.2018.01.005>.
21. Grewal J., McKelvie R.S., Persson H. et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol.*, 2008, vol. 102, no. 6, pp. 733–737. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.048>.
22. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 4, pp. 381–387. <https://doi.org/0.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701>. PMID: 21730309.
23. Horne B.D., Anderson J.L., John J.M. et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J. Am. Col. Cardiol.*, 2005, no. 45, pp. 1638–1643. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.054>.
24. Imtiaz F., Shafique K., Mirza S.S. et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int. Arch. Med.*, 2012, vol. 5, no. 1, pp. 2. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>.
25. Lareyre F., Carboni J., Chikande J. et al. Association of Platelet to lymphocyte ratio and risk of 30-daypostoperative complications in patients undergoing abdominal aorticsurgical repair. *Vasc. Endovascular. Surg.*, 2019, vol. 53, no. 1, pp. 5–11. <https://doi.org/10.1177/1538574418789046>.
26. Larmann J., Handke J., Scholz A.S. et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2020, vol. 20, pp. 230–239. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01500-6>.
27. Lee L.K.K., Tsai P.N.W., Ip K.Y. et al. Pre-operative cardiac optimisation: a directed review. *Anaesthesia*, 2019, vol. 74, no. 1, pp. 67–79. <https://doi.org/10.1111/anae.14511>.
28. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999, vol. 100, no. 10, pp. 1043–1049. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.10.1043>.
29. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. *J. Leukoc. Biol.*, 2008, vol. 83, no. 5, pp. 1069–1078. <https://doi.org/10.1189/jlb.0907615>.
30. Nording H.M., Seizer P., Langer H.F. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Front Immunol.*, 2015, vol. 6, pp. 98. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00098>.

31. Ommen S. R., Gibbons R. J., Hodge D. O. et al. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79, № 6. – P. 812–814. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00878-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00878-8).
32. Papa A., Emdin M., Passino C. et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease // *Clin. Chim. Acta.* – 2008. – Vol. 395, № 1–2. – P. 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.04.019>.
33. Puelacher C., Bollen Pinto B., Mills N. L. et al. Expert consensus on peri-operative myocardial injury screening in noncardiac surgery: A literature review // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2021. – Vol. 38, № 6. – P. 600–608. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001486>. PMID: 33653981.
34. Saenko Ya. A., Zak K. P., Popova V. V. Leukocyte composition and immunophenotype of the blood lymphocytes in women with type 2 diabetes mellitus and obesity // *Intern. J. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 12, № 5.77. – P. 13–19. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.77.2016.78748>.
35. Smith R. A., Bosonnet L., Raraty M. et al. Preoperative platelet –lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma // *Am. J. Surg.* – 2009. – Vol. 197, № 4. – P. 466–472. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.05.7>.
36. Smith R. A., Ghaneh P., Sutton R. et al. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet – lymphocyte ratio // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12, № 8. – P. 1422–1428. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0554-3>.
31. Ommen S.R., Gibbons R.J., Hodge D.O. et al. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1997, no. 6, pp. 812–814. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00878-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00878-8).
32. Papa A., Emdin M., Passino C. et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Chim. Acta.*, 2008, vol. 395, no. 1–2, pp. 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.04.019>.
33. Puelacher C., Bollen Pinto B., Mills N.L. et al. Expert consensus on peri-operative myocardial injury screening in noncardiac surgery: A literature review. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2021, vol. 38, no. 6, pp. 600–608. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001486>. PMID: 33653981.
34. Saenko Ya.A., Zak K.P., Popova V.V. Leukocyte composition and immunophenotype of the blood lymphocytes in women with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Intern. J. Endocrinol.*, 2016, vol. 12, no. 5.77, pp. 13–19. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.77.2016.78748>.
35. Smith R.A., Bosonnet L., Raraty M. et al. Preoperative platelet –lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am. J. Surg.*, 2009, vol. 197, no. 4, pp. 466–472. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.05.7>.
36. Smith R.A., Ghaneh P., Sutton R. et al. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet – lymphocyte ratio. *J. Gastrointest. Surg.*, 2008, vol. 12, no. 8, pp. 1422–1428. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0554-3>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»,
150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.
Тел.: +7 (4852) 58–91–13.

Соколов Дмитрий Александрович

доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: d_inc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8186-8236>

Каграманян Мариам Ашотовна

ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: maryam_96@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8065-8536>

Козлов Игорь Александрович

ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»,
профессор кафедры анестезиологии и реанимации.
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

Тел.: +7 (495) 631–04–55.

E-mail: iakozlov@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-1910-0207>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Yaroslavl State Medical University,
5, Revolyutsionnaya St.,
Yaroslavl, 150000.
Phone: +7 (4852) 58-91-13.

Dmitry A. Sokolov

Associate Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Email: d_inc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8186-8236>

Mariam A. Kagramanyan

Resident Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Email: maryam_96@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8065-8536>

Igor A. Kozlov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional
Research Clinical Institute,
Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
61/2, Schepkina St., Moscow, 129110.

Phone: +7 (495) 631-04-55.

Email: iakozlov@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-1910-0207>



Оценка протективных эффектов будесонида у больных с кардиореспираторной коморбидностью при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением

Е. А. СЕРГЕЕВ, Б. И. ГЕЛЬЦЕР, В. Н. КОТЕЛЬНИКОВ, А. Е. ТАРАСОВ, В. Ю. ВЕЛИЧКИН, А. А. СИЛАЕВ

Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка влияния будесонида и малообъемной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на показатели легочной волемии, транспорта кислорода и биомеханики дыхания у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при коронарном шунтировании (КШ) с искусственным кровообращением (ИК).

Материалы и методы. В исследование включено 50 больных ИБС и ХОБЛ. Больным 1-й группы (20 человек) во время ИК продолжали ИВЛ с пиковым давлением на вдохе 15 мбар, дыхательным объемом 3–4 мл/кг, положительным давлением в конце выдоха 5 мбар в сочетании с ингаляцией небулизированного будесонида. Во 2-й группе (30 человек) проводили изолированную респираторную поддержку в аналогичном режиме. Определяли легочный объем крови, индексы внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), проницаемости легочных сосудов (ИПЛС), доставки (DO_2I) и потребления (VO_2I) кислорода, коэффициент его утилизации (O_2ER), фракцию легочного шунтирования крови (Qs/Qt), индекс оксигенации (ИО), биомеханические параметры легких. Исследование проводили на трех этапах: до начала ИК, после его завершения и через сутки после КШ.

Результаты. До КШ показатель ИВСВЛ у всех больных превышал нормативный уровень на 67–72%. После отхода от ИК в 1-й группе он снижался на 23%, а во 2-й – на 8%. У больных, получавших будесонид, ИПЛС после ИК статистически значимо снижался, а у лиц 2-й группы он оставался неизменным. DO_2I и O_2ER у всех пациентов находились в референсном диапазоне, а VO_2I был ниже его с минимальным значением во 2-й группе после отхода от ИК. В этой когорте уровень Qs/Qt был статистически значимо выше, а ИО – ниже, чем у больных 1-й группы. Среди лиц, получавших будесонид, сразу после ИК и через 2 ч после него сопротивление легочной ткани снижалось на фоне повышения ее комплаенса. Во 2-й группе имела место противоположная динамика этих показателей. В 1-й группе зафиксирован один случай гидроторакса, во 2-й – у 2 больных диагностирована полисегментарная пневмония и у 2 – пневмоторакс. Медиана продолжительности ИВЛ в послеоперационном периоде в 1-й группе составила 220 мин, во 2-й – 290 мин ($p = 0,018$).

Вывод. У больных с ИБС и ХОБЛ применение комбинации малообъемной ИВЛ и ингаляции небулизированного будесонида в период ИК стабилизирует волемический статус легких, улучшает их оксигенирующую функцию и биомеханику дыхания в постперфузионном и раннем послеоперационном периодах КШ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коронарное шунтирование, будесонид, защита легких, протективная искусственная вентиляция легких

Для цитирования: Сергеев Е. А., Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Тарасов А. Е., Величкин В. Ю., Силаев А. А. Оценка протективных эффектов будесонида у больных с кардиореспираторной коморбидностью при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 23-31. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-23-31

Assessment of the Budesonid Protective Effects in Patients with Cardio-Respiratory Comorbidity During Coronary Bypassing with Artificial Circulation

E. A. SERGEEV, B. I. GELTSEV, V. N. KOTELNIKOV, A. E. TARASOV, V. YU. VELICHKIN, A. A. SILAEV

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The objective: evaluation of the effect of budesonide and low-volume mechanical ventilation (LVMV) on pulmonary volemia, oxygen transport and respiratory biomechanics in patients with concurrent ischemic heart disease (IHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during coronary artery bypass grafting (CABG) with artificial circulation (AC).

Subjects and Methods. 50 patients with concurrent IHD and COPD were enrolled in the study. During AC, patients of Group I (20 people) received mechanical ventilation with the peak inspiratory pressure of 15 mbar, tidal volume of 3–4 ml/kg, positive end-expiratory pressure of 5 mbar in combination with inhalation of nebulized budesonide. In Group II (30 people), the similar isolated respiratory support was provided. Pulmonary blood volume, indices of extravascular lung water (EVLW), pulmonary vascular permeability (PVPI), oxygen delivery (DO_2I) and consumption (VO_2I), oxygen extraction ratio (O_2ER), pulmonary shunt fraction (Qs/Qt), oxygenation index were determined. The study consisted of 3 stages: before AC, after its completion and one day after CABG.

Results. Before CABG, the EVLW index in all patients exceeded the standard level by 67–72%. After weaning from AC, it decreased by 23% in Group I and by 8% in Group II. In patients receiving budesonide, PVPI significantly decreased after artificial circulation, while in patients from Group II, it remained unchanged. DO_2I and O_2ER in all patients were within the reference range, and VO_2I was below it with a minimum value in Group II after weaning from AC. In this cohort, the Qs/Qt level was significantly higher, while OI was lower versus patients from Group I. Among patients who received budesonide immediately after AC and 2 hours after it, pulmonary resistance decreased while lung compliance increased. In Group II, those parameters changed oppositely. In Group I, one case of hydrothorax was recorded, and in Group II, 2 patients were diagnosed with polysegmental pneumonia and 2 patients – with pneumothorax. The median duration of mechanical ventilation in the postoperative period made 220 minutes in Group I, and 290 minutes in Group II ($p = 0.018$).

Conclusion. In patients with concurrent IHD and COPD, use of the combination of low-volume mechanical ventilation and inhalation of nebulized budesonide during AC stabilizes the volemic status of the lungs, improves the oxygenating function and respiratory biomechanics in the postperfusion and early postoperative periods of CABG.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery bypass grafting, budesonide, lung protection, protective mechanical ventilation

For citations: Sergeev E. A., Geltser B. I., Kotelnikov V. N., Tarasov A. E., Velichkin V. Yu., Silaev A. A. Assessment of the budesonid protective effects in patients with cardio-respiratory comorbidity during coronary bypassing with artificial circulation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 23-31. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-23-31

Для корреспонденции:

Котельников Владимир Николаевич
E-mail: 671235@mail.ru

Correspondence:

Vladimir N.Kotelnikov
Email: 671235@mail.ru

В настоящее время коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) является основным методом хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с многососудистым поражением коронарного русла. К наиболее частым клиническим вариантам коморбидности ИБС относят ее сочетание с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), которое фиксируется у 62% больных старших возрастных групп [3, 17]. Наличие сопутствующей ХОБЛ увеличивает шансы осложненного течения послеоперационного периода КШ в 2 раза, в том числе за счет развития респираторной дисфункции, выраженность которой может варьировать от субклинических проявлений до острого повреждения легких (ОПЛ) [3]. При ХОБЛ уязвимость респираторной системы для воздействия агрессивных факторов операционного стресса и ИК резко возрастает, что обусловлено патологической модификацией органов дыхания в результате бронхиальной обструкции, гиперинфляции, увеличения мертвого пространства, дисфункции дыхательных мышц. Известно, что патофизиологическими детерминантами ОПЛ при ИК являются системный воспалительный ответ клеток крови на контакт с контуром экстракорпорального кровообращения и ишемия-реперфузия легочной ткани, комбинация которых проявляется избыточной продукцией провоспалительных медиаторов, лейкоцитарной инфильтрацией паренхимы легких, увеличением проницаемости их капилляров, микротромбообразованием, снижением функциональной активности сурфактанта [13]. К методам защиты органов дыхания в процессе проведения ИК относят поддержание постоянного положительного давления в дыхательном контуре, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) дыхательными объемами (ДО) на уровне 3–4 мл/кг и положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) не более 5 мбар, использование которых улучшает оксигенирующую функцию легких [5, 10]. Показано, что применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) до и после завершения ИК ограничивало выраженность системной воспалительной реакции, но не влияло на фракцию легочного шунта и биомеханику дыхания [6]. Ингаляционные ГКС (ИГКС) обладают доказанным противовоспалительным действием за счет угнетения синтеза медиаторов воспаления на различных «этажах» респираторной системы. Показаниями для их применения в комплексной терапии ХОБЛ являются частые обострения, эозинофилия, сочетание с бронхиальной астмой [1, 12]. При этом оценка эффективности ИГКС в качестве средств профилактики и лечения ОПЛ при кардиохирургических операциях с ИК представлена лишь в единичных публикациях [5].

Цель исследования: оценка влияния будесонида и малообъемной ИВЛ на показатели легочной волеми, транспорта кислорода и биомеханики легких у больных с ИБС с сопутствующей ХОБЛ при КШ с ИК.

Материалы и методы

В клиническое исследование было включено 50 больных ИБС (40 мужчин и 10 женщин) с медианой (МЕ) возраста 66 лет и 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) [61,3; 68,6], поступивших в Медицинский центр Дальневосточного федерального университета для планового КШ в условиях ИК. Критериями включения являлись: согласие пациента на участие в исследовании, показания для проведения КШ в условиях ИК, возраст от 50 до 80 лет, наличие сопутствующей ХОБЛ.

Критерии исключения: больные с осложненным течением послеоперационного периода, требующие длительной инотропной поддержки; длительность ИК более 120 мин; отказ пациента от участия в исследовании.

У всех больных на догоспитальном этапе диагностированы ХОБЛ II степени вне обострения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III функциональных классов по классификации NYHA и контролируемая АГ III стадии. Больные ХОБЛ до КШ получали стандартную бронхолитическую терапию пролонгированными β_2 -агонистами, антихолинергическими препаратами или их фиксированными комбинациями согласно рекомендациям Российского респираторного общества. Всем больным до КШ проведено спирометрическое исследование до и после пробы с бронхолитиком (400 мкг сальбутамола) при помощи аппарата «Spirolab-III», (Италия). Протоколы исследования соответствовали Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». От каждого пациента было получено информированное согласие на проведение исследования. Больные были разделены на две группы. В 1-ю из них включено 20 пациентов, которым во время инициации ИК аппарат ИВЛ переводили в режим контролируемой вентиляции по давлению (PCV) с пиковым значением на вдохе не более 15 мбар, ДО 3–4 мл/кг из расчета на идеальную массу тела [7], ПДКВ не более 5 мбар, частотой дыхания 5–6 в минуту, отношением вдоха к выдоху 1 : 1, фракцией кислорода по вдыхаемой смеси (FiO_2) – 0,21. Больным этой группы проводили ингаляцию будесонида (Пульмикорт, AstraZeneca) в дозе 1 000 мкг мембранным небулайзером («Aeroneb Pro», Aerogen, Ирландия), встроенным в дыхательный контур ИВЛ через Y-образный переходник [1, 4]. Ингаляцию начинали за 5–7 мин до ИК и продолжали до снятия зажи-

ма с аорты (МЕ 65,8 мин). Во 2-ю группу вошло 30 пациентов, которым в процессе ИК проводили изолированную респираторную поддержку в аналогичном режиме. Шунтирование передней нисходящей артерии выполняли с использованием левой внутренней грудной артерии, а других коронарных артерий – аутовенозными кондуитами. Число шунтов варьировало от 2 до 4. Для премедикации использовали комбинацию диазепама и промедола. Вводную анестезию выполняли комбинацией пропофола – 0,75–1 мг/кг и фентанила – 2–3 мкг/кг, а миорелаксация достигалась рокурония бромидом – 0,6–0,3 мг/кг. ИВЛ до и после ИК проводили в режиме PCV с поддержанием ДО на уровне 6–8 мл/кг и ПДКВ 8–9 мбар, пиковым давлением на вдохе не более 30 мбар, отношением вдоха к выдоху 1 : 2, FIO_2 – 0,4. ИК осуществляли при помощи аппарата «Stokert S5» (Германия) в непульсирующем режиме с перфузионным индексом 2,5–2,7 л/(мин · м²) по схеме подключения «корень аорты – правое предсердие». Объем первичного заполнения составлял 1 200 мл и включал сбалансированные кристаллоиды, 6%-ный раствор гидроксипропилированного крахмала, маннитол. Защиту миокарда обеспечивали кровяной антеградной кардиоплегией с интервалом 15–20 мин. Гемодинамические и волевические показатели регистрировали методом транспульмональной термодилуции с использованием модуля «Pulsion PiCCO Plus» (Германия) на трех этапах исследования: непосредственно после интубации трахеи и начала ИВЛ (I этап); после завершения ИК и инактивации гепарина (II этап); через сутки после КШ (III этап). Регистрировали следующие параметры: сердечный индекс (СИ), глобальный конечный диастолический объем крови (ГКДО), его индекс (ИГКДО), индекс функции сердца (ИФС), внесосудистая вода легких (ВСВЛ), индекс ВСВЛ (ИВСВЛ). Рассчитывали легочный объем крови (ЛОК) = ГКДО - ВСВЛ, индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС) = ВСВЛ/ЛОК. Газовый состав артериальной и смешанной венозной крови определяли на газоанализаторе «Radiometer ABL-800» (Дания). Фиксировали следующие показатели: PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SvO_2 – сатурация смешанной венозной крови; ctvO_2 – концентрация кислорода в смешанной венозной крови, ctaO_2 – концентрация кислорода в артериальной крови. Рассчитывали показатели системы транспорта кислорода: DO_2I – индекс его доставки = $(\text{СИ} \times \text{ctaO}_2)$; VO_2I – индекс потребления = $\text{СИ} \times (\text{ctaO}_2 - \text{ctvO}_2)$, O_2ER – коэффициент утилизации = $(\text{VO}_2/\text{DO}_2) \times 100\%$. Легочный шунт крови (Qs/Qt) определяли по формуле: $\text{Qs}/\text{Qt} = (\text{CcO}_2 - \text{ctaO}_2)/(\text{CcO}_2 - \text{ctvO}_2)$, где CcO_2 – концентрация кислорода в альвеолокапиллярной крови [8]. Последнюю определяли по формуле: $\text{CcO}_2 = [(\text{ctaO}_2) \times (1,33) \times (\text{SaO}_2)] + [(\text{PAO}_2) \times (0,00314)]$, где 1,33 – коэффициент Гюфнера, а показатель 0,00314 – свободный растворенный кислород в плазме крови [8]. Параметры ИВЛ и

биомеханики легких регистрировали с помощью мониторов аппарата «EVITA XL» и наркозно-дыхательной станции «Primus» (Dräger, Германия) до ИК (I этап), после его завершения (II этап) и через 2 ч после КШ (III этап). Регистрировали Рвд – давление вдоха; Рплато – давление плато; Срат-податливость (комплаенс) легочной ткани; Raw – сопротивление респираторной системы; Е – упругость легочной ткани; рассчитывали постоянную времени $\text{Tau} (5\tau) = (\text{Срат} (\text{л/мбар}) \times \text{Raw} (\text{мбар/л/с})) \times 5$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office, 2018) в среде операционной системы Windows 10. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных и категориальных признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Анализ данных выполнялся с помощью описательных статистик: Ме и их 95%-ный ДИ. Межгрупповой сравнительный анализ проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты

Сопоставление показателей клинико-функционального статуса больных до КШ демонстрировало более заметное распространение среди лиц 1-й группы сахарного диабета и статистически значимо меньшее значение фракции выброса левого желудочка (табл. 1). На этом этапе исследования у всех больных фиксировали повышение ИГКДО и снижение ИФС по отношению к их нормативным значениям, что указывало на систолодиастолическую дисфункцию миокарда (табл. 2). После завершения ИК и через сутки после КШ отмечены сокращение показателя преднагрузки и прирост ИФС, свидетельствующие об улучшении насосной функции сердца. Согласно данным литературы, клиническая интерпретация абсолютных значений ВСВЛ менее информативна, чем ИВСВЛ, а данный индекс является более чувствительным маркером для диагностики субклинических признаков интерстициального отека легких [7, 8].

До КШ данный показатель у больных обеих групп превышал верхнюю границу нормативных значений на 67–72%, что может быть обусловлено хронической левожелудочковой недостаточностью и ассоциированным с ХОБЛ ремоделированием легочной ткани [7]. После отхода от ИК у лиц, получавших небулизированный будесонид, ИВСВЛ снижался на 23%, а у больных 2-й группы – на 8%. Через сутки после КШ эта тенденция усиливалась и различие между группами достигало 25%. На всех этапах исследования показатель ЛОК в группах сравнения статистически значимо не различался и в 1,6–2,0 раза превышал верхний порог нормативного диапазона. Несмотря на то что в различных

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных до КШ (Me, 95%-ный ДИ)**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients before CABG (Me, 95% CI)

Показатели	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 30)	p
Возраст, лет	69,6 [59,6; 76,2]	65,4 [58; 74,3]	0,27
Мужчины, n (%)	18 (90)	22 (73)	0,08
Индекс курения, пачка–лет	39,1 [26,5; 50,7]	39,8 [27; 37,4]	0,074
ИМТ, кг/м ²	28,6 [23,5; 30,24]	27,5 [26,5; 30,3]	0,062
АГ, n (%)	18 (90)	30 (100)	0,37
ФП, n (%)	2 (10)	4 (13)	0,24
ИМ в анамнезе, n (%)	5 (25)	6 (20)	0,56
ОФВ ₁ , % от ДВ	65,4 [60,7; 68,1]	63,7 [57,1; 73,3]	0,13
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	64 [59; 73]	65 [58; 73]	0,082
СД 2-го типа, n (%)	7 (35)	5(16)	0,027
ФВ ЛЖ, %	50,8 [40,2; 60,4]	54,7 [45; 62,4]	0,048
СДЛА (ЭХОКГ), мм рт. ст.	38,3 [33,8; 42,8]	37 [32,8; 39,5]	0,36
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,7 [70,4; 91,4]	80,2 [70,7; 85,6]	0,24
ИК, мин	88,7 [79,5; 96,8]	90 [76,7; 104,3]	0,15
Пережатие аорты, мин	65,8 [68; 73]	70 [63; 79]	0,14

Сокращения: АГ – артериальная гипертония; ИК – искусственное кровообращение; ИМТ – индекс массы тела; ЛЖ – левый желудочек; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СД – сахарный диабет; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДВ – должная величина; СДЛА – систолическое давление легочной артерии

Таблица 2. Показатели функции сердца, легочной волеми и транспорта кислорода в двух группах (Me, 95%-ный ДИ)**Table 2.** Parameters of heart function, pulmonary volume and oxygen transport in two groups (Me, 95% CI)

Показатели	I этап	II этап	III этап	P-value
ИГКДО, мл (680–800)	1 037 [853,1; 1 221] ¹ 1 040 [844,4; 1 235,5] ⁴	974,3 [782,4; 1 207,2] ² 896,7 [782,6; 995,5] ⁵	984,6 [823,4; 1 216,5] ³ 875,22 [747,8; 1 002,6] ⁶	P ₁₋₄ = 0,07; P ₂₋₅ = 0,03; P ₃₋₆ = 0,02
ИФС, л/мин (4,5–6,5)	3,5 [2,9; 4,4] ¹ 3,9 [3,2; 4,8] ⁴	4,2 [3,6; 4,8] ² 4,3 [3,4; 5,1] ⁵	4,5 [4,2; 5] ³ 4,8 [3,7; 5,4] ⁶	P ₁₋₄ = 0,07; P ₂₋₅ = 0,24; P ₃₋₆ = 0,028
ИВСВЛ, мл/кг (3–7)	12,1 [8,4; 13,7] ¹ 11,7 [8,5; 14,5] ⁴	9,8 [9,6; 11,2] ² 10,8 [9,8; 13,6] ⁵	8,3 [7,2; 12,5] ³ 10,4 [9,2; 12,8] ⁶	P ₁₋₄ = 0,08; P ₂₋₅ = 0,023; P ₃₋₆ = 0,02
ЛОК, мл (170–200)	371,2 [331,8; 570,5] ¹ 420,8 [327,1; 534] ⁴	363,3 [349; 417] ² 395,3 [312,1; 438,6] ⁵	346,5 [298; 476] ³ 327,8 [247,8; 402] ⁶	P ₁₋₄ = 0,09; P ₂₋₅ = 0,053; P ₃₋₆ = 0,24
ИПЛС, у.е. (1–3)	2,4 [2,1; 2,8] ¹ 2,7 [2,3; 3,2] ⁴	1,8 [1,2; 2] ² 2,6 [2,2; 3] ⁵	1,6 [1,2; 1,7] ³ 2,5 [1,8; 3] ⁶	P ₁₋₄ = 0,15; P ₂₋₅ = 0,03; P ₃₋₆ = 0,012
DO ₂ I, мл/м ² мин (200–720)	522 [480,8; 570,6] ¹ 537,4 [433,7; 641,1] ⁴	609 [568,4; 704,6] ² 444,6 [372,8; 516,5] ⁵	646,2 [513,1; 708,2] ³ 551,1 [299,5; 802,8] ⁶	P ₁₋₄ = 0,1; P ₂₋₅ = 0,012; P ₃₋₆ = 0,027
VO ₂ I, мл/м ² мин (200–250)	178,8 [149,7; 194,3] ¹ 173,4 [122; 224,6] ⁴	156 [135,6; 206,5] ² 130,4 [108,2; 174,5] ⁵	186,7 [140,6; 241,2] ³ 176,8 [123,5; 246,2] ⁶	P ₁₋₄ = 0,047; P ₂₋₅ = 0,031; P ₃₋₆ = 0,041
O ₂ ER, % (20–30)	28 [23; 30] ¹ 31 [24; 37] ⁴	26 [23; 29] ² 24 [21; 28] ⁵	27 [22; 33] ³ 34 [27; 40] ⁶	P ₁₋₄ = 0,076; P ₂₋₅ = 0,15; P ₃₋₆ = 0,06
Qs/Qt, % (3–7)	5,7 [4; 6] ¹ 6,2 [4,8; 7] ⁴	6,7 [5,8; 7,4] ² 8,5 [6,7; 10] ⁵	5,4 [4,8; 6,5] ³ 7,6 [6,8; 9,2] ⁶	P ₁₋₄ = 0,08; P ₂₋₅ = 0,001; P ₃₋₆ = 0,02
PaO ₂ /FiO ₂ (> 300)	465,3 [340,4; 451,3] ¹ 435,2 [417,4; 493,1] ⁴	375 [110,4; 499,6] ² 290,7 [260,7; 310,6] ⁵	448,6 [318,3; 527,1] ³ 310,3 [260,4; 330,2] ⁶	P ₁₋₄ = 0,05; P ₂₋₅ = 0,03; P ₃₋₆ = 0,003

Примечание: в числителе – первая группа, в знаменателе – вторая, в скобках указаны нормативные показатели.

Сокращения: ИГКДО – индекс глобального конечного диастолического объема; ИФС – индекс функции сердца; ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды в легких; ЛОК – легочный объем крови; ИПЛС – индекс проницаемости легочных сосудов; DO₂I – индекс доставки кислорода; VO₂I; индекс потребления кислорода; O₂ER; коэффициент экстракции кислорода; Qs/Qt – фракция легочного шунта; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода; PaO₂/FiO₂ – индекс оксигенации; FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси; P₁₋₆ – достоверность различий между группами

точках измерения показатель ИПЛС находился в референсном диапазоне (1–3 у. е.), динамика его изменений после отхода от ИК и через сутки после него имела межгрупповые отличия. Так, среди пациентов, получавших будесонид, этот индикатор последовательно снижался, а у лиц 2-й группы его уровень оставался неизменным. При оценке доставки кислорода к тканям было отмечено, что на всех горизонтах наблюдения показатель DO_2I у больных обеих групп соответствовал нормативным значениям. После отхода от ИК среди пациентов, получавших будесонид, прирост этого индекса составил 17%, а через сутки после КШ – 24%. У больных 2-й группы наблюдалась противоположная тенденция: на II этапе исследования DO_2I снижался на 21% от исходного уровня с последующим увеличением на 2,6% после операции. Показатель VO_2I у всех обследованных не достигал нижней границы физиологической нормы в любой точке измерения. Его более заметное снижение регистрировали у больных 2-й группы после отхода от ИК. Индикатор утилизации кислорода O_2ER на всех этапах наблюдения не выходил за пределы нормативных значений (20–30%). После отхода от ИК у больных 2-й группы отмечено более заметное (на 29%) снижение этого показателя по отношению к исходному уровню. Согласно данным литературы, одной из ведущих причин нарушения газообмена в легких при КШ в условиях ИК является увеличение фракции легочного шунта [13]. В нашем исследовании сразу после завершения ИК у больных, которым ингалировали будесонид, данный показатель не превышал верхнюю границу нормы, а через сутки после операции он достигал исходного уровня. В группе сравнения на II и III этапах измерения параметр Qs/Qt был статистически значимо выше (на 27 и 41% соответственно). ИО, или респираторный индекс (PaO_2/FiO_2), относится к индикаторам, характеризующим способность легких к реализации оксигенирующей функции. До КШ этот показатель

в группах сравнения значимо не различался. После завершения ИК у больных 1-й группы он снижался на 10%, но оставался в границах референсного диапазона с последующим ростом на 38%.

У обследованных 2-й группы на II этапе исследования величина PaO_2/FiO_2 сокращалась в 1,5 раза с тенденцией к увеличению через сутки. У пациентов 1-й группы показатели давления в дыхательном контуре ИВЛ на всех этапах исследования статистически значимо не различались (табл. 3). При этом больным, которым в процессе ИК проводили изолированную респираторную поддержку, требовалось последовательное увеличение параметров Рвд и Рплато для достижения объема минутной вентиляции в доперфузионном периоде.

Исходный уровень легочного COMPLAINTS у больных 1-й группы был на 17% ниже, чем во 2-й группе. На II и III этапах измерения фиксировалась разнонаправленная динамика его изменений: в 1-й группе отмечен прирост этого показателя на 10 и 17,5% по сравнению с исходными значениями, а во 2-й – его снижение на 69% с последующим увеличением на 38% через 2 ч после КШ. Среди больных, получавших будесонид, показатель Raw на I этапе исследования в 1,5 раза превышал верхнюю границу нормативных значений и был статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Во второй точке измерения отмечено его 2-кратное снижение, которое сохранялось и через 2 ч после КШ. У пациентов 2-й группы после завершения ИК уровень Raw увеличивался в 2,4–2,6 раза, что свидетельствовало об усилении бронхообструкции или увеличении «жесткости» легких на фоне их микроателектазирования. Показатель упругости легких (Е) соответствовал нормативному диапазону и не имел межгрупповых различий в любой точке измерения. При анализе постоянной времени (5τ) у пациентов 1-й группы отмечено ее снижение на II этапе исследования в 2 раза с последующим подъемом на 25% через 2 ч после ИК, что может свидетельствовать

Таблица 3. Биомеханические показатели легких в двух группах (Ме, 95%-ный ДИ)

Table 3. Lung biomechanics in two groups (Me, 95% CI)

Показатели	I этап	II этап	III этап	P-value
Рвд, мбар	14 [11,8; 16,2] ¹ 15,8 [14,3; 17,4] ⁴	14,8 [12,5; 17,2] ² 21,8 [16,9; 26,7] ⁵	15 [12,6; 17,4] ³ 20 [15,1; 24,9] ⁶	$P_{1-4} = 0,11$; $P_{2-5} = 0,007$; $P_{3-6} = 0,041$
Рплато, мбар	13,8 [12,03; 15,6] ¹ 13 [11,2; 14,8] ⁴	13,8 [11,5; 16,2] ² 18 [12,7; 23,3] ⁵	14 [11,3; 16,4] ³ 17,3 [13,7; 22] ⁶	$P_{1-4} = 0,21$; $P_{2-5} = 0,031$; $P_{3-6} = 0,0061$
C_{pat} , мл/мбар (60–100)	61 [36,2; 85,7] ¹ 74,72 [65; 84,3] ⁴	68,3 [50,3; 86,4] ² 44,2 [32,6; 55,8] ⁵	74,3 [56; 87,3] ³ 54,2 [42,6; 65,8] ⁶	$P_{1-4} = 0,09$; $P_{2-5} = 0,046$; $P_{3-6} = 0,041$
R_{aw} , мбар/л/с (6–9)	13 [2; 24] ¹ 8 [5; 10] ⁴	6 [5; 7] ² 19 [8; 29] ⁵	6 [5; 7] ³ 21 [12; 29] ⁶	$P_{1-4} = 0,021$; $P_{2-5} = 0,027$; $P_{3-6} = 0,017$
Е, мбар/мл (0,01–0,016)	0,021 [0,01; 0,03] ¹ 0,018 [0,01; 0,02] ⁴	0,02 [0,012; 0,026] ² 0,017 [0,01; 0,03] ⁵	0,02 [0,014; 0,03] ³ 0,018 [0,01; 0,03] ⁶	$P_{1-4} = 0,07$; $P_{2-5} = 0,08$; $P_{3-6} = 0,05$
5τ, с	3,5 [0,87; 6,4] ¹ 2,6 [1,71; 4] ⁴	1,7 [1,66; 2,1] ² 4,3 [3,2; 5,3] ⁵	2,1 [1,7; 2,7] ³ 5,7 [2,6; 6,7] ⁶	$P_{1-4} = 0,051$; $P_{2-5} = 0,016$; $P_{3-6} = 0,023$

Сокращение: Рвд – давление вдоха, Рплато – давление плато, C_{pat} – податливость легочной ткани. R_{aw} – сопротивление легочной ткани; Е – упругость легочной ткани ($1/C_{pat}$); 5τ – постоянная времени. P_{1-6} – достоверность различий между группами

о реализации противовоспалительного эффекта будесонида. У пациентов 2-й группы этот показатель демонстрировал противоположную динамику, проявляющуюся его подъемом на II и III этапах наблюдения в 1,5 и 2 раза соответственно, что может указывать на усиление бронхообструкции.

В послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы зафиксирован один случай гидроторакса, потребовавший дренирования. Во 2-й группе у 2 больных диагностирована полисегментарная пневмония и у 2 – пневмоторакс. Медиана продолжительности ИВЛ в послеоперационном периоде в 1-й группе составила 220 мин, во 2-й – 290 мин ($p = 0,018$). При этом длительность госпитализации у больных 1-й группы составляла 13,5 дня [8,0; 15,6], у 2-й – 15,7 [12,2; 17,2] ($p = 0,056$).

Обсуждение

В нашем исследовании комбинация аэрозольной терапии будесонидом и малообъемной ИВЛ преследовала две основные цели. Первая из них состояла в предотвращении коллабироваия легких после отключения от ИВЛ в период ИК и пережатия аорты, а вторая – в достижении синергичного эффекта за счет увеличения депозиции ингалируемых частиц будесонида в респираторной системе. Доставка аэрозольных препаратов зависит от качества регионарной легочной вентиляции, и в плохо вентилируемых отделах легких депозиция ингалируемых веществ минимальна [1, 15]. Использование малообъемной ИВЛ с низкими значениями ПДКВ (5 мбар) в условиях стернотомии позволяет рекрутировать альвеолы с недостаточной регионарной вентиляцией и увеличивать доставку аэрозольных частиц в эти отделы легких. В ранее проведенных исследованиях было показано, что частицы аэрозоля с масс-медианными размерами 2 мкм достигают терминальных отделов дыхательных путей, где они оказывают более заметное протективное влияние на функцию легких, чем частицы обычного размера (около 5 мкм) [1, 15]. Реализация противовоспалительных и ангиопротективных эффектов ИГКС на поверхности альвеол позволяет ограничить риск ОПЛ за счет нейтрализации медиаторов локального и системного воспалительного ответа, индуцированного альтерирующими факторами кардиохирургического стресса и ИК. Известно, что ИГКС угнетают синтез физиологически активных метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриенов, тромбоксанов, эотаксина, гепоксилина), способствующих сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, гиперсекреции слизи, активации тромбоцитов, лейкоцитов и моноцитов, реализации воспалительного каскада и повышению проницаемости легочных капилляров [2, 4, 19]. В нашем исследовании использование будесонида у больных с кардиореспираторной коморбидностью ограничивало проницаемость легочных капилляров и объем ВСВЛ, но не влияло на избыточный ЛОК. Формирование последнего

было обусловлено гемодинамическими эффектами ХСН, связанными с застоем крови в большом и малом кругах кровообращения. Для более точного распознавания субклинического отека легких существенную поддержку может оказать оценка ИПЛС [9, 11]. В нашем исследовании использование для профилактики ОПЛ небулизированного будесонида демонстрировало отчетливое снижение ИПЛС после отхода от ИК и через сутки после него, в то время как в группе сравнения фиксировали отсутствие заметной динамики изменений данного показателя. Полученные результаты свидетельствуют о том, что будесонид стабилизирует волемический статус легких и проницаемость легочных капилляров. При комплексной оценке системообразующих факторов транспорта кислорода было установлено, что показатель DO_2I после отхода от ИК и через сутки после его завершения у больных, получавших будесонид, был статистически значимо выше, чем в группе сравнения, что ассоциируется с большей сохранностью оксигенирующей функции легких. Протективные эффекты ИГКС в нашем исследовании документировались снижением уровня легочного шунта и результатами измерения биомеханических параметров легких. Так, у лиц 1-й группы снижение сопротивления легочной ткани на фоне увеличения ее комплаенса сразу после ИК и через 2 ч после него свидетельствовало о реализации противовоспалительных эффектов будесонида. При этом у лиц 2-й группы прирост показателей $R_{вд}$, $R_{плато}$, R_{aw} , $5t$ и снижение $S_{рат}$ косвенно указывают на усиление бронхообструкции и формирование зон с коллабироваанными альвеолами под воздействием неблагоприятных факторов ИК: ишемии-реперфузии, локальной гипотермии, дисфункции сурфактанта [16, 18]. Об эффективности комбинированной защиты легких свидетельствовало отсутствие значимых изменений показателей инспираторного давления в дыхательных путях у больных, получавших будесонид. В группе сравнения прирост сопротивления в контуре ИВЛ требовал увеличения давления на вдохе для поддержания минутной вентиляции, что подтверждает факт усиления обструкции дистальных бронхов и снижение комплаенса легких. Эти изменения свидетельствуют также об увеличении остаточного объема воздуха перед последующим аппаратным вдохом, что подтверждалось приростом постоянной времени. Следствием этих процессов является формирование ауто-ПДКВ, чрезмерный рост которого может сопровождаться отрицательными респираторными и гемодинамическими эффектами, в том числе увеличением риска баротравмы легких и избыточным снижением ИГКДО и ЛОК [2]. На более полную сохранность оксигенирующей функции легких в 1-й группе больных указывал ИО, который на всех этапах измерения находился в нормативном диапазоне. У больных 2-й группы значения ИО после отхода от ИК и через сутки после КШ варьировали от 290 до 310 у. е. Известно, что ИО является диф-

ференциально-диагностическим критерием ОПЛ, в том числе его наиболее тяжелой формы – острого респираторного дистресс-синдрома [16]. Несмотря на уязвимость ИО в качестве единственного критерия ОПЛ, его ценность может существенно возрасти при комплексном анализе с индикаторами легочной волеми и транспорта кислорода. На эффективность сочетания ингаляции будесонида и малообъемной ИВЛ указывало меньшее число респираторных осложнений и сокращение длительности ИВЛ.

Выводы

1. У больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ комбинация малообъемной ИВЛ и ингаляции не-

булизированного будесонида в период ИК снижает проницаемость легочных капилляров, объем ВСВЛ, фракцию легочного шунта и улучшает оксигенирующую функцию легких в постперфузионном и раннем послеоперационном периодах КШ.

2. Небулизированный будесонид оказывает благоприятное влияние на биомеханику дыхания за счет снижения Raw и повышения Срат, что позволяет оптимизировать параметры ИВЛ и снизить риск вентилатор-ассоциированных повреждений легких.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести незначительное количество наблюдений, что требует расширения выборки и спектра анализируемых показателей, характеризующих функциональный статус кардиореспираторной системы до и после КШ.

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

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01077.

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

This work was partially supported by the Russian Foundation for Fundamental Research under Research Project no. 19-29-01077.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Аэрозольная терапия во время неинвазивной вентиляции легких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-45-54.
2. Авдеев С. Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 75–82. doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82.
3. Баздырев Е. Д., Поликутина О. М., Каличенко Н. А. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 85–97. doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-85-97.
4. Белоцерковская Ю. Г. Возможности клинического применения современных небулайзеров // Медицинский совет. – 2020. – Т. 17. – С. 50–55. doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-50-55.
5. Бобер В. В., Домнин С. Е., Пичугин В. В. Защита легких при операциях с искусственным кровообращением // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 3, № 48. https://cyberleninka.ru/article/n/zaschita-legkih-pri-operatsiyah-s-iskusstvennym-krovoobrascheniem.
6. Борисенко Д. В., Ивкин А. А., Шукевич Д. Л. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 113–124. doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124.
7. Гельфанд Б. Р., Заболотских И. Б. Интенсивная терапия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 476–609.
8. Гельцер Б. И., Сергеев Е. А., Котельников В. Н. и др. Волемический статус легких и транспорт кислорода у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами коморбидности до и после коронарного шунтирования // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 3976. doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3976.
9. Гельцер Б. И., Сергеев Е. А., Котельников В. Н. и др. Гемодинамический статус пациентов с различными вариантами коморбидности ишемической болезни сердца до и после коронарного шунтирования // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 29–37. doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-29-37.
10. Кириллов А. Ю., Яворовский А. Г., Выжигина М. А. и др. Респираторная тактика во время искусственного кровообращения при кардиохирургических операциях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 40–47. doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47.
11. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики. – Архангельск: Правда Севера, 2015. – С. 10–391.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Aerosol therapy during non-invasive ventilation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 2. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-45-54.
2. Avdeev S.N. Pathologic physiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 75-82. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82.
3. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A. Dysfunction of respiratory system in patients with coronary artery disease after planned coronary artery bypass grafting. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2017, vol. 21, no. 2, pp. 85-97. (In Russ.) doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-85-97.
4. Belotserkovskaya Yu.G. Possibilities of clinical application of modern nebulizers. *Meditsinskiy Sovet*, 2020, vol. 17, pp. 50-55. (In Russ.) doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-50-55.
5. Bober V.V., Domnin S.E., Pichugin V.V. Protection of lungs in the course of surgeries with artificial blood circulation. *Meditsinskiy Almanakh*, 2017, vol. 3, no. 48. (In Russ.) https://cyberleninka.ru/article/n/zaschita-legkih-pri-operatsiyah-s-iskusstvennym-krovoobrascheniem.
6. Borisenko D.V., Ivkin A.A., Shukevich D.L. Treatment of systemic inflammatory response syndrome following on-pump pediatric congenital heart surgery. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevaniy*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 113-124. (In Russ.) doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124.
7. Gelfand B.R., Zabolotskikh I.B. *Intensivnaya terapiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Intensive care. National guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019, pp. 476-609.
8. Geltser B.I., Sergeev E.A., Kotelnikov V.N. et al. Lungs volume status and oxygen transport in patients with coronary artery disease with various types of comorbidity before and after coronary artery bypass grafting. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2021, vol. 26, no. 2, pp. 3976. (In Russ.) doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3976.
9. Geltser B.I., Sergeev E.A., Kotelnikov V.N. et al. Hemodynamic status of patients with different comorbidities of ischemic heart disease before and after coronary artery bypass grafting. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2021, vol. 20, no. 3, pp. 29-37. (In Russ.) doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-29-37.
10. Kirillov A.Yu., Yavorovskiy A.G., Vyzhigina M.A. et al. Respiratory tactics during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 40-47. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47.
11. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasivny monitoring gemodinamiki*. [Invasive monitoring of hemodynamics]. Arkhangel'sk, Pravda Severa Publ., 2015, pp. 10-391.

12. Лещенко И. В. Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 602–612. doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-5-602-612.
13. Сергеев Е. А., Гельцер Б. И., Саид Шох С. М. Х. и др. Оценка индикаторов легочной волемии и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – Т. 80. – С. 8–17. doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-8-17.
14. Сергеев Е. А., Шмелев М. И., Гельцер Б. И. и др. Ультраструктурные характеристики эритроцитов и их взаимосвязь с транспортом кислорода у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – Т. 81. – С. 70–77. doi.org/10.36604/1998-5029-2021-81-70-77.
15. Фесенко О. В. Возможности современных меш-небулайзеров // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 11. – С. 52–54. doi.org/10.26442/20751753.2018.11.000008.
16. Ярошецкий А. И., Грицан А. И., Авдеев С. Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов») // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – С. 5–39. doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215.
17. Behalf of the GOLD Science Committee et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2021. – Vol. 203, № 1. – P. 24–36. doi.org/10.1164/rccm.202009-3533SO.
18. Bignami E. et al. Routine practice in mechanical ventilation in cardiac surgery in Italy // J. Thoracic Dis. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 1571. doi.org/10.21037/jtd.2019.03.04.
19. Mohamed H. S., Meguid M. M. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study // Saudi J. Anaesth. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 9–14. doi.org/10.4103/1658-354X.197369.
12. Leschenko I.V. Possibilities and limitations of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonologiya, 2018, vol. 28, no. 5, pp. 602-612. (In Russ.) doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-5-602-612.
13. Sergeev E.A., Geltser B.I., Said Shokh S.M.Kh. et al. Assessment of indicators of pulmonary volemia and systemic inflammatory response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting. Byulleten Fiziologii I Patologii Dykhaniya, 2021, vol. 80, pp. 8-17. (In Russ.) doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-8-17.
14. Sergeev E.A., Shmelev M.I., Geltser B.I. et al. Ultrastructural characteristics of erythrocytes and their relationship with oxygen transport in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting with artificial circulation. Byulleten Fiziologii I Patologii Dykhaniya, 2021, vol. 81, pp. 70-77. (In Russ.) doi.org/10.36604/1998-5029-2021-81-70-77.
15. Fesenko O.V. Opportunities of modern mesh nebulizers use. Consilium Medicum, 2018, vol. 20, no. 11, pp. 52-54. (In Russ.) doi.org/10.26442/20751753.2018.11.000008.
16. Yaroshetskiy A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). Anesteziologiya i Reanimatologiya, 2020, pp. 5-39. (In Russ.) doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215.
17. Behalf of the GOLD Science Committee et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2021, vol. 203, no. 1, pp. 24-36. doi.org/10.1164/rccm.202009-3533SO.
18. Bignami E. et al. Routine practice in mechanical ventilation in cardiac surgery in Italy. J. Thoracic Dis., 2019, vol. 11, no. 4, pp. 1571. doi.org/10.21037/jtd.2019.03.04.
19. Mohamed H.S., Meguid M.M. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study. Saudi J. Anaesth., 2017, vol. 11, no. 1, pp. 9-14. doi.org/10.4103/1658-354X.197369.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа медицины,
690920, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10.

Сергеев Евгений Александрович

ассистент департамента дополнительного
образования и ординатуры Школы медицины,
врач – анестезиолог-реаниматолог медицинского центра.
E-mail: sergeev.ea@dvfu.ru
ORCID:0000-0002-2176-7070

Гельцер Борис Израилевич

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, заместитель директора Школы
медицины ДВФУ по научной работе.
E-mail: gelser.bi@dvfu.ru
ORCID: 0000-0002-9250-557X

Котельников Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор департамента
клинической медицины Школы медицины.
E-mail: 671235@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5830-1322

Тарасов Алексей Евгеньевич

кандидат медицинских наук, доцент департамента
клинической медицины Школы медицины, врач –

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Far Eastern Federal University, Medicine School,
10, Russkaya St.,
Vladivostok, 690920.

Evgeniy A. Sergeev

Assistant in Department of Continuing Education and
Residency at the School of Medicine, Anesthesiologist and
Emergency Physician of Medical Center.
Email: sergeev.ea@dvfu.ru
ORCID:0000-0002-2176-7070

Boris I. Geltser

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member
of RAS, Deputy Director of School of Medicine for Research,
Far Eastern Federal University.
Email: gelser.bi@dvfu.ru
ORCID: 0000-0002-9250-557X

Vladimir N. Kotelnikov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Clinical Medicine
Department of School of Medicine.
Email: 671235@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5830-1322

Aleksey E. Tarasov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Clinical
Medicine Department of School of Medicine, Anesthesiologist

анестезиолог-реаниматолог медицинского центра.

E-mail: tarasov.ae@dvfu.ru

ORCID: 0000-0001-7116-0229

Величкин Вячеслав Юрьевич

ассистент департамента клинической медицины

Школы медицины, врач – анестезиолог-реаниматолог
медицинского центра.

E-mail: velichkin.viu@dvfu.ru

ORCID: 0000-0003-1583-0966

Силаев Андрей Анатольевич

кандидат медицинских наук, доцент департамента
клинической медицины Школы медицины, заведующий
отделением анестезиологии и реанимации медицинского
центра.

E-mail: silaev.aa@dvfu.ru

ORCID: 0000-0003-3701-4038

and Emergency Physician of Medical Center.

Email: tarasov.ae@dvfu.ru

ORCID: 0000-0001-7116-0229

Vyacheslav Yu. Velichkin

Assistant at Clinical Medicine Department of School
of Medicine, Anesthesiologist and Emergency Physician
of Medical Center.

Email: velichkin.viu@dvfu.ru

ORCID: 0000-0003-1583-0966

Andrey A. Silaev

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Clinical Medicine Department
of School of Medicine, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department Medical Center.

Email: silaev.aa@dvfu.ru

ORCID: 0000-0003-3701-4038



Влияние способа поддержания проходимости дыхательных путей при эндоскопических риносинусхирургических вмешательствах на кровоточивость в области операционного поля

В. Е. ПАВЛОВ¹, Ю. С. ПОЛУШИН¹, Л. В. КОЛОТИЛОВ², С. А. КАРПИЩЕНКО¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

²Университет Святого Иосифа, Колледж здоровья и смежных наук Святого Иосифа, Дар-эс-Салам, Танзания

РЕЗЮМЕ

Управление степенью интраоперационного кровотечения играет ведущую роль в улучшении видимости операционного поля и снижении риска осложнений при эндоскопических риносинусхирургических (ЭРСХ) вмешательствах.

Цель: провести сравнительную оценку выраженности интраоперационного кровотечения при разных способах поддержания проходимости дыхательных путей (с помощью ларингеальной маски и эндотрахеальной трубки) во время ЭРСХ-вмешательств.

Материалы и методы. Проспективное рандомизированное когортное одноцентровое исследование 160 случаев ЭРСХ-вмешательств в условиях общей анестезии. Интубация трахеи (ИТ) использована в 79 случаях (1-я группа), ларингеальная маска (ЛМ) – в 81 (2-я группа). Критерии оценки в группах включали интенсивность кровотечения по 6-балльной шкале средних категорий (Fromme – Boezaart Score) и показатели, характеризующие состояние кровообращения в ходе оперативного вмешательства (ЧСС, АД_{сис}, АД_{диаст}, САД, перфузионный индекс).

Результаты. Значимо меньшие показатели интенсивности кровотечения во всех точках исследования (на 10, 30 и 60-й мин операции) наблюдали во 2-й группе. Это было связано как с самим фактом использования ларингеальной маски, так и с более низкими значениями показателей ЧСС, АД_{сис}, АД_{диаст} и САД.

Вывод. Использование ларингеальной маски для поддержания проходимости дыхательных путей во время общей анестезии при ЭРСХ-вмешательствах способствует уменьшению локальной кровоточивости.

Ключевые слова: эндоскопическая риносинусхирургия, интраоперационное кровотечение, поддержание проходимости дыхательных путей, ларингеальная маска, интубация трахеи

Для цитирования: Павлов В. Е., Полушин Ю. С., Колотиллов Л. В., Карпищенко С. А. Влияние способа поддержания проходимости дыхательных путей при эндоскопических риносинусхирургических вмешательствах на кровоточивость в области операционного поля // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 32-39. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-32-39

The Effect of the Method of Airway Management During Endoscopic Sinus Surgery Procedures on the Intraoperative Bleeding

V. E. PAVLOV¹, YU. S. POLUSHIN¹, L. V. KOLOTILOV², S. A. KARPISHCHENKO¹

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

²St. Joseph's University, St. Joseph's College of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam, Tanzania

ABSTRACT

Management of the degree of intraoperative bleeding plays a leading role in improving visibility of the surgical field and reducing the risk of complications during endoscopic rhinosinussurgical procedures.

The objective: to conduct a comparative assessment of the severity of intraoperative bleeding with different methods of airway management (using a laryngeal mask and endotracheal tube) during endoscopic rhinosinussurgical procedures.

Subjects and Methods. A prospective randomized cohort single-center study of 160 cases of endoscopic rhinosinussurgical procedures under general anesthesia was conducted.

Tracheal intubation (TI) was used in 79 cases (Group 1), a laryngeal mask (LM) – in 81 (Group 2). The evaluation criteria in the groups included the bleeding intensity (BI) by 6-point scale of average categories (Fromme-Boezaart Score), indicators characterizing the state of blood circulation during surgery: HR, BP_{sys}, BP_{diast}, MAP, and perfusion index.

Results. Significantly lower BI values were observed in Group 2 at all time points of the study (at the 10th, 30th and 60th minute of surgery).

This was due both to using a laryngeal mask, and to lower HR, BP_{sys}, BP_{diast}, and MAP.

Conclusion. The use of a laryngeal mask for airway management during general anesthesia in endoscopic rhinosinussurgical procedures helps to reduce the intensity of surgical field bleeding.

Key words: rhinosurgery, endoscopic sinus surgery, intraoperative bleeding, airway management, laryngeal mask, tracheal intubation

For citations: Pavlov V. E., Polushin Yu. S., Kolotilov L. V., Karpishchenko S. A. The effect of the method of airway management during endoscopic sinus surgery procedures on the intraoperative bleeding. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 32-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-32-39

Для корреспонденции:

Павлов Владимир Евгеньевич
E-mail: pavlov-vladimir2007@yandex.ru

Correspondence:

Vladimir E. Pavlov
Email: pavlov-vladimir2007@yandex.ru

Эндоскопическая риносинусхирургия (ЭРСХ) считается одним из основных методов лечения патологии полости носа и придаточных пазух. Со-

временное эндоскопическое оборудование значительно расширяет возможности хирургического вмешательства, снижает риск осложнений [1, 4, 15].

За последние 20–30 лет число выполняемых таким способом операций существенно выросло, но при этом стали появляться и сообщения о серьезных осложнениях риносинусхирургии, таких как повреждение зрительного нерва, глазодвигательных мышц, твердой мозговой оболочки, развитие менингита с последующими летальными исходами [7, 14, 16].

Часто эти осложнения связаны с плохой видимостью в ограниченном пространстве полости носа и околоносовых пазух, причем главным образом из-за усиленной кровотоочивости тканей [6, 7, 9]. Отсюда управление степенью интраоперационного кровотечения (ИК) превращается в важный элемент командных действий для снижения риска осложнений и улучшения результатов таких операций.

Одной из причин усиления кровотоочивости является повышение гидростатического давления в капиллярах слизистой, которое меняется даже при незначительных сдвигах системного артериального давления. Обзор современных анестезиологических возможностей контроля ИК при подобных вмешательствах показал, что имеется определенная зависимость выраженности гипертензивной реакции от способа поддержания проходимости дыхательных путей [5] и что использование ларингеальной маски (ЛМ) вместо интубации трахеи (ИТ) сопровождается меньшими интраоперационными гемодинамическими сдвигами [2, 5–7]. Соответственно, можно предполагать, что это благоприятно сказывается и на кровотоочивости в ходе операции.

Цель исследования: провести сравнительную оценку выраженности ИК при разных способах поддержания проходимости дыхательных путей (с помощью ЛМ и эндотрахеальной трубки) во время ЭРСХ-вмешательств.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное когортное исследование включено 160 больных, которым под общей анестезией с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) выполнили ЭРСХ-вмешательства в оториноларингологической клинике НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в период с сентября 2019 г. по октябрь 2021 г. Показания для операции – наличие хронической патологии придаточных пазух носа (гайморит, этмоидит, фронтит, сфеноидит или их сочетание с наличием или отсутствием полипозных изменений). В 87 случаях ЭРСХ-вмешательства сочетались с эндоскопической эндоназальной коррекцией перегородки полости носа.

Критерии не включения в исследование: морбидное ожирение III степени (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40), выраженная патология легких (бронхиальная астма тяжелой степени, неконтролируемая, лечение по ступени 4–5; хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени), ишемическая болезнь сердца с признаками стенокардии, гипертоническая болезнь III стадии с неконтролируемой

артериальной гипертензией, выраженная патология почек и печени, патология свертывающей системы крови, высокий риск трудной ИТ.

В зависимости от способа обеспечения проходимости дыхательных путей больных разделили на 2 группы: с применением ИТ (№ 1/ИТ, $n = 79$) и с установкой ЛМ (№ 2/ЛМ, $n = 81$). Решение об использовании ИТ или ЛМ принимали случайным образом, поскольку оба метода при таких вмешательствах в нашем Центре анестезиологии и реаниматологии используются рутинно уже в течение многих лет.

Анестезию проводили всем однотипную по годам отработанной методике. Премедикация в операционной: фентанил 0,002–0,003 мг/кг и атропин 0,005 мг/кг внутривенно. Индукцию анестезии осуществляли пропофолом 1,0–2,5 мг/кг внутривенно. Миорелаксация в группе № 1 (ИТ): рокурония бромид 0,3–0,6 мг/кг, сукцинилхолин 1,0–1,5 мг/кг. После наступления тотальной миоплегии выполняли ИТ. Во 2-й группе (ЛМ) устанавливали надгортанный воздуховод LMA classic № 4–5, миорелаксанты вводили по потребности. Герметичность дыхательных путей оценивали по показателю объема утечки дыхательной смеси, пиковому давлению на вдохе и дыхательному объему, измеряемому во время выдоха. При утечке дыхательной смеси из контура наркозно-дыхательного аппарата более 200 мл/мин выполняли контроль положения ЛМ и давления в манжете. Отсутствие утечки из контура позволяло считать, что ЛМ установлена правильно и риски аспирации содержимого ротоглотки незначительны. ИВЛ осуществляли в режиме контроля объема с автоматической регулировкой потока. Для поддержания анестезии использовали десфлуран 6–12 об. % до достижения минимальной альвеолярной концентрации (МАК) 0,8–1,2. В ходе общей анестезии допускали снижение среднего артериального давления (САД) не более чем на 30% от исходного, но не ниже 60 мм рт. ст. Целевое САД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) < 90 уд/мин поддерживали коррекцией уровня МАК, внутривенным введением фентанила и метопролола. Перед началом операции всем больным осуществляли инфильтрационную анестезию полости носа 1–2%-ным раствором артикаина в объеме 5–10 мл. Все оперативные вмешательства выполнял один и тот же хирург; на 10, 30 и 60-й мин операции он оценивал интенсивность ИК по 6-балльной шкале (Fromme-Boezaart Score) (табл. 1) [8].

Одновременно с оценкой видимости операционного поля фиксировали значения ЧСС (уд/мин), систолического ($АД_{\text{сист}}$), диастолического ($АД_{\text{диаст}}$) и среднего неинвазивного артериального давления в мм рт. ст., перфузионный индекс (ПИ, %), МАК анестетика и концентрацию углекислого газа на выдохе ($PetCO_2$, мм рт. ст.). Также отмечали длительность операции, анестезии, время послеоперационного пробуждения (восстановления сознания), дозы введенных интраоперационно препаратов.

Таблица 1. Оценка ИК в баллах (Fromme – Boezaart Score)**Table 1. Assessment of intraoperative bleeding (Fromme – Boezaart Score)**

Выраженность кровотечения и визуализация операционного поля	Баллы
Нет кровотечения	0
Небольшое кровотечение, не требуется применение аспиратора	1
Небольшое кровотечение, редко требуется применение аспиратора, хорошая визуализация операционного поля	2
Небольшое кровотечение, требуется частое применение аспиратора. Визуализация операционного поля нарушается через несколько секунд	3
Умеренное кровотечение, требуется частое применение аспиратора. Визуализация операционного поля нарушается сразу после удаления аспиратора	4
Тяжелое кровотечение, требуется постоянное применение аспиратора. Визуализация операционного поля невозможна, аспирация неэффективна. Выполнение операции невозможно	5

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Показатели ЧСС, АД_{сис}, АД_{диаст}, САД, ПИ, МАК, ИК вносили в таблицу применительно к 10, 30 и 60-й мин операции (точки исследования). Главный целевой оцениваемый критерий – ИК по шкале Fromme – Boezaart Score. При ИК ≤ 1 балла считали, что кровотечение незначимое, кровоточивость тканей – невыраженная.

Для удобства оценки влияния гемодинамических факторов на ИК были сформированы бинарные показатели путем перевода количественных значений в категориальные «да» или «нет». При этом факт использования ЛМ и значения ЧСС ≤ 60 уд/мин, АД_{сис} ≤ 100 мм рт. ст., САД ≤ 65 мм рт. ст., ПИ ≤ 10% закодировали как «да» (1), а превышающие их, так же как и факт ИТ, как «нет» (0). Применен многофакторный анализ, выполненный с помощью метода бинарной логистической регрессии. Количественные величины представлены средними значениями и стандартным отклонением. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Категориальные данные описывались с указанием

абсолютных значений и процентных долей, сравнение выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Статистическая значимость определялась по уровню $p < 0,05$, доверительные интервалы – 95%.

Результаты

Исследуемые группы по возрасту, возрастной категории по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), индексу ИМТ, характеру сопутствующей патологии оказались идентичными (U-критерий Манна – Уитни, табл. 2). В 1-й группе средний возраст больных составил 50; 28,5–61,5 года (Me; Q₁–Q₃) (Me – медиана, Q₁–Q₃ – нижний и верхний квартиль), во 2-й (ЛМ) – 44; 30–61 год ($p = 0,408$). ИМТ в 1-й группе – 24,77; 23,39–26,75 кг/м², во 2-й – 24,57; 22,86–26,67 кг/м² ($p = 0,374$). Во 2-й группе было несколько больше женщин (71,6%), в 1-й группе число женщин и мужчин оказалось примерно одинаковым (48,1 и 51,9%).

Таблица 2. Антропометрические показатели и характер сопутствующей патологии у включенных в исследование пациентов**Table 2. Anthropometric parameters and the nature of comorbidities in the patients included in the study**

Показатели	Характеристика	Число больных, n (%)	
		1 (ИТ)	2 (ЛМ)
Возрастная группа ВОЗ	Молодой	31 (39,2)	40 (49,4)
	Средний	19 (24,1)	17 (21,0)
	Пожилой	29 (36,7)	21 (25,9)
	Старческий	0 (0,0)	3 (3,7)
Индекс массы тела	Избыточная масса	29 (76,3)	27 (77,1)
	Ожирение 1-й степени	7 (18,4)	5 (14,3)
	Ожирение 2-й степени	2 (5,3)	3 (8,6)
Бронхиальная астма	Отсутствует	67 (84,8)	65 (80,2)
	Имеется	12 (15,2)	16 (19,8)
Аллергия	Отсутствует	61 (77,2)	69 (85,2)
	Имеется	18 (22,8)	12 (14,8)
Сахарный диабет	Отсутствует	72 (91,1)	71 (87,7)
	Имеется	7 (8,9)	10 (12,3)

Тяжелая бронхиальная астма служила основанием не включать больных в исследование. Однако при патологии полости носа она является достаточно частым сопутствующим заболеванием, особенно при полипозе, как и аллергия в качестве компонента «аспириновой триады». В обеих исследовательских группах ее нетяжелые формы, аллергия, так же как и сахарный диабет, при котором снижается эластичность мелких сосудов, встречались с одинаковой частотой ($p > 0,05$). С одинаковой частотой в обеих группах проводили и коррекцию носовой перегородки (в 1-й группе в 42, во 2-й группе в 45 случаях).

Если продолжительность операций в обеих группах была одинаковой (табл. 3), то различия во времени пробуждения и в суммарных дозах интраоперационно введенных препаратов (фентанила, рокурония бромид и метопролола) были отчетливыми – при использовании ЛМ эти показатели оказались значительно меньше.

В 1-й группе показатели МАК, обеспечивавшие необходимый уровень анестезии, были выше, чем в группе с применением ЛМ. Причем если при наличии интубационной трубки в трахее МАК в динамике практически не меняли, то в группе с ЛМ после начала операции значения МАК даже несколько уменьшали, учитывая стабильные показатели гемодинамики, ПИ и хорошую визуализацию зоны операции (табл. 4).

Абсолютные значения ЧСС, АД_{сис}, АД_{диаст}, САД при использовании ЛМ на всех этапах наблюде-

ния были значительно меньше, чем в случае наличия интубационной трубки. Показатели ПИ не имели значимых различий (табл. 5).

Интенсивность ИК по шкале Fromme – Boezaart Score на всех точках исследования была значительно меньше во 2-й группе (табл. 6).

Использование прогностической модели, в которой объектом прогноза явился факт невыраженной кровоточивости (НК) на конкретных этапах исследования (на 10, 30 и 60 мин), а аргументами гемодинамические показатели (ЧСС, АД_{сис}, САД, ПИ) показал следующее. При оценке отношения шансов НК с 95%-ным доверительным интервалом на 10-й мин операции значимую ($p < 0,05$) роль играли ЧСС ≤ 60 уд/мин, АД_{сис} ≤ 100 мм рт. ст. и факт применения ЛМ. Вероятность НК в группе ЛМ по сравнению с группой ИТ была выше в 14,4 (4,3–47,9) раза, тогда как различия во влиянии других показателей были менее заметны: для ЧСС ≤ 60 уд/мин она была выше всего в 4,1 (1,4–11,8) раза, а АД_{сис} ≤ 100 мм рт. ст. – в 4,2 (1,3–13,9) раза. На 30-й мин операции факт НК тоже зависел от наличия ЛМ и ЧСС ≤ 60 уд/мин. При оценке отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом вероятность НК во 2-й группе (ЛМ) была в 5,7 (2,3–14,4) раза выше, чем в 1-й (ИТ), а при ЧСС ≤ 60 уд/мин – в 8,4 (3,1–23,4) раза. На 60-й мин операции вероятность НК во 2-й группе по сравнению с 1-й была выше в 24,6 раза. Значимой также оказалась роль САД и ПИ (рис.).

Таблица 3. Показатели длительности оперативного вмешательства, послеоперационного пробуждения, суммарных доз введенных препаратов

Table 3. Parameters of the surgery duration, postoperative recovery, and total doses of drugs administered

Показатели	Me (Q ₁ –Q ₃) в исследуемых группах		p*
	1 (ИТ)	2 (ЛМ)	
Длительность операции, мин	69 (63–75)	67 (6–74)	0,123
Длительность пробуждения, мин	13 (12–14)	10 (9–11)	< 0,001
Рокурония бромид, мг	50 (50–60)	30 (20–30)	< 0,001
Фентанил, мкг	400 (400–500)	300 (300–400)	< 0,001
Метопролол, мг	4 (3–6)	1 (0–2)	< 0,001

Примечание: здесь и в табл. 5, 6 * – различия между группами по U-критерию Манна – Уитни. Me – медиана, Q₁–Q₃ – нижний и верхний квартиль

Таблица 4. Показатели МАК десфлурана в группах сравнения на 10, 30 и 60-й мин операции

Table 4. Desflurane MAC values in the comparison groups at the 10th, 30th and 60th minute of surgery

Показатели	Группы сравнения	Me (Q ₁ –Q ₃) в точках исследования			p**
		10 мин	30 мин	60 мин	
МАК десфлурана	1(ИТ)	1,2 (1,1–1,2)	1,2 (1,1–1,2)	1,2 (1,1–1,2)	0,776
	2(ЛМ)	1 (0,9–1,1)	1 (0,9–1,0)	0,9 (0,9–1,0)	$p_{10-30} = 0,044$ $p_{10-60} < 0,001$
	p*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Примечание: * – достоверность различий по U-критерию Манна – Уитни, ** – достоверность различий по критерию Фридмана, Me – медиана, Q₁–Q₃ – нижний и верхний квартиль

Таблица 5. Показатели ЧСС, АД_{сист.}, АД_{диаст.}, САД, ПИ в группах сравнения на 10, 30 и 60-й мин операции
Table 5. Parameters of heart rate, BP_{syst.}, BP_{diast.}, MAP, and PI in the comparison groups at the 10th, 30th and 60th minute of surgery

Показатели	Группы сравнения	Me (Q ₁ –Q ₃) в точках исследования		
		10 мин	30 мин	60 мин
ЧСС (уд/мин)	1 (ИТ)	76 (70–83)	69 (63,5–77,0)	67 (64–73)
	2 (ЛМ)	59 (56–67)	57 (55–60)	59 (56–63)
	p*	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АД _{сист.} , мм рт. ст.	1 (ИТ)	126 (121,5–132,0)	124 (113,5–128,5)	124 (113,5–128,0)
	2 (ЛМ)	102 (96–107)	101 (96–107)	104 (99–114)
	p*	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АД _{диаст.} , мм рт. ст.	1 (ИТ)	72 (63,5–78,0)	72 (66,0–80,5)	65 (53,5–78,0)
	2 (ЛМ)	58 (49–64)	59 (54–66)	59 (52–63)
	p*	< 0,001	< 0,001	< 0,002
САД, мм рт. ст.	1 (ИТ)	89,33 (84,33–95,17)	88,67 (81,67–97,00)	83,67 (75,67–94,33)
	2 (ЛМ)	72,67 (66–78)	73,67 (69,00–78,67)	74,33 (69,33–79,33)
	p*	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ПИ, %	1 (ИТ)	7,6 (6,15–9,0)	8,2 (6,85–9,9)	8 (6,8–10,9)
	2 (ЛМ)	7,9 (6,5–9,8)	8,3 (6,6–11,0)	7,9 (6,3–10,5)
	p*	0,282	0,768	0,411

Таблица 6. Интенсивность кровотечения (баллы) в группах сравнения на 10, 30 и 60-й мин операции
Table 6. Bleeding intensity (score) in the comparison groups at the 10th, 30th and 60th minute of surgery

Группы сравнения	Me (Q ₁ –Q ₃) в точках исследования		
	10 мин	30 мин	60 мин
1 (ИТ)	3 (2–4)	2 (2–3)	2 (2–2)
2 (ЛМ)	1 (1–2)	1 (1–1)	1 (1–1)
p*	< 0,001	< 0,001	< 0,001

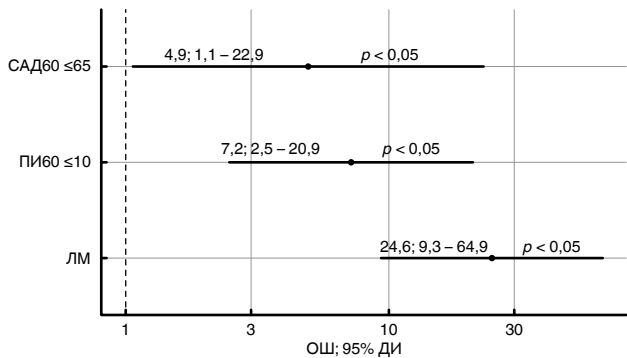


Рис. Оценка отношения шансов с 95%-ным ДИ для изучаемых факторов, определяющих незначимость кровотечения на 60-й мин операции (ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал)
Fig. Odds ratio assessment with 95% CI for the studied factors that determine the insignificance of bleeding at the 60th minute of surgery (OR – odds ratio, 95% CI – 95% confidence interval)

Обсуждение

Кровоточивость тканей является крайне важным фактором, определяющим удовлетворительные условия выполнения ЭРСХ-операций. Выполнить

такие вмешательства совсем без кровотечения не представляется возможным, но чем оно менее выражено, тем лучшие условия имеются у хирургов для выполнения операций. Подобные вмешательства не относятся к разряду высокотравматичных, при них не требуется большая глубина анестезии. Отсюда адренергические рефлекторные реакции на устройства, применяемые для обеспечения проходимости дыхательных путей, не исключаются. Наиболее часто с этой целью выполняют ИТ эндотрахеальной трубкой. Альтернативный вариант предусматривает использование ЛМ. Ее применяют реже, но она также достаточно надежно обеспечивает защиту голосовой щели и трахеобронхиального дерева от аспирации, причем считается, что ее установка и нахождение в дыхательных путях сопровождаются меньшими гемодинамическими сдвигами [2, 5–7, 18].
Мы стали использовать ЛМ при таких операциях с 2013 г., проведя в общей сложности более 4 500 анестезий. В результате пришли к убеждению, что такой вариант не только не уступает классическому подходу с ИТ, но даже способствует повышению управляемости анестезии и больше нравится хирургам, поскольку (субъективно) обеспечивает лучшую визуализацию операционного поля. В процессе данного исследования мы попытались вы-

яснить, насколько это впечатление подтверждается объективными данными, и если да, то почему. Для этого, кроме самого факта применения ЛМ, оценили значимость ряда показателей, характеризующих состояние кровообращения (ЧСС, АД_{сист}, АД_{диаст}, САД, ПИ) в ходе оперативного вмешательства. Проведенный анализ подтвердил факт меньшей кровоточивости во 2-й группе (ЛМ) на всех точках исследования (на 10, 30 и 60-й мин). При этом показатели ЧСС, АД_{сист}, АД_{диаст}, САД в этой группе также были более низкими, что, как мы полагаем, и обуславливало меньшее гидростатическое давление крови в капиллярах тканей, повреждаемых в ходе оперативного вмешательства, и обеспечивало меньшую кровоточивость.

Параллельно использование ЛМ привело к снижению потребления некоторых используемых во время анестезии препаратов. Это нашло отражение в значениях МАК, в суммарных дозах фентанила и миорелаксантов, а также в более быстром пробуждении пациентов. В контрольной группе (с ИТ) для подавления раздражающего воздействия эндотрахеальной трубки на структуры гортани и предотвращения развития рефлекторных вазопрессорных реакций с гипертензией во время анестезии приходилось прикладывать больше усилий для поддержания гемодинамической стабильности.

Результаты многофакторного анализа показали значимость использования ЛМ как фактора, связанного с незначительной кровоточивостью на всех избранных точках исследования. Полученные нами данные также подтвердили сообщения других авторов, что ЧСС ≤ 60 уд/мин и умеренная управляемая гипотензия улучшают условия видимости операционного поля при ЭРСХ [6, 10, 12, 19] и что интраоперационный контроль ЧСС позволяет влиять на интенсивность кровотечения. Существенную роль с этих позиций следует отводить и уровню артериального давления, значимое влияние которого на ИК проявилось на 10-й и 60-й мин операции. Это было не только замечено другими авторами ранее, но и легло в основу предложения прибегать при таких операциях к управляемой гипотензии. По мере накопления опыта, однако, выяснилось, что снижение САД даже менее 60 мм рт. ст. не всегда ведет к уменьшению интенсивности кровотечения, зато увеличивает риск развития ишемического поражения головного мозга [11, 12]. В связи с этим при принятии решения об использовании управляемой гипотонии рекомендовано учитывать противопоказания, которые включают цереброваскулярную

недостаточность, ИБС с признаками стенокардии, почечную и печеночную недостаточность, анемию [4, 12, 17]. Имеются сообщения о том, что углубление анестезии путем повышения МАК ингаляционного анестетика с целью снижения САД ниже 70 мм рт. ст. либо использование для этого нитратов, может, наоборот, увеличивать интенсивность кровотечения за счет вазодилатации и тахикардии [9].

Известно, что ПИ характеризует изменение перфузии периферических тканей, в том числе и в челюстно-лицевой области. В среднем у здоровых добровольцев он составляет $2,2 \pm 2,0$. По данным литературы, сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет) на него влияния не оказывают, а его повышение во время операции в первую очередь связано с развитием вазоплегии в результате действия ингаляционных анестетиков и наркотических анальгетиков [3, 13]. Контроль вазоплегии (соответственно, поддержание ПИ в нормальных пределах) является важным компонентом тактики по предотвращению излишней кровоточивости. Результаты нашего исследования это подтвердили, показав отчетливую связь между НК и ПИ $\leq 10\%$ на 60-й мин операции. В то же время отсутствие разницы в значениях ПИ в обеих группах при наличии значимых различий в дозировках использованных во время анестезии препаратов, в том числе ингаляционного анестетика, показало, что анестезия с ЛМ имеет некоторые преимущества перед эндотрахеальной методикой в плане предотвращения нежелательных гемодинамических реакций, способных привести к усилению интенсивности кровотечения.

Заключение

Таким образом, наши данные подтвердили зависимость локальной кровоточивости от системных гемодинамических показателей (ЧСС, АД_{сист}, САД, ПИ). Кроме того, мы получили объективное подтверждение того, что замена интубационной трубки ЛМ при проведении анестезии в ЭРСХ облегчает контроль показателей, определяющих интенсивность кровотечения в операционной ране.

Вывод

Использование ЛМ для поддержания проходимости дыхательных путей во время анестезии при ЭРСХ-вмешательствах способствует уменьшению интенсивности локальной кровоточивости.

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

- Карпищенко С. А., Александров А. Н., Болознева Е. В. и др. Тактика эндоскопического эндоназального лечения при патологии фронтального синуса // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 96–100.
- Колотилов Л. В., Филимонов С. В., Павлов В. Е. и др. Местная и общая анестезия в оториноларингологии. – СПб.: Диалог, 2017. – С. 52–53.
- Курсов С. В. Перфузионный индекс в практике анестезиологии и интенсивной терапии (Обзор литературы) // *Медицина неотложных состояний*. – 2015. – № 7 (70). – С. 20–25.
- Павлов В. Е., Карпищенко С. А. Внутривенное применение лидокаина в составе общей комбинированной анестезии в ринохирургии // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 1–8.
- Павлов В. Е., Полушин Ю. С., Колотилов Л. В. Анестезиологические возможности контроля интраоперационного кровотечения при эндоскопических риносинусхирургических вмешательствах // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 75–81. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-75-81.
- Amoroch M.C., Fat I. Anesthetic Techniques in Endoscopic Sinus and Skull Base Surgery // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 49, № 3. – P. 531–547. doi: 10.1016/j.otc.2016.03.004.
- Atef A., Fawaz A. Comparison of laryngeal mask with endotracheal tube for anesthesia in endoscopic sinus surgery // *Am. J. Rhinol.* – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 653–657. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3247.
- Boezaart A. P., van der Merwe J., Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery // *Can. J. Anaesth.* – 1995. – Vol. 42, № 5 (Pt. 1). – P. 373–376. doi: 10.1007/BF03015479.
- Di Mauro R., Lucci F., Martino F. et al. The role of intraoperative stroke volume variation on bleeding during functional endoscopic sinus surgery // *Minerva Anestesiologica*. – 2018. – Vol. 84, № 11. – P. 1246–1253. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12401-1.
- Drozdowski A., Sieńkiewicz A., Siemiatkowski A. Współczesne poglądy na temat ograniczania krwawienia w polu operacyjnym w endoskopowej chirurgii zatok przynosowych [Reduction of intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery] // *Anestezjol. Intens. Ter.* – 2011. – Vol. 43, № 1. – P. 45–50.
- Ha T.N., van Renen R. G., Ludbrook G. L. et al. The effect of blood pressure and cardiac output on the quality of the surgical field and middle cerebral artery blood flow during endoscopic sinus surgery // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2016. – Vol. 6, № 7. – P. 701–709. doi: 10.1002/alr.21728.
- Kleinschmidt S. Hat die kontrollierte Hypotension einen Stellenwert im Rahmen fremdblutsparender Verfahren? // *Anaesthesist*. – 2001. – Vol. 50. – P. S39–S42. doi:10.1007/s001010170009.
- Lima A. P., Beelen P., Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 1210–1213. doi: 10.1097/00003246-200206000-00006.
- Seredyka-Burduk M., Burduk P. K., Wierchowska M. et al. Ophthalmic complications of endoscopic sinus surgery // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2017. – Vol. 83, № 3. – P. 318–323. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.04.006.
- Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery – concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1986. – Vol. 94, № 2. – P. 143–147. doi: 10.1177/019459988609400202.
- Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery – concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1986. – Vol. 94, № 2. – P. 147–156. doi: 10.1177/019459988609400203.
- Thongrong C., Kasemsiri P., Carrau R. L. et al. Control of bleeding in endoscopic skull base surgery: current concepts to improve hemostasis // *ISRN Surg.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 191543. doi: 10.1155/2013/191543.
- Wilson I. G., Fell D., Robinson S. L. et al. Cardiovascular responses to insertion of the laryngeal mask // *Anaesthesia*. – 1992. – Vol. 47, № 4. – P. 300–302. doi: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb02168.x.
- Wormald P. J., van Renen G., Perks J. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery // *Am. J. Rhinol.* – 2005. – Vol. 19, № 5. – P. 514–520.
- Karpishchenko S.A., Aleksandrov A.N., Bolozneva E.V. et al. Tactics of endoscopic endonasal treatment in frontal sinus pathology. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*, 2018, vol. 24, no. 3, pp. 96–100. (In Russ.)
- Kolotilov L.V., Filimonov S.V., Pavlov V.E. et al. *Mestnaya i obshchaya anesteziya v otorinolaringologii*. [Local and general anesthesia in otorhinolaryngology]. St. Petersburg, Dialog Publ., 2017, pp. 52–53.
- Kursov S.V. Perfusion index in anesthesiology and intensive therapy practice (literature review). *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*, 2015, no. 7 (70), pp. 20–25. (In Russ.)
- Pavlov V.E., Karpishchenko S.A. Intravenous use of lidocaine as part of general combined anesthesia in rhinosurgery. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*, 2018, vol. 24, no. 3, pp. 1–8. (In Russ.)
- Pavlov V.E., Polushin Yu.S., Kolotilov L.V. Anesthetic possibilities for controlling intraoperative bleeding during endoscopic rhinosinus surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 75–81. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-75-81.
- Amoroch M.C., Fat I. Anesthetic Techniques in Endoscopic Sinus and Skull Base Surgery. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 2016, vol. 49, no. 3, pp. 531–547. doi: 10.1016/j.otc.2016.03.004.
- Atef A., Fawaz A. Comparison of laryngeal mask with endotracheal tube for anesthesia in endoscopic sinus surgery. *Am. J. Rhinol.*, 2008, vol. 22, no. 6, pp. 653–657. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3247.
- Boezaart A.P., van der Merwe J., Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can. J. Anaesth.*, 1995, vol. 42, no. 5, pt. 1, pp. 373–376. doi: 10.1007/BF03015479.
- Di Mauro R., Lucci F., Martino F. et al. The role of intraoperative stroke volume variation on bleeding during functional endoscopic sinus surgery. *Minerva Anestesiologica*, 2018, vol. 84, no. 11, pp. 1246–1253. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12401-1.
- Drozdowski A., Sieńkiewicz A., Siemiatkowski A. *Współczesne poglądy na temat ograniczania krwawienia w polu operacyjnym w endoskopowej chirurgii zatok przynosowych* [Reduction of intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery]. *Anestezjol. Intens. Ter.*, 2011, vol. 43, no. 1, pp. 45–50.
- Ha T.N., van Renen R.G., Ludbrook G.L. et al. The effect of blood pressure and cardiac output on the quality of the surgical field and middle cerebral artery blood flow during endoscopic sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2016, vol. 6, no. 7, pp. 701–709. doi: 10.1002/alr.21728.
- Kleinschmidt S. Hat die kontrollierte Hypotension einen Stellenwert im Rahmen fremdblutsparender Verfahren? *Anaesthesist*, 2001, vol. 50, pp. S39–S42. doi:10.1007/s001010170009.
- Lima A.P., Beelen P., Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit. Care Med.*, 2002, vol. 30, no. 6, pp. 1210–1213. doi: 10.1097/00003246-200206000-00006.
- Seredyka-Burduk M., Burduk P.K., Wierchowska M. et al. Ophthalmic complications of endoscopic sinus surgery. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2017, vol. 83, no. 3, pp. 318–323. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.04.006.
- Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery – concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1986, vol. 94, no. 2, pp. 143–147. doi: 10.1177/019459988609400202.
- Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery – concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1986, vol. 94, no. 2, pp. 147–156. doi: 10.1177/019459988609400203.
- Thongrong C., Kasemsiri P., Carrau R.L. et al. Control of bleeding in endoscopic skull base surgery: current concepts to improve hemostasis. *ISRN Surg.*, 2013, vol. 2013, pp. 191543. doi: 10.1155/2013/191543.
- Wilson I.G., Fell D., Robinson S.L. et al. Cardiovascular responses to insertion of the laryngeal mask. *Anaesthesia*, 1992, vol. 47, no. 4, pp. 300–302. doi: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb02168.x.
- Wormald P.J., van Renen G., Perks J. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am. J. Rhinol.*, 2005, vol. 19, no. 5, pp. 514–520.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.*

Павлов Владимир Евгеньевич

*ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
Тел.: +7 (812) 338–70–19.
E-mail: pavlov-vladimir2007@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0351-511X>*

Полушин Юрий Сергеевич

*академик РАН, профессор, заведующий кафедрой
анестезиологии и реаниматологии, руководитель
Научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: polushin1@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>*

Карпищенко Сергей Анатольевич

*доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой оториноларингологии.
Тел.: +7 (812) 338–70–19.
E-mail: karpischenkos@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>*

Колотилов Леонид Вадимович

*Университет Святого Иосифа,
Колледж здоровья и смежных наук Святого Иосифа,
доктор медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии.
E-mail: leon956@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1231-8051>*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Vladimir E. Pavlov

*Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +7 (812) 338-70-19.
Email: pavlov-vladimir2007@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0351-511X>*

Yury S. Polushin

*Academician of RAS, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and
Intensive Care.
Email: polushin1@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>*

Sergey A. Karpishchenko

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Otorhinolaryngology Department.
Phone: +7 (812) 338-70-19.
Email: karpischenkos@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>*

Leonid V. Kolotilov

*St. Joseph's University,
St. Joseph's College of Health and Allied Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
E-mail: leon956@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1231-8051>*



Некоторые аспекты послеоперационного ведения пациенток с раком яичников после циторедуктивных операций с применением гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии

Д. Д. МОРИКОВ^{1,2,3}, В. И. ГОРБАЧЕВ¹, А. Г. ПАВЛОВ², В. В. ДВОРНИЧЕНКО^{2,3}, А. В. ШЕЛЕХОВ^{1,3}, Н. Д. МОРИКОВ⁴,
С. И. РАДОСТЕВ^{2,3}

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Иркутск, РФ

²Областной онкологический диспансер, г. Иркутск, РФ

³Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, РФ

⁴Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: проанализировать течение послеоперационного периода и количество возникших осложнений у пациенток с раком яичника при циторедуктивных операциях с гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией.

Материалы и методы. У 45 пациенток с раком яичника после выполнения циторедуктивной операции с гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией оценивали количество койко-дней, объем проводимой инфузионно-трансфузионной терапии, диуреза и энтерального кормления, уровень лейкоцитов, мочевины, креатинина и липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов.

Результаты. У всех пациенток выявлено развитие полиурии на фоне стабильных референтных показателей мочевины и креатинина. Данные изменения заставляют искать дополнительные маркеры острого почечного повреждения. Лейкопения на 7–10-е сут развивается в 15,9% случаев. Количество осложнений и летальных исходов не превышает значений, известных в мировой практике.

Заключение. Многокомпонентный и разносторонний подход послеоперационного ведения пациенток позволяет минимизировать количество осложнений и летальных исходов. Необходим поиск более чувствительного маркера острого почечного повреждения.

Ключевые слова: рак яичников, острое почечное повреждение, лейкопения, циторедуктивная хирургия, гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия, послеоперационный период

Для цитирования: Мориков Д. Д., Горбачев В. И., Павлов А. Г., Дворниченко В. В., Шелехов А. В., Мориков Н. Д., Радостев С. И. Некоторые аспекты послеоперационного ведения пациенток с раком яичников после циторедуктивных операций с применением гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 40-47. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-40-47

Some Aspects of Postoperative Management of Patients with Ovarian Cancer after Cytoreductive Surgery Using Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)

D. D. MORIKOV^{1,2,3}, V. I. GORBACHEV¹, A. G. PAVLOV², V. V. DVORNICHENKO^{2,3}, A. V. SHELEKHOV^{1,3}, N. D. MORIKOV⁴,
S. I. RADOSTEV^{2,3}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia

²Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

⁴S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective. Analysis of the course of the postoperative period and number of complications in patients with ovarian cancer during cytoreductive operations with hyperthermic intraoperative intra-abdominal chemotherapy.

Subjects and Methods. We assessed the number of bed-days, the volume of infusion-transfusion therapy, diuresis, the volume of enteral feeding, the level of leukocytes, urea, creatinine, and lipocalin associated with gel in 45 patients with ovarian cancer after cytoreductive surgery with hyperthermic intraoperative intra-abdominal chemotherapy.

Results. All patients developed polyuria while reference parameters of urea and creatinine were stable. Due to these changes, additional markers of acute renal damage were searched for. 15.9% of cases developed leukopenia on days 7–10. The number of complications and deaths does not exceed the world level.

Conclusion. A multicomponent and versatile approach to the postoperative management of patients allows minimizing the level of complications and deaths. A search for a more sensitive marker of acute kidney injury is needed.

Key words: ovarian cancer, acute kidney injury, leukopenia, cytoreductive surgery (CRS), hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), postoperative period

For citations: Morikov D. D., Gorbachev V. I., Pavlov A. G., Dvornichenko V. V., Shelekhov A. V., Morikov N. D., Radostev S. I. Some aspects of postoperative management of patients with ovarian cancer after cytoreductive surgery using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 40-47. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-40-47

Для корреспонденции:
Мориков Дмитрий Дмитриевич
E-mail: mdd71@mail.ru

Correspondence:
Dmitry D. Morikov
Email: mdd71@mail.ru

Ежегодно во всем мире рак яичников поражает 239 000 пациенток и вызывает 152 000 смертей. Он остается ведущей причиной смерти среди гинекологических онкологических заболеваний в большинстве развитых стран [12, 19]. В 2020 г. рак яичника в 3-й стадии выявлялся на территории нашей страны в 38,8% случаев, в 4-й стадии – в 20,6%. Летальность в первый год после установления диагноза составляет 19,4% [7].

До недавнего времени стандартом оперативного вмешательства считался объем, заключающийся в экстирпации матки с придатками и оментэктомии, после которого у большинства пациенток возникали рецидивы заболевания в течение 2–6 мес. [9]. Стандартный современный подход – циторедуктивная хирургия и комбинированная химиотерапия платина/таксан. Частота ответа на терапию первой линии составляет около 80–90%, но у большинства пациенток возникает рецидив и развивается резистентность к химиотерапии, а 5-летняя выживаемость составляет < 35% [12, 18].

Ряд оперирующих онкологов считают перспективным дополнять циторедуктивную операцию проведением гипертермической химиоперфузии брюшной полости после выполнения циторедуктивной операции [12, 17, 21]. По их мнению, такое увеличение объема операции способно увеличивать продолжительность жизни до 33,9 мес. при выполнении циторедукции (ЦР) и до 78 мес. при дополнении операции гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией (ГИИХ) [11]. В то же время увеличение объема операции, обусловленное выполнением мультиорганных резекций органов и проведением ГИИХ, увеличивает кровопотерю, вызывает гипердинамический ответ организма, утяжеляя состояние пациенток этой группы. Процент послеоперационных осложнений и смертности возрастает и достигает 32–62 и 4,2% соответственно [12, 13, 17]. Из большого количества возможных осложнений (несостоятельность анастомоза, внутрибрюшное кровотечение и др.) у пациенток с выполненной ЦР с ГИИХ лидируют гематологическая токсичность и нефротоксичность. Оба этих осложнения обусловлены резорбцией в системный кровоток из брюшной полости препаратов платины при проведении ГИИХ. Гематологическая токсичность 3–4-й степени развивается в 8–31%, а нефротоксичность в 21,3–40,4% случаев [10, 18, 21]. Нефротоксичность в 2–4% приводит к хронической почечной недостаточности, требующей в 1–2% проведения программного гемодиализа [8, 10, 21]. При возникновении осложнений дальнейшее лечение онкологического процесса становится бесперспективным. Именно поэтому целями проводимой послеоперационной интенсивной терапии является профилактика токсической миелодепрессии и нефротоксичности. Основным компонентом послеоперационного ведения таких пациенток является управление жидкостным балансом [15, 16, 18, 20]. По данным разных авторов,

объемы инфузируемой жидкости в операционной могут составлять 5–24 л, а в послеоперационном периоде более 6 л в сутки [2, 20]. Подобная инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) является более объемной в сравнении с привычными операциями [3, 6]. Но именно при условии поступления такого объема жидкости в совокупности с сохранением адекватного диуреза можно гарантировать сохранность органов от токсического воздействия химиопрепаратов и гипертермии. Рекомендации, вышедшие в 2020 г. в *European Journal of Surgical Oncology*, на наш взгляд, являются неполными и не имеют связи проводимых мероприятий с использованием конкретного химиопрепарата. В разделе рекомендаций по проведению ИТТ в послеоперационном периоде не приводятся конкретные объемы инфузируемых растворов, а лишь имеются рекомендации по набору веса пациентов, не превышающего 3,5 кг в течение 3 сут [15, 16]. На настоящий момент такие операции из-за своей высокой стоимости достаточно редко применяются на территории Российской Федерации. При проведении поиска по ключевым словам глубиной в десять лет авторам статьи не удалось найти отечественные публикации, освещающие вопросы послеоперационного ведения пациенток с раком яичников после выполнения ГИИХ. На настоящий момент онкологи всего мира продолжают выполнять клинические исследования, посвященные эффективности применения ГИИХ при раке яичника. К сожалению, эти исследования (идентификаторы [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01376752): CNIPOR NCT01376752, NCT01539785, NCT01767675, NCT01091636, NCT02124421) направлены на изучение только лишь онкологических аспектов эффективности данного вида лечения [12]. Практически полное отсутствие информации по вопросу послеоперационного ведения данной группы пациенток, размытость при описании методологии в гайдлайнах, затрагивающих вопросы циторедуктивных операций с ГИИХ, и побудили нас поделиться собственным опытом по данному вопросу.

Цель: провести анализ течения послеоперационного периода и количества возникших осложнений у пациенток с запущенными формами рака яичника при выполнении циторедуктивных операций с использованием ГИИХ.

Материалы и методы

В данном описательном исследовании проведен анализ историй болезни и процедурных листов 45 пациенток, проходивших лечение в ГБУЗ «ООД» г. Иркутска, по поводу запущенных форм рака яичника с 2016 по 2020 г. Всем пациенткам выполняли циторедуктивные операции в различных объемах с последующим применением ГИИХ. Методика проведения процедуры заключалась в перфузии через брюшную полость жидкости, подогретой до температуры 40,5–42,5°C и содержащей в своем составе химиопрепарат цисплатин в дозе 75 мг/м². Вре-

мя рабочей процедуры составляло 90 мин. ГИИХ выполнялась закрытым способом на аппарате PerformerHT® (RAND, Medolla (MO), Italy).

Всем пациенткам проводили мультимодальную анестезию с использованием севофлурана (низкий поток), внутривенного введения фентанила и эпидуральной анальгезии ропивакаином на грудном уровне. Подробнее объемы операции, течение анестезии и методика проведения ГИИХ описаны нами в более ранних работах [4, 9].

При выборе анализируемых параметров в исследование были включены показатели гомеостаза, которые отражают наиболее часто развивающиеся осложнения: токсическую нефропатию и миелодепрессию. В данной работе анализировали количество койко-дней, проведенных в отделении реанимации и стационаре, объем проводимой ИТТ и диуреза, объем энтерального кормления. Из лабораторных данных анализировали уровень лейкоцитов, мочевины, креатинина. В последующем также исследовали в крови уровень липокалина, связанного с желатиной нейтрофилов (sNGAL). Данный маркер исследовали у 16 пациенток в течение 4 дней. Оценивали количество послеоперационных осложнений, обусловленных проведением ГИИХ. Осложнения разделены нами на нефротоксичные и миелотоксичные.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения полученных данных осуществляли с использованием тестов Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в непараметрическом режиме в виде Me (25%Q–75%Q), где Me – медиана, 25%Q – 25-процентный квартиль, 75%Q – 75-процентный квартиль. Значимость различий количественных показателей в связанных группах выполнена с применением непараметрического критерия Вилкоксона (p_w). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток в нашем исследовании составил 53 [46–62] года. Реанимационный койко-день был равен 5 [4–8] дням, стационарный – 23 [21–26] дням. На количество койко-дней, проведенных в стационаре, повлияло проведение стандартной диагностической лапароскопии с биопсией брюшины с целью подсчета индекса перитонеального канцероматоза.

Послеоперационное обезболивание пациенток проводили введением раствора ропивакаина в дозе 2 мг/мл со скоростью введения 10–14 мл/ч в эпидуральный катетер, установленный на уровне Th₇–Th₈.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений вводили низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) 40 мг подкожно вечером перед операцией и через 6 ч после операции. Препарат в послеоперационном периоде вводили в дозе 40 мг в сутки в течение 14 дней. Кроме того, для профи-

лактики тромбозов во время операции использовали эластичное компрессионное белье и устройство последовательной компрессии. Компрессионное белье применяли и в послеоперационном периоде до момента вертикализации пациентки.

Антибиотикотерапию пациенток проводили в течение 7–10 дней введением цефазолина в дозе 1 000 мг 3 раза в сутки и раствора метронидазола по 500 мг 3 раза в сутки. Системный воспалительный ответ отслеживали по уровню С-реактивного белка, прокальцитонина, лейкоцитов, палочко-ядерного сдвига и показателей термометрии тела. При увеличении показателей выше референтных значений проводили смену вводимых антибиотиков с учетом чувствительности флоры при выполнении бактериологических посевов, а также микробного пейзажа отделения реанимации. Бактериологические посевы брали из различных локусов (кровь, моча, дренажи, послеоперационная рана, промывные воды бронхов и другие) каждые 3 дня. Смена антибактериальных препаратов была проведена у 18 пациенток, что составило 40% от общего количества обследуемых.

Еще одной особенностью медикаментозного обеспечения послеоперационного периода хирургических вмешательств данного типа стала антиэметическая терапия. Тошноту и рвоту профилактировали введением ондансетрона в дозе 8 мг внутривенно в течение 3 сут после операции.

Тактика ИТТ в лечении пациенток преследовала несколько целей: детоксикацию, парентеральное питание, коррекцию водно-электролитных изменений, гипопротейнемию, гипоальбуминемию, коллоидно-осмотического давления и факторов свертываемости. При расчете необходимого объема ИТТ во внимание принимали энтеральное питание, диурез, температуру тела, количество отделяемого по дренажам и по энтеростоме (у стомированных пациенток). Основными принципами проведения ИТТ стало поддержание слабopоложительного центрального венозного давления (10–20 мм вод. ст.) и слабоотрицательного гидробаланса. Именно эти условия при наличии нормального коллоидно-осмотического давления, на наш взгляд, обеспечивают оптимальную перфузию органов. Гидробаланс в течение 6 сут наблюдения составил -634 (от 236 до -1 248) мл/сут. Таким образом, пациентки по истечении первых 6 сут не набирали, как рекомендуется в гайдлайнах [15, 16], а теряли 3 754 [2 965–5 138] мл.

Максимальный объем ИТТ был выполнен пациенткам на 3-и сут и достигал 4 295 [3 300–5 600] мл, что составило 69,3 [37,8–100,8] мл/кг в сутки. Объем ИТТ в последующем уменьшали по мере снижения диуреза и увеличения энтерального объема. Динамика основных ингредиентов жидкостного обмена представлена на рис. 1.

Обращаем ваше внимание на полиурию, которая возникала в послеоперационном периоде. Пик полиурии приходится на 3-и сут с медианой в 4 350 [3 100–6 450] мл. В динамике к 6-м сут происходит снижение объема диуреза на 27,6% и он

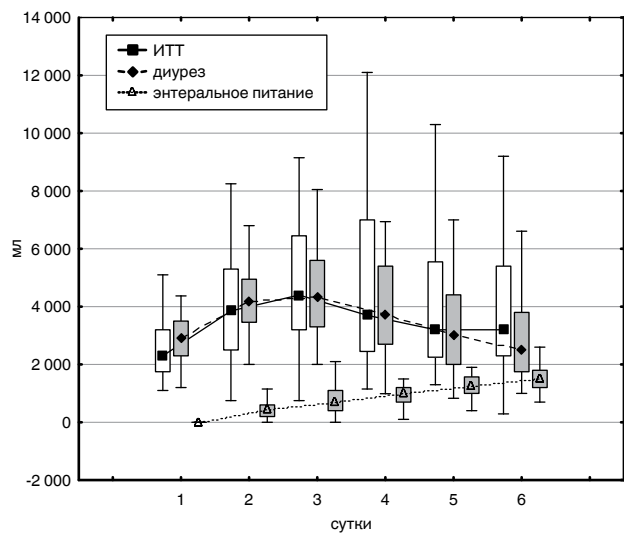


Рис. 1. Динамика основных ингредиентов жидкостного обмена
Fig. 1. Changes in the main components of fluid exchange

достигает 3 150 [2 300–4 700] мл. Следует отметить, что у 7 (15,5%) пациенток развилась полиурия от 7 до 9 л, у 3 (6,6%) – до 11,5 л, а у 1 (2,2%) – до 19 л мочи. В дальнейшем мы анализировали уровень мочевины и креатинина как возможные показатели острого почечного повреждения и катаболизма. Динамика уровня мочевины и креатинина представлена на рис. 2 и 3.

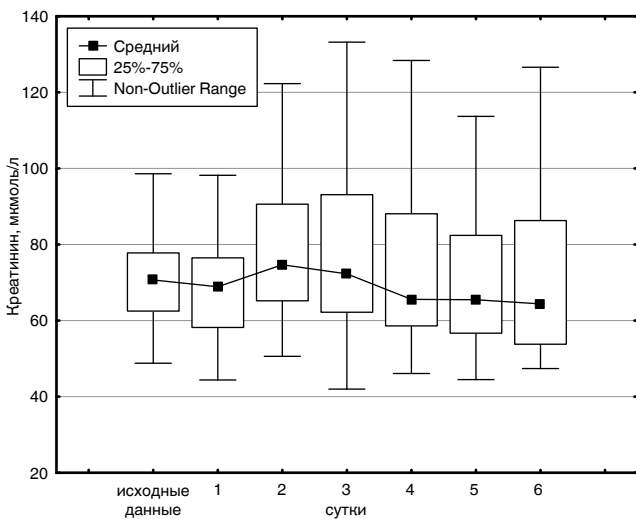


Рис. 2. Динамика уровня креатинина
Fig. 2. Changes in creatinine levels

Полученные данные свидетельствуют о стабильности показателей в течение всего срока нахождения пациентов в палате реанимации и интенсивной терапии. Исходный уровень креатинина составил 70,7 [62,5–77,8] мкмоль/л. В 1-е сут он был равен 68,9 [58,2–76,5] мкмоль/л, на 3-и сут – 72,3 [62,2–93,1] мкмоль/л и на 6-е сут – 64,4 [53,8–86,3] мкмоль/л. Похожим образом выглядела и динамика уровня мочевины. Исходный уровень мочевины был равен 4 [3,3–4,8] ммоль/л. В 1-е сут снижал-

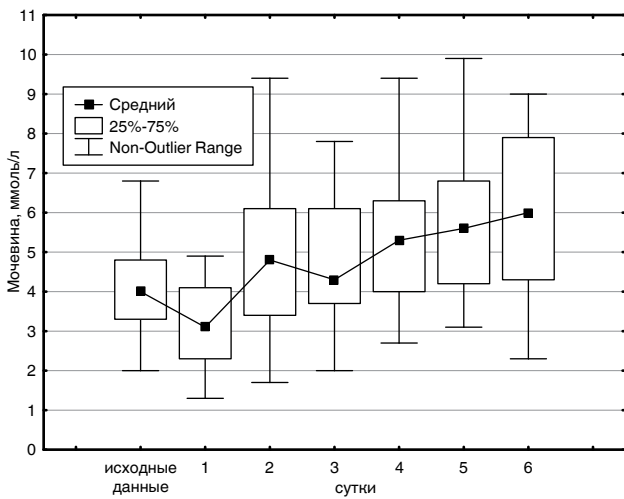


Рис. 3. Динамика уровня мочевины
Fig. 3. Changes in urea levels

ся до 3,1 [2,3–4,1] ммоль/л, на 3-и составил 4,3 [3,7–6,1] ммоль/л и на 6-е повышался до 6 [4,3–7,9] ммоль/л ($p < 0,005$). В нашем же исследовании на фоне полиурии уровни креатинина и мочевины находятся в пределах референтных значений. Следующим исследуемым маркером острого почечного повреждения стал уровень липокалина, связанного с желатиной нейтрофилов (sNGAL). Динамика уровня sNGAL представлена на рис. 4.

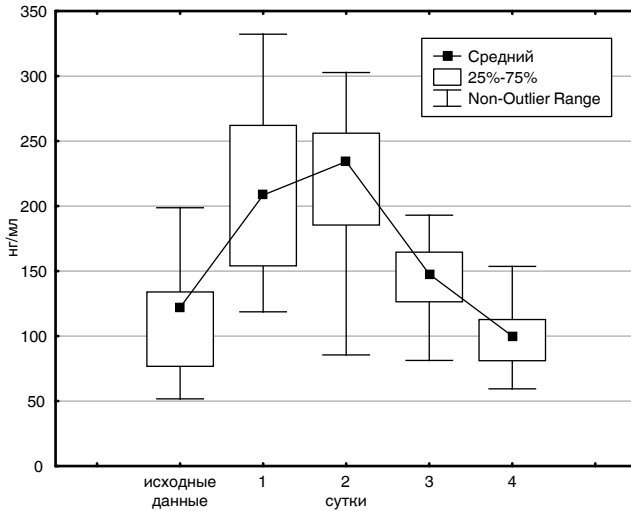


Рис. 4. Динамика уровня sNGAL
Fig. 4. Changes in sNGAL levels

Исходно уровень sNGAL находился на отметке 120 [68,6–131,7] нг/мл, что является вариантом нормы. Повышение его происходит в 1,8 раза на 1-е сут после операции и еще на 16% к 2-м сут. На 2-е сут его уровень составил 194 [138,9–253,0] нг/мл, а на 3-и сут – 235,9 [194,7–267,4] нг/мл. В дальнейшем к 4-м сут уровень sNGAL становится 97,8 (76,4–111,9) нг/мл, что в 2,4 раза меньше, чем показатели его на 2-е сут после операции ($p < 0,005$).

Вторым по встречаемости осложнением при проведении ЦР с ГИИХ является гематологическая

токсичность [8–31%] [10, 18, 21]. Поэтому еще одним исследуемым параметром стал уровень лейкоцитов в крови. Уровень лейкоцитов представлен на рис. 5.

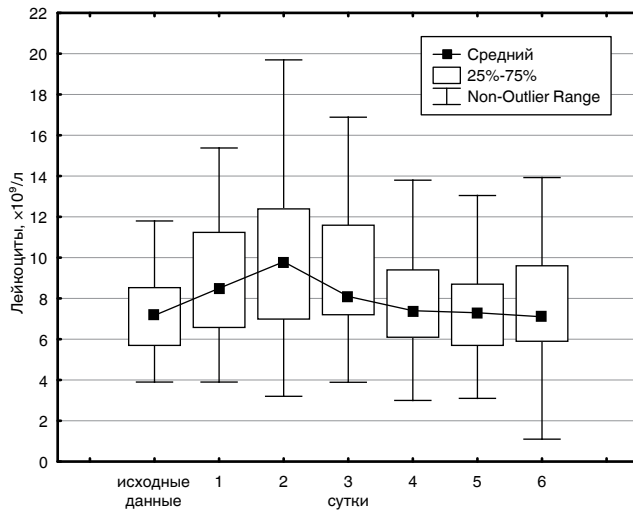


Рис. 5. Динамика уровня лейкоцитов

Fig. 5. Changes in the level of white blood cells

Предоперационный уровень лейкоцитов находился на уровне $7,19 [5,7–8,53] \times 10^9/\text{л}$. Динамика уровня лейкоцитов демонстрирует их увеличение до $8,1 [7,12–11,6]$, т. е. на 22,9% к 2-м сут наблюдения. В последующем происходит плавное снижение до $7,1 [5,8–9,6] \times 10^9/\text{л}$ на 6-е сут, то есть на 34,8%. Данные изменения являются характерными для пациентов, перенесших мультиорганные резекции. Хотелось бы отметить, что такая динамика возможна и при системном введении препаратов цисплатины. Согласно инструкции к этому препарату, ожидаемая лейкопения развивается только лишь на 7–10-е сут и достигает максимума к 18–23-м сут.

При анализе нефротоксичных осложнений мы выявили, что у 8 (17,7%) пациенток отмечалось незначительное одномоментное повышение уровня креатинина выше референтных значений. Незначительность и кратковременность повышения не позволили нам поставить диагноз острого почечного повреждения (ОПП). У 2 (4,4%) пациенток возникло ОПП. Диагноз ОПП был выставлен согласно рекомендациям KDIGO. У первой пациентки было отмечено повышение уровня сывороточного креатинина более чем в 1,5 раза от нормы. У второй пациентки, помимо повышения уровня креатинина, отмечалось снижение объема мочи за 6 ч до $0,45 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. ОПП у второй пациентки (2,2%) потребовало проведения сеанса интермитирующего гемодиализа.

При анализе явлений миелодепрессии отметили снижение уровня лейкоцитов 7 (15,9%) пациенток до уровня лейкопении 1–2-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения. Коррекцию проводили оригинальным методом экстракорпоральной фармакотерапии с эссенциальными фосфолипидами [1].

Среди 45 исследуемых пациенток был один летальный исход (2,2%). Смерть пациентки в послеоперационном периоде произошла на фоне развившейся тяжелой панцитопении, гипопроотеинемии и гипоальбуминемии, острого почечного повреждения. Послеоперационные изменения привели в свою очередь к несостоятельности межкишечных анастомозов, перитониту, абдоминальному сепсису. Смерть наступила через 27 сут после плановой операции.

Обсуждение

Отличительной чертой наших пациенток стала развившаяся в послеоперационном периоде полиурия. Данное явление, на наш взгляд, может быть обусловлено двумя причинами. Первая – проведение интраоперационной высокообъемной инфузионной терапии и, соответственно, компенсаторное повышение диуреза [6]. Некоторые сомнения в этой версии вызывает максимальное увеличение диуреза к 3-м сут, когда влияние интраоперационной ИТТ вряд ли имеет значение. Второй причиной может быть полиурическая стадия острого почечного повреждения после применения нефротоксичной цисплатины. Для подтверждения или опровержения этих факторов мы проанализировали уровень креатинина и мочевины, которые оставались стабильными. Относительная стабильность этих показателей, по нашему мнению, обусловлена форсированием жидкостного обмена на фоне полиурии и расширением объема ИТТ. Отсутствие динамики в уровнях мочевины и креатинина не позволяют нам подтвердить версию развития полиурии на фоне токсического ОПП. Трудность состоит в том, что имеющиеся классификации ОПП (KDIGO, RIFLE и AKIN) рассчитаны преимущественно на пациентов без онкологической патологии и основываются на изменениях уровня креатинина или снижения диуреза. Ряд авторов считают, что уровень креатинина не является корректным маркером в онкологии из-за снижения его выработки у кахексичных больных [14]. Именно поэтому следующим исследуемым маркером острого почечного повреждения стал уровень липокалина, связанного с желатинозой нейтрофилов (sNGAL). Уровень sNGAL продемонстрировал увеличение показателя к 3-м сут на 36,4% от верхней границы референтных значений.

Применение эффективной методики ГИИХ ограничено не только высокой стоимостью, но и большим числом осложнений [11, 12, 17]. Основными осложнениями, как уже говорилось, являются гематологическая токсичность и нефротоксичность [8, 10, 21]. Профилактика этих осложнений заключается в высокообъемной периоперационной ИТТ, которая в свою очередь может приводить к другим осложнениям (острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких) [2, 20]. Снижение объемов инфузионных сред, рекомендуемых для проведения данной методики многими авторами, могло бы стать

отправной точкой для обеспечения безопасности пациенток. Пациентки, лечение которых мы анализировали по данным историй болезни и процедурным листам, получили лечение в ГБУЗ «ООД» г. Иркутска в период с 2016 по 2020 г. Именно поэтому медицинский персонал при проведении лечения не мог ориентироваться на гайдлайны, опубликованные в 2020 г. [15, 16]. Тем не менее методика, представленная авторами, позволяет использовать более ограниченную тактику ИТТ в послеоперационном периоде. Дальнейшее снижение инфузионной нагрузки, на наш взгляд, возможно, но требует поиска более чувствительных маркеров ОПП, чем креатинин и объем суточного диуреза. Уменьшение инфузионной нагрузки и отсроченное увеличение уровня креатинина при повреждении почек могут приводить к росту гематологической токсичности и нефротоксичности. В литературе последних лет представлен ряд обсервационных проспективно выполненных работ, демонстрирующих, что использование биомаркеров более эффективно для диагностики острой дисфункции почек по сравнению с креатинином [5]. Именно поэтому, на наш взгляд, при проведении дальнейших, более масштабных исследований таким маркером может стать липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (sNGAL). В нашем исследовании именно он реагировал на изменение состояния пациенток. Но слишком малая выборка не дает нам сделать какие-либо весомые выводы. Также, на наш взгляд, перспективным является исследование липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов в моче (uNGAL), и цистатина С. Возникающая миелодепрессия в нашем исследовании была абсолютно контролируемой и не привела к летальным осложнениям. Применяемая нами антибиотикоте-

рапия и метод экстракорпоральной фармакотерапии позволили держать уровень лейкоцитов под контролем, что являлось профилактикой развития септических осложнений. Общее количество осложнений и летальность в нашем исследовании меньше, чем приводит зарубежная литература. Причинами развития послеоперационных осложнений у умершей пациентки стали недооцененная тяжесть состояния перед операцией, выполнение расширенной мультиорганной резекции (экстирпация матки с придатками, перитонеумэктомия, оментэктомия, резекция подвздошной, слепой кишки, резекция сигмовидной, прямой кишки), интраоперационная кровопотеря в объеме 4 л, завышение дозы химиопрепаратов для проведения ГИИХ.

Заключение

После проведения ЦР с ГИИХ возникает полиурия, которая достигает максимума к 3-м сут. Объем диуреза может превышать 19 л за сутки. Ведение пациентов по принципу поддержания слабopоложительного центрального венозного давления и слабopотрицательного гидробаланса позволяет уменьшить жидкостную нагрузку на фоне волемической стабильности.

Дальнейшее снижение объемов инфузируемых препаратов возможно, но это требует дополнительных исследований по поиску более специфичных маркеров ОПП у пациенток представленной группы.

Сроки возникновения лейкопении не отличаются от таковых при системном введении цитостатиков.

Многокомпонентный и разносторонний подход в послеоперационном ведении пациенток в нашем исследовании позволил минимизировать уровень осложнений и летальных исходов.

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. Горбачев В. И., Мориков Д. Д. Экстракорпоральная фармакокоррекция в лечении цитотоксической миелодепрессии. – Иркутск: ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. – илл. – 131с. ISBN978-5-89786-153-8.
2. Киреева Г. С., Сенчик К. Ю., Гафтон Г. И. и др. Химиоинфузионное лечение злокачественных опухолей / Под ред. А. М. Беляева, О. В. Леонтьева, М. В. Рогачева. – СПб.: СпецЛит, 2018. – 286 с. ISBN978-5-299-00912-5.
3. Киров М. Ю., Горобец Е. С., Бобовник С. В. и др. Принципы периоперационной инфузионной терапии взрослых пациентов // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 6. – С. 82-103. <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806182>.
4. Мориков Д. Д., Шелехов А. В., Горбачев В. И. и др. Анестезиологическое обеспечение циторедуктивных операций с применением гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии у больных раком яичника // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 5. – С. 24-30. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-5-24-30>.
5. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Молчан Н. С. и др. Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного крово-

REFERENCES

1. Gorbachev V.I., Morikov D.D. *Ekstrakorporalnaya farmakokorreksiya v lechenii tsitotoksicheskoy miyelodepressii*. [Extracorporeal pharmacological correction in the treatment of cytotoxic myelodepression]. Irkutsk, GBOU DPO IGMAPO Publ., 2012, 131 p. ISBN978-5-89786-153-8.
2. Kireeva G.S., Senchik K.Yu., Gafton G.I. et al. *Khimioinfuzionnoye lecheniye zlokachestvennykh opukholey*. [Chemoperfusion treatment of malignant tumors]. A.M. Belyaev, O.V. Leontiev, M.V. Rogachev, eds., St. Petersburg, SpetsLit. Publ., 2018. 286 p. ISBN978-5-299-00912-5.
3. Kirov M.Yu., Gorobets E.S., Bobovnik S.V. et al. Perioperative fluid therapy in adults. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2018, no. 6, pp. 82-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anesthesiology201806182>.
4. Morikov D.D., Shelekhov A.V., Gorbachev V.I. et al. Anesthesiological support of cytoreductive operations using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with ovarian cancer. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 5, pp. 24-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-5-24-30>.
5. Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S. et al. Acute kidney injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology*

- обращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 38-47. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47>.
6. Смешной И. А., Пасечник И. Н., Скобелев Е. И. и др. Оптимизация инфузионной терапии в плановой абдоминальной хирургии // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 4-15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-4-15>.
 7. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – илл. – 239 с. ISBN 978-5-85502-262-9.
 8. Харламов У. В., Важенин А. В., Привалов А. В. и др. Функциональное состояние почек при гипертермической интраперитонеальной химиотерапии у больных раком яичника // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 436-437.
 9. Шелехов А. В., Дворниченко В. В., Радостев С. И. и др. Опыт применения технологии циторедуктивной хирургии с методом интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии в лечении больных распространенным раком яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 58-63. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-58-63.
 10. Cata J. P., Zavala A. V., Van Meter A. et al. Identification of risk factors associated with postoperative acute kidney injury after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective study // Intern. J. Hypertherm. – 2018. – Vol. 34, № 5. – P. 538-544. doi: 10.1080/02656736.2017.1368096.
 11. Charo L. M., Jou J., Binder P. et al. Current status of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer in the United States // Gynecol Oncol. – 2020. – Vol. 159, № 3. – P. 681-686. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.09.022.
 12. Cortez A. J., Tudrej P., Kujawa, K. A. et al. Advances in ovarian cancer therapy // Cancer Chemother Pharmacol. – 2018. – Vol. 81. – P. 17-38. DOI:10.1007/s00280-017-3501-8.
 13. Foster J. M., Sleightholm R., Patel A. et al. Morbidity and mortality rates following cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compared with high-risk surgical oncology procedures // JAMA Netw Open. – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. e186847. Published online 2019 Jan 11. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6847.
 14. Gallieni M., Cosmai L., Porta C. Acute kidney injury in cancer patients // Contrib. Nephrol. – 2018. – Vol. 193. – P. 137-148. doi: 10.1159/000484970.
 15. Hübner M., Kusamura S., Villeneuve L. et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPeritoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) Society Recommendations – Part I: Preoperative and intraoperative management // Eur. J. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 46, № 12. – P. 2292-2310. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.041.
 16. Hübner M., Kusamura S., Villeneuve L. et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPeritoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations – Part II: Postoperative management and special considerations // Eur. J. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 46, № 12. – P. 2311-2323. doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.006.
 17. Iavazzo C., Spiliotis J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer: a "useless intraoperative fever" or the next hot voice in the surgical management of the "silent killer"? // Arch. Gynecol. Obstet. – 2018. – Vol. 298, № 4. – P. 673-674. doi: 10.1007/s00404-018-4877-3.
 18. Kapoor S., Bassily-Marcus A., Yunen R. A. et al. Critical care management and intensive care unit outcomes following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // World J. Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 116-123. doi: 10.5492/wjccm.v6.i2.116.
 19. Kossai M., Leary A., Scoazec J.-Y. et al. Catherine ovarian cancer: a heterogeneous disease // Pathobiology. – 2018. – Vol. 85. – P. 41-49. doi: 10.1159/000479006.
 20. Shamavonian R., McLachlan R., Fisher O. M. et al. The effect of intraoperative fluid administration on outcomes of patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // J. Gastrointest. Oncol. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 235-243. doi:10.21037/jgo.2018.12.11.
 21. Sin E. I., Chia C. S., Tan G. H. C. et al. Acute kidney injury in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy // Intern. J. of Hyperthermia. – 2017. – Vol. 33, № 6. – P. 690-695. doi:10.1080/02656736.2017.1293304.
 - and Resuscitation, 2021, vol. 18, no. 6, pp. 38-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47>.
 6. Smeshnoy I.A., Pasechnik I.N., Skobelev E.I. et al. Optimization of infusion therapy in elective abdominal surgery. *Obschaya Reanimatologiya*, 2018, vol. 14, no. 5, pp. 4-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-4-15>.
 7. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoschi naseleniyu Rossii v 2020*. [State of oncological care for the population of Russia in 2020]. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadov, eds., Moscow, National Medical Research Radiological Centre of the Russian Ministry of Health, Filial FGBU NMITS Radiologii Minzdrava Rossii Publ., 2021, 239 p. ISBN 978-5-85502-262-9.
 8. Kharlamov U.V., Vazhenin A.V., Privalov A.V. et al. Functional state of the kidneys during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Nefrologiya i Dializ*, 2018, vol. 20, no. 4, pp. 436-437. (In Russ.)
 9. Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Radostev S.I. et al. Experience in the application of cytoreductive surgery technology with the method of intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal*, 2018, vol. 17, no. 3, pp. 58-63. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-58-63.
 10. Cata J.P., Zavala A.V., Van Meter A. et al. Identification of risk factors associated with postoperative acute kidney injury after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective study. *Intern. J. Hypertherm.*, 2018, vol. 34, no. 5, pp. 538-544. doi: 10.1080/02656736.2017.1368096.
 11. Charo L.M., Jou J., Binder P. et al. Current status of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer in the United States. *Gynecol. Oncol.*, 2020, vol. 159, no. 3, pp. 681-686. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.09.022.
 12. Cortez A.J., Tudrej P., Kujawa, K.A. et al. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2018, vol. 81, pp. 17-38. doi:10.1007/s00280-017-3501-8.
 13. Foster J.M., Sleightholm R., Patel A. et al. Morbidity and mortality rates following cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compared with high-risk surgical oncology procedures. *JAMA Netw Open*, 2019, vol. 2, no. 1, pp. e186847. Published online 2019 Jan 11. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6847.
 14. Gallieni M., Cosmai L., Porta C. Acute kidney injury in cancer patients. *Contrib. Nephrol.*, 2018, vol. 193, pp. 137-148. doi: 10.1159/000484970.
 15. Hübner M., Kusamura S., Villeneuve L. et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPeritoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) Society Recommendations – Part I: Preoperative and intraoperative management. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2020, vol. 46, no. 12, pp. 2292-2310. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.041.
 16. Hübner M., Kusamura S., Villeneuve L. et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPeritoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations – Part II: Postoperative management and special considerations. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2020, vol. 46, no. 12, pp. 2311-2323. doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.006.
 17. Iavazzo C., Spiliotis J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer: a "useless intraoperative fever" or the next hot voice in the surgical management of the "silent killer"? *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2018, vol. 298, no. 4, pp. 673-674. doi: 10.1007/s00404-018-4877-3.
 18. Kapoor S., Bassily-Marcus A., Yunen R.A. et al. Critical care management and intensive care unit outcomes following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 116-123. doi: 10.5492/wjccm.v6.i2.116.
 19. Kossai M., Leary A., Scoazec J.-Y. et al. Catherine ovarian cancer: a heterogeneous disease. *Pathobiology*, 2018, vol. 85, pp. 41-49. doi: 10.1159/000479006.
 20. Shamavonian R., McLachlan R., Fisher O.M. et al. The effect of intraoperative fluid administration on outcomes of patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Gastrointest. Oncol.*, 2019, vol. 10, no. 2, pp. 235-243. doi:10.21037/jgo.2018.12.11.
 21. Sin E.I., Chia C.S., Tan G.H.C. et al. Acute kidney injury in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *Intern. J. of Hyperthermia*, 2017, vol. 33, no. 6, pp. 690-695. doi:10.1080/02656736.2017.1293304.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100. Тел.: +7 (3952) 46–53–26.

Морилов Дмитрий Дмитриевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: mdd71@mail.ru
<http://orcid/0000-0001-7814-511X>

Горбачев Владимир Ильич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: gorbachevvi@yandex.ru
<http://orcid/0000-0001-6278-9332>

Шелехов Алексей Владимирович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской хирургии.
E-mail: avshirkru@yandex.ru
<http://orcid/0000-0001-6666-5951>

Радостев Сергей Иванович

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
ассистент кафедры факультетской хирургии.
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1.
Тел.: +7 (3952) 24-38-25.
E-mail: radosergey@yandex.ru
<http://orcid/0000-0001-9299-0002>

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»,
664035, Иркутск, улица Фрунзе, д. 32.
Тел.: +7 (3952) 21–42–20.

Павлов Александр Георгиевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации № 4.
E-mail: alex.p79@mail.ru
<http://orcid/0000-0001-9585-6714>

Дворниченко Виктория Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, президент.
E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com
<http://orcid/0000-0002-1777-5449>

Морилов Никита Дмитриевич

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
курсант 6-го курса факультета подготовки врачей
для воздушно-космических сил.
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.
Тел.: + 7 (812) 329–71–21.
E-mail: morikov-2011@mail.ru
<http://orcid/0000-0002-4497-1242>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Irkutsk Medical Academy of Continuous Professional Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 100, Yubileyny R.D., Irkutsk, 664049. Phone: +7 (3952) 46–53–26.

Dmitry D. Morikov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department. Email: mdd71@mail.ru
<http://orcid/0000-0001-7814-511X>

Vladimir I. Gorbachev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department. Email: gorbachevvi@yandex.ru
<http://orcid/0000-0001-6278-9332>

Aleksey V. Shelekhov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Faculty Surgery Department. Email: avshirkru@yandex.ru
<http://orcid/0000-0001-6666-5951>

Sergey I. Radostev

Irkutsk State Medical University, Assistant of Faculty Surgery Department. 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003. Phone: +7 (3952) 24-38-25. Email: radosergey@yandex.ru
<http://orcid/0000-0001-9299-0002>

Regional Oncology Dispensary, 32, Frunze St., Irkutsk, 664035. Phone: +7 (3952) 21–42–20.

Aleksandr G. Pavlov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 4. Email: alex.p79@mail.ru
<http://orcid/0000-0001-9585-6714>

Viktoriya V. Dvornichenko

Doctor of Medical Sciences, Professor, President. Email: vv.dvornichenko@gmail.com
<http://orcid/0000-0002-1777-5449>

Nikita D. Morikov

S.M. Kirov Military Medical Academy, The Student of the 6th Year of Training, Department of Aerospace Physicians. 6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044. Phone: + 7 (812) 329–71–21. Email: morikov-2011@mail.ru
<http://orcid/0000-0002-4497-1242>



Интегральный способ прогнозирования риска панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

М. И. ТУРОВЕЦ¹, А. С. ПОПОВ¹, А. В. ЭКСТРЕМ¹, А. М. СТРЕЛЬЦОВА¹, О. Ф. ВОРОНЦОВ²

¹Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Волгоград, РФ

²Sana Klinikum Hof, Хоф, Германия

РЕЗЮМЕ

Цель: разработка способа определения индивидуального риска развития пост-ЭРХПГ-панкреатита (ПЭП) до выполнения эндоскопического вмешательства.

Материал и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование результатов лечебной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) у 1 210 пациентов. Первичной конечной точкой считали развитие ПЭП. Для определения риска развития ПЭП применяли множественный логистический регрессионный анализ.

Результаты. Определена модель независимых переменных, которая достоверно ($p = 0,0001$) влияет на риск развития ПЭП. По результатам логистического анализа вычислены регрессионные коэффициенты для всех значимых пациент-зависимых факторов (пол, возраст, предоперационный уровень амилаземии и билирубинемии, характер основного заболевания). Риск ПЭП снижался у мужчин (на 47,5%), при увеличении возраста пациентов (за 1 год на 2,3%) и уровня билирубина (при увеличении на 1 мкмоль/л на 0,3%), но повышался при увеличении активности амилазы сыворотки крови (на 0,7% на каждую 1 Ед/л). Разработана формула, позволяющая оценить индивидуальный риск ПЭП на этапе подготовки пациента к выполнению лечебной ЭРХПГ.

Вывод. Анализ пациент-зависимых факторов позволяет достоверно определить риск развития ПЭП. Определено, что женский пол, молодой возраст (до 40 лет), дисфункция сфинктера Одди увеличивали, а мужской пол, стентирование главного панкреатического протока, наличие желтухи снижали риск развития ПЭП. Использование предложенной формулы поможет прогнозировать достоверную ($p = 0,0001$) степень риска ПЭП до выполнения первичной лечебной ЭРХПГ у конкретного пациента.

Ключевые слова: эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, пост-ЭРХПГ-панкреатит, способ прогнозирования риска пост-ЭРХПГ-панкреатита

Для цитирования: Туровец М. И., Попов А. С., Экстрем А. В., Стрельцова А. М., Воронцов О. Ф. Интегральный способ прогнозирования риска панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 48-55. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-48-55

The Integral Method for Predicting the Risk of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis

M. I. TUROVETS¹, A. S. POPOV¹, A. V. EKSTREM¹, A. M. STRELTSOVA¹, O. F. VORONTSOV²

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Sana Klinikum Hof, Hof, Germany

ABSTRACT

The objective: development of a method for determining the individual risk of post-ERCP pancreatitis (PEP) before endoscopic intervention.

Subjects and Methods. A prospective observational study of the results of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was performed in 1,210 patients. The primary end point was the development of PEP. Multiple regression logistic analysis was used to determine the risk of developing PEP.

Results. A model of independent variables was determined, which significantly ($p = 0.0001$) affected the risk of developing PEP. Based on the results of the logistic analysis, regression coefficients were calculated for all significant patient-dependent factors (gender, age, preoperative level of amylase and bilirubinemia, and nature of the underlying disease). The risk of PEP decreased in men (by 47.5%), with an increase in the age of patients (for 1 year by 2.3%) and bilirubin (with an increase of 1 $\mu\text{mol/l}$ by 0.3%) but increased with an increase in amylase activity blood serum (by 0.7% for each 1 U/l). A formula has been developed to assess the individual risk of PEP at the stage of preparing a patient for therapeutic ERCP.

Conclusion. Analysis of patient-dependent factors makes it possible to reliably determine the risk of developing PEP. It was determined that a female gender, young age (under 40 years old), sphincter of Oddi dysfunction increased the risk of PEP, while a male sex, stenting of the main pancreatic duct, and jaundice reduced this risk. The use of the proposed formula will help predict a significant ($p = 0.0001$) degree of risk of PEP before performing primary therapeutic ERCP in a particular patient.

Key words: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, post-ERCP pancreatitis, a method for predicting the risk of PEP

For citations: Turovets M. I., Popov A. S., Ekstrem A. V., Streltsova A. M., Vorontsov O. F. The integral method for predicting the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 48-55. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-48-55

Для корреспонденции:
Туровец Михаил Иванович
E-mail: turovets_aro@mail.ru

Correspondence:
Mikhail I. Turovets
Email: turovets_aro@mail.ru

На фоне постоянного совершенствования эндоскопического оборудования и расходного материала, накопления знаний о возможных осложнениях и методах их профилактики врачи все чаще обращают внимание на терапевтические возможности эндоскопической ре-

троградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) при лечении больных с заболеваниями желчевыводящих путей и поджелудочной железы [11, 14, 16, 19, 21].

Несмотря на то что ЭРХПГ является малоинвазивной манипуляцией, ее проведение сопряжено с

риском развития тяжелых и потенциально фатальных осложнений: пост-ЭРХПГ-панкреатита (ПЭП), кровотечения, ретродуоденальной перфорации, вклинения корзины Дормиа и др. [1, 2, 5, 8, 13, 14, 19, 20]. Наиболее частым осложнением ЭРХПГ является ПЭП, который у абсолютного большинства пациентов (90–95% случаев) протекает в легкой и среднетяжелой форме, но у 5–10% больных диагностируется панкреонекроз с летальностью от 30 до 70% наблюдений [1, 2, 10, 12, 13, 15, 17].

У разных исследователей частота развития ПЭП варьирует в довольно широких пределах, от 2–4 до 8–20% наблюдений с уровнем летальности от 0,2 до 0,6% случаев, что связано с различными подходами к критериям включения в группы [9, 11, 18, 21]. На этот показатель оказывают влияние не только характер ЭРХПГ (диагностическая или лечебная, степень травматичности, длительность вмешательства, используемый расходный материал и т. д.), но и клинико-демографические данные пациентов [1, 2, 5, 7, 17, 22]. Доказано, что на частоту развития ПЭП оказывают влияние пол и возраст пациентов, уровни билирубинемии и амилаземии, характер заболевания [1, 2, 4, 10, 22, 23].

Существует целый ряд испытанных и доказанных способов профилактики ПЭП: ректальное введение диклофенака или индометацина, стентирование главного панкреатического протока (ГПП), предрасечение папиллы до баллонной дилатации, применение грудной эпидуральной анальгезии (ГЭА) и др. [5, 7–12, 15, 17, 22]. Однако применение этих методов увеличивает затраты на лечение, повышает требования к квалификации врача-эндоскописта, требует привлечения анестезиолога-реаниматолога, поэтому для определения необходимого объема профилактических мероприятий необходимо определять степень риска ПЭП у каждого конкретного пациента до ЭРХПГ.

Цель исследования: разработка способа определения индивидуального риска развития ПЭП до выполнения ЭРХПГ.

Материал и методы

С января 2017 г. по декабрь 2021 г. на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи Института НМФО ВолгГМУ (Клиника № 1 ФГБОУ ВО «ВолгГМУ») и клиники Sana Klinikum Hof (Хоф, Германия) проведено проспективное наблюдательное исследование результатов выполнения первичной лечебной ЭРХПГ у 1 287 пациентов. Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (NCT01964066) и одобрено Волгоградским региональным независимым этическим комитетом (IRB 00005839 IORG 0004900 [ref: 204/2016/12/15]). У всех больных было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию полученных результатов.

Диаграмма распределения пациентов представлена на рис. 1. Проконтролировано эндоскопическое лечение у 1 287 пациентов, которым планировалось выполнить лечебную ЭРХПГ. У всех больных до проведения манипуляции отсутствовали признаки острого панкреатита. Из исследования исключено 77 пациентов: из-за технических сложностей у 58 больных ЭРХПГ носило диагностический характер, у 19 больных диагностированы осложнения, потребовавшие изменения хирургической тактики (у 12 – клинически значимое кровотечение, у 4 – ретродуоденальная перфорация, у 3 – вклинение корзины Дормиа). В итоге для последующего анализа было отобрано 1 210 пациентов.



Рис. 1. Диаграмма распределения пациентов

Fig. 1. Patients distribution chart

У всех пациентов применяли методы профилактики ПЭП, доказавшие свою эффективность [1, 12, 21]. Использовали ректальное введение свеч диклофенака 100 мг, подкожное введение раствора октреотида 0,1 мг, стентирование ГПП и ГЭА у 22,7% (275/1 210), у 49,3% (597/1 210), у 12,5% (151/1 210) и у 20,3% (246/1 210) больных соответственно. У 4,9% (59/1 210) пациентов сочетали различные методы профилактики (стентирование ГПП и диклофенак или октреотид, ГЭА и диклофенак или октреотид или стентирование ГПП).

При проведении ЭРХПГ применяли умеренную седацию (диазепем 5–10 мг, у 71,9% больных) или тотальную внутривенную анестезию (пропофол 1–2 мг · кг⁻¹ · ч⁻¹, у 18,1% пациентов). Для интраоперационной анальгезии использовали тримеперидин 2% – 1,0 мл (у 79,7% больных) или ГЭА (на уровне Th_{VII-VIII}) (ропивакаин 0,5–0,75% – 6–10 мл, у 20,3% пациентов).

После выполнения ЭРХПГ 59,8% поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии, а 40,2% сразу в палаты хирургических отделений, где в 1-е сут послеоперационного периода придерживались рестриктивной тактики инфузионной терапии (4–10 мл · кг⁻¹ · сут⁻¹) кристаллоидными растворами и проводили симптоматическую терапию, продолжали профилактику ПЭП (октреотид 0,1 мг 3 раза в

сутки) – в хирургических палатах, октреотид 0,1 мг 3 раза в сутки и/или продленную эпидуральную анальгезию (ропивакаин 0,2% – 3–4 мл/ч) – в палатах интенсивной терапии.

Первичной конечной точкой считали развитие ПЭП. В 100% случаев ПЭП развивался в 1-е сут постоперационного периода. Диагноз ПЭП устанавливали на основании клинических проявлений: характерной, чаще опоясывающей, боли в животе, выявляемой через 2–6 ч после эндоскопического вмешательства, тошноты и рвоты. Лабораторным признаком развития ПЭП считали гиперамилазэмию, в 3 раза превышающую максимальное референсное значение (норма до 125 Ед/л), через 6 ч после ЭРХПГ [1]. При проведении ультрасонографии у пациентов с ПЭП наблюдались снижение моторной функции или парез кишечника и/или патологические жидкостные скопления в брюшной и/или в плевральной полостях. При значительном скоплении жидкости в брюшной полости (более 500 мл) выполняли лечебно-санационную лапароскопию с определением уровня амилазы в выпоте. У пациентов с клинической картиной тяжелого панкреатита для определения объема поражения поджелудочной железы на 4–5-е сут проводили компьютерную томографию с контрастированием.

Анализ полученных данных осуществляли с использованием пакета статистических программ

SPSS (версия 26, IBM, USA). Все переменные проверяли на нормальность распределения и описывали как среднее (М) и стандартное отклонение (SD). Для сравнения номинальных данных использовали χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. При выявлении зависимости бинарной переменной (наличие или отсутствие ПЭП) от количественных данных применяли множественный логистический анализ и построение ROC-кривых. Значимость моделей определяли при показателе $p < 0,01$.

Результаты

Проведен анализ частоты развития ПЭП в зависимости от демографических показателей, коморбидного фона, способов профилактики ПЭП и коррекции синдрома желчной и/или панкреатической гипертензии (табл. 1). У 78,3% (947/1 210) пациентов выявлены сопутствующие заболевания, при этом у 20,5% (248/1 210) наблюдалось их сочетание.

В группах больных, у которых с целью профилактики ПЭП использовали стентирование ГПП и ГЭА, это осложнение диагностировали реже, чем при применении диклофенака и октреотида (в 7,3 и 8,9% против 11,3 и 12,1% наблюдений соответственно). Но это отличие было статистически незначимо: для стентирования ГПП против диклофенака и октреотида отношение шансов (ОШ) 0,62 (95%-ный ДИ

Таблица 1. Демографические и клинические показатели

Table 1. Demographic and clinical parameters

Показатель	Число пациентов, n (%)	Пост-ЭРХПГ-панкреатит, n (%)
Демографические данные		
Женщины	776 (64,1)	107 (13,8)
Мужчины	434 (35,9)	29 (6,7)
Возраст: менее 40 лет	108 (8,9)	30 (27,8)
40–60 лет	395 (32,7)	37 (9,4)
более 60 лет	707 (58,4)	69 (9,8)
Коморбидность		
ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²	317 (26,2)	39 (12,3)
Артериальная гипертензия	398 (32,9)	41 (10,3)
Сахарный диабет 2-го типа	102 (8,4)	8 (7,8)
ХОБЛ	87 (7,2)	10 (11,5)
ХБП	112 (9,3)	16 (14,3)
ХИГМ	279 (23,1)	22 (7,9)
Способы профилактики ПЭП		
Диклофенак 100 мг (per rectum)	275 (22,7)	31 (11,3)
Октреотид 0,1 мг (п/к)	597 (49,3)	72 (12,1)
Стентирование ГПП	151 (12,5)	11 (7,3)
ГЭА	246 (20,3)	22 (8,9)
Сочетание способов	59 (4,9)	6 (10,2)
Интраоперационные данные		
Длительность ЭРХПГ, мин, М $\pm$ SD	58,6 $\pm$ 16,9	-
ЭПСТ	784 (64,8)	83 (10,6)
Баллонная дилатация	146 (12,1)	26 (17,8)
Литотрипсия	89 (7,4)	15 (16,9)

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Показатель	Число пациентов, n (%)	Пост-ЭРХПГ-панкреатит, n (%)
Стентирование ОЖП	329 (27,2)	36 (10,9)
Всего	1 210 (100,0)	136 (11,2)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ОЖП – общий желчный проток; ГПП – главный панкреатический проток; ГЭА – грудная эпидуральная анальгезия; SD – стандартное отклонение

0,30–1,28) и ОШ 0,57 (95%-ный ДИ 0,29–1,12) соответственно, а для ГЭА против диклофенака и октреотида ОШ 0,77 (95%-ный ДИ 0,43–1,38) и ОШ 0,72 (95%-ный ДИ 0,43–1,19) соответственно. Применяемый вид анестезиологического пособия также не оказывал значимого влияния на частоту развития ПЭП. При использовании умеренной седации ПЭП диагностировали у 11,1% (97/870) больных, а при использовании тотальной внутривенной анестезии – у 11,5% (39/340) пациентов (ОШ 0,96; 95%-ный ДИ 0,64–1,42). Определено, что женский пол, молодой возраст (до 40 лет), применение во время выполнения ЭРХПГ баллонной дилатации и литотрипсии увеличивали, а мужской пол, стентирование ГПП, наличие желтухи снижали риск развития ПЭП. При этом у 87,9% (1 063/1 210) больных сочетались признаки, повышающие и снижающие риск ПЭП, что затрудняло его прогнозирование.

Демографические и лабораторные данные известны до эндоскопического вмешательства, но прогнозировать характер и объем интраоперационных манипуляций, который будет необходим во время ЭРХПГ, практически невозможно. Поэтому для многомерного анализа отобраны демографические, лабораторные показатели и характер основного заболевания. Результаты этого анализа показаны в табл. 2.

Наблюдаемая зависимость частоты развития ПЭП от клинико-демографических переменных может быть описана уравнениями:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где}$$
$$z = 0,602 - \text{пол} \times 0,644 - \text{возраст} \times 0,023 + \text{амилаза} \times 0,007 - \text{билирубин} \times 0,003 - \text{ХП} \times 2,348 - \text{опухоль} \times 1,645 - \text{ХЛ} \times 2,141 - \text{ДСО} \times 0,003$$
$$[p - \text{вероятность развития пост-ЭРХПГ-панкреатита (\%); пол (0 - женщина, 1 - мужчина); ХП, опухоль, ХЛ, ДСО (0 - нет, 1 - да)}].$$

Полученная регрессионная модель являлась статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, изученные ковариаты имеют прямую и обратную связь с вероятностью развития ПЭП. Например, риск снижался у мужчин (на 47,5%), при увеличении возраста пациентов (за 1 год на 2,3%) и уровня билирубина (при увеличении на 1 мкмоль/л на 0,3%), но повышался при увеличении активности амилазы сыворотки крови (на 0,7% на каждую 1 Ед/л). Характер заболевания также оказывал статистически значимое влияние на частоту развития ПЭП. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяла 23,7% дисперсии вероятности развития пост-ЭРХПГ-панкреатита. Специфичность и чувствительность модели составили 73,2 и 69,7% соответственно. Показатели лейкоцитемии, тромбоцитемии, индекса массы тела, сопутствующая патология были исключены из модели из-за превышения порогового показателя статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица 2. Зависимость частоты развития пост-ЭРХПГ-панкреатита от демографических и клинических переменных (логистическая регрессия)

Table 2. Dependence of the incidence of post-ERCP pancreatitis on demographic and clinical variables (logistic regression)

Ковариата	Переменные в уравнении						
	B	SD	Вальд	df	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp(B)
Пол	-0,644	0,248	6,745	1	0,009	0,525	0,323 0,854
Возраст	-0,023	0,006	13,517	1	0,000	0,977	0,966 0,989
Амилаза	0,007	0,002	22,123	1	0,000	1,007	1,004 1,010
Билирубин	-0,003	0,001	7,028	1	0,008	0,997	0,995 0,999
ХП	-2,348	0,858	7,495	1	0,006	0,096	0,018 0,513
Опухоль	-1,645	0,477	11,918	1	0,001	0,193	0,076 0,491
Холедохолитиаз	-2,141	0,395	29,307	1	0,000	0,118	0,054 0,255
ДСО	-0,003	0,001	4,532	1	0,033	0,997	0,991 0,999
Константа	0,602	0,148	6,592	1	0,010	1,826	

Примечание: В – коэффициент регрессии; ДИ – доверительный интервал; ХП – хронический панкреатит; ДСО – дисфункция сфинктера Одди

Для определения зависимости между прогностической и реальной (у данной группы пациентов) частотой развития ПЭП выполнен ROC-анализ (рис. 2). По результатам ROC-анализа площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза пост-ЭРХПГ-панкреатита от расчетных показателей, составила $0,738 \pm 0,027$ с 95%-ным ДИ

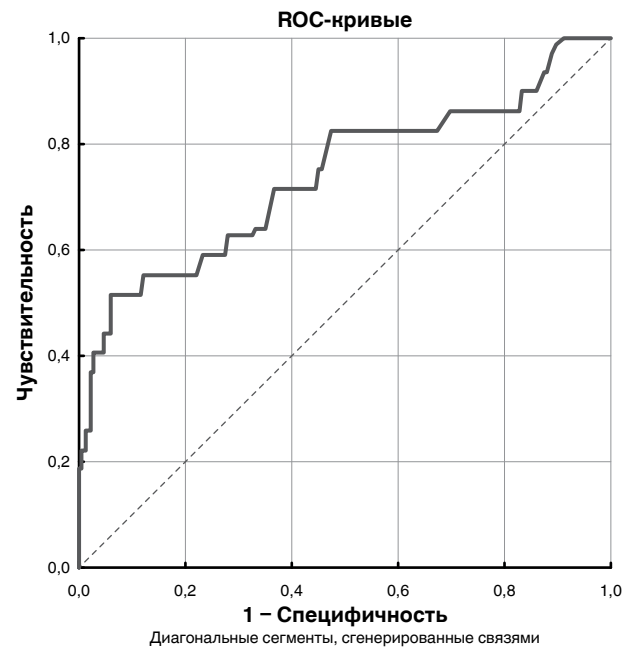


Рис. 2. ROC-кривая зависимости между реальной и прогностической частотой развития пост-ЭРХПГ-панкреатита
Fig. 2. ROC-curve of dependence of real versus prognostic the incidence of post-ERCP pancreatitis

$0,686-0,791$ ($p = 0,000$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение уровня прогностического риска ПЭП в точке отсечения (cut-off) было равно 8,05%, при превышении которого прогнозировался высокий риск развития у пациента пост-ЭРХПГ-панкреатита. Чувствительность и специфичность метода составили 71,3 и 63,4% соответственно.

Фактические и расчетные (с использованием предложенной формулы) показатели пост-ЭРХПГ-панкреатита показаны в табл. 3.

Показатели фактической и расчетной частоты развития ПЭП в группах пациентов, различающихся по полу, возрасту, уровню амилазы и билирубина сыворотки крови, характеру заболевания, были сопоставимы ($p > 0,05$).

Обсуждение

ПЭП остается наиболее частым и клинически значимым осложнением ЭРХПГ, который оказывает неблагоприятное влияние на длительность госпитализации, показатель смертности и качество жизни в отдаленный период [16]. Определение риска развития ПЭП до эндоскопического вмешательства поможет не только в определении тактики предоперационной профилактики, но и в ранней диагностике этого осложнения [1, 21].

По результатам нашего исследования определены пациент-зависимые факторы, увеличивающие риск развития ПЭП: молодой возраст, женский пол, отсутствие желтухи, дисфункция сфинктера Одди. К таким же выводам пришли M. L. Freeman et al. [4] после изучения результа-

Таблица 3. Фактические и расчетные показатели пост-ЭРХПГ панкреатита

Table 3. Actual and estimated rates of post-ERCP pancreatitis

Переменная	Частота пост-ЭРХПГ-панкреатита, %		p
	фактическая	расчетная	
Пол			
Женщина	13,8	13,7	0,941
Мужчина	6,7	6,6	0,891
Возраст			
До 40 лет	26,3	23,7	0,646
Старше 40 лет	9,7	10,0	0,886
Лабораторные показатели			
Амилаза:			
До 100 Ед/л	10,0	10,0	1,000
101–125 Ед/л	32,3	30,3	0,704
Билирубин:			
До 20,5 мкмоль/л	17,0	15,5	0,479
Более 20,5 мкмоль/л	5,7	6,9	
Характер заболевания			
ХП	5,1	4,9	0,908
Опухоль	7,7	7,6	0,856
Холедохолитиаз	8,0	8,1	1,000
ДСО	26,4	25,9	0,832
Холедохолитиаз + ДСО	8,5	8,2	0,811
Итого	11,2	11,1	0,897

тов 1 963 ЭРХПГ, E. J. Williams et al. [23] на основании анализа результатов эндохирургического лечения более 4 500 больных, Q. B. He et al. [6] при ретроспективном исследовании 4 234 процедур. На основании мультицентрового исследования M. L. Freeman и et al. определили, что клинико-демографические факторы (пол, наличие или отсутствие желтухи, характер заболевания) значимо влияют на риск развития ПЭП [4]. Y. Trylisky et al. (2018) утверждают, что патофизиология ПЭП основана на многофакторной концепции, включающей в себя сочетание химических, термических, механических, гидростатических, ферментативных, аллергических и микробиологических повреждений в результате манипуляций в перипапиллярной области и использования контрастных веществ при выполнении ЭРХПГ-процедур. Влияние этих факторов приводит к каскаду событий, приводящих к преждевременной внутриклеточной активации протеолитических ферментов поджелудочной железы, самоперевариванию и высвобождению провоспалительных цитокинов, которые продуцируют местные и системные патологические эффекты [21].

M. L. Freeman et al. (2001) предлагали метод, который мог быть применим только для групп больных, без учета индивидуальных особенностей конкретного пациента, что ограничивает его использование. Мы же предлагаем способ, позволяющий определить риск с учетом всех значимых индивидуальных клинико-демографических факторов.

Унифицированный подход к определению степени риска ПЭП до ЭРХПГ поможет исследователям более точно определять эффективность применения уже известных методов (использование негормональных противовоспалительных препаратов, стентирование ГПП и др. [5, 7–12, 15, 17, 18]) и предлагать альтернативные методы профилактики. Применение в нашем исследовании различных

методов профилактики ПЭП не могло привести к смещению полученных результатов, так как ни один из них не показал своего значимого преимущества в нестратифицированных подгруппах.

Точное прогнозирование риска может повлиять и на тактику эндохирургического лечения пациентов данного профиля. У больных с очень высоким риском ПЭП, возможно, необходимо будет отказаться от одноэтапного выполнения ЭРХПГ и выбрать многоэтапные технологии (для снижения травматизма вмешательства) или альтернативные методы лечения (чрескожные интервенционные радиологические технологии, малоинвазивные хирургические вмешательства).

Это исследование имеет свои ограничения. Проанализированы результаты выполнения первичной ЭРХПГ. При повторных вмешательствах значимые ковариаты могут быть другими. Набор данных проводили за довольно длительный промежуток времени (5 лет), за который изменялись расходные материалы, тактические подходы к выполнению ЭРХПГ и методы профилактики ПЭП. Эндоскопические вмешательства выполняли врачи-эндоскописты с различным опытом работы. Но достоверность выводов и валидность этого исследования подтверждаются большим объемом выборки.

Выводы

1. Анализ пациент-зависимых факторов позволяет достоверно определить риск развития ПЭП. Определено, что женский пол, молодой возраст (до 40 лет), дисфункция сфинктера Одди увеличивали, а мужской пол, стентирование ГПП, наличие желтухи снижали риск развития ПЭП.

2. Использование предложенной формулы поможет прогнозировать достоверную степень риска ПЭП до выполнения первичной лечебной ЭРХПГ у конкретного пациента.

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. Полушин Ю. С., Суховецкий А. В., Сурков М. В. и др. Острый послеоперационный панкреатит. – СПб.: Фолиант, 2003. – 156 с.
2. Dumonceau J. M., Andriulli A., Elmunzer B. J. et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – updated June 2014 // *Endoscopy*. – 2014. – Vol. 46, № 9. – P. 799–815. doi: 10.1055/s-0034-1377875.
3. Fang J., Wang S. L., Zhao S. B. et al. Impact of intraduodenal acetic acid infusion on pancreatic duct cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A double-blind, randomized controlled trial // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 33, № 10. – P. 1804–1810. doi: 10.1111/jgh.14148.
4. Freeman M. L., DiSario J. A., Nelson D. B. et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study // *Gastrointest Endosc.* – 2001. – Vol. 54, № 4. – P. 425–434. doi: 10.1067/mge.2001.117550.

REFERENCES

1. Polushin Yu.S., Sukhovetskiy A.V., Surkov M.V. et al. *Ostry posleoperatsionny pankreatit*. [Acute post-surgery pancreatitis]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2003, 156 p.
2. Dumonceau J.M., Andriulli A., Elmunzer B.J. et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – updated June 2014. *Endoscopy*, 2014, vol. 46, no. 9, pp. 799–815. doi: 10.1055/s-0034-1377875.
3. Fang J., Wang S.L., Zhao S.B. et al. Impact of intraduodenal acetic acid infusion on pancreatic duct cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A double-blind, randomized controlled trial. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018, vol. 33, no. 10, pp. 1804–1810. doi: 10.1111/jgh.14148.
4. Freeman M.L., DiSario J.A., Nelson D.B. et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.*, 2001, vol. 54, no. 4, pp. 425–434. doi: 10.1067/mge.2001.117550.

5. Geraci G., Palumbo V.D., D'Orazio B. et al. Rectal Diclofenac administration for prevention of post-Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP) acute pancreatitis. Randomized prospective study // *Clin. Ter.* – 2019. – Vol. 170, № 5. – P. e332–e336. doi: 10.7417/CT.2019.2156.
6. He Q.B., Xu T., Wang J. et al. Factors for post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A retrospective single-center study // *J. Dig. Dis.* – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 471–478. doi: 10.1111/1751-2980.12258.
7. Huang Q., Shao F., Wang C. et al. Nasobiliary drainage can reduce the incidence of post-ERCP pancreatitis after papillary large balloon dilation plus endoscopic biliary sphincterotomy: a randomized controlled trial // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53, № 1. – P. 114–119. doi: 10.1080/00365521.2017.1391329.
8. Hwang H.J., Guidi M.A., Curvale C. et al. Post-ERCP pancreatitis: early precut or pancreatic duct stent? A multicenter, randomized-controlled trial and cost-effectiveness analysis // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2017. – Vol. 109, № 3. – P. 174–179. doi: 10.17235/reed.2017.4565/2016.
9. Keulemans Y.C.A., de Wijkerslooth T.R., van de Vrie W. et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Aggressive fluid hydration plus non-steroidal anti-inflammatory drugs versus non-steroidal anti-inflammatory drugs alone for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (FLUYT): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 6, № 5. – P. 350–358. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00057-1.
10. Maharshi S., Sharma S.S. Early precut versus primary precut sphincterotomy to reduce post-ERCP pancreatitis: randomized controlled trial (with videos) // *Gastrointest Endosc.* – 2021. – Vol. 93, № 3. – P. 586–593. doi: 10.1016/j.gie.2020.06.064.
11. Mandalia A., Wamsteker E.J., DiMagno M.J. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res.* – 2018. – № 7. – F1000 // Faculty Rev-959. doi: 10.12688/f1000research.14244.2.
12. Meng W., Leung J.W., Zhang K. et al. Optimal dilation time for combined small endoscopic sphincterotomy and balloon dilation for common bile duct stones: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 4, № 6. – P. 425–434. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30075-5.
13. Omata F., Deshpande G., Tokuda Y. et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45, № 8. – P. 885–895. doi: 10.1007/s00535-010-0234-4.
14. Parekh P.J., Majithia R., Sikka S.K. et al. The "Scope" of Post-ERCP Pancreatitis // *Mayo Clin. Proc.* – 2017. – Vol. 92, № 3. – P. 434–448. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.028.
15. Park C.H., Paik W.H., Park E.T. et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial // *Endoscopy.* – 2018. – Vol. 50, № 4. – P. 378–385. doi: 10.1055/s-0043-122386.
16. Pekgöz M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 29, № 25. – P. 4019–4042. doi: 10.3748/wjg.v25.i29.4019.
17. Pereira-Lima J., Arciniegas Sanmartin I.D., Watte G. et al. Biliary cannulation with contrast and guide-wire versus exclusive guide-wire: A prospective, randomized, double-blind trial // *Pancreatol.* – 2021. – Vol. 21, № 2. – P. 459–465. doi: 10.1016/j.pan.2020.12.018.
18. Sotoudehmanesh R., Ali-Asgari A., Khatibian M. et al. Pharmacological prophylaxis versus pancreatic duct stenting plus pharmacological prophylaxis for prevention of post-ERCP pancreatitis in high risk patients: a randomized trial // *Endoscopy.* – 2019. – Vol. 51, № 10. – P. 915–921. doi: 10.1055/a-0977-3119.
19. Thiruvengadam N.R., Kochman M.L. Emerging therapies to prevent post-ERCP pancreatitis // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 13. – P. 59. doi: 10.1007/s11894-020-00796-w.
20. Troendle D.M., Gurram B., Huang R. et al. IV ibuprofen for prevention of Post-ERCP pancreatitis in children: A randomized placebo-controlled feasibility study // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2020. – Vol. 70, № 1. – P. 121–126. doi: 10.1097/MPG.0000000000002524.
21. Tryliskyy Y., Bryce G.J. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 149–154. doi: 10.17219/acem/66773.
22. Turovets M., Popov A., Mandrikov V. et al. Thoracic epidural analgesia for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized study of 491 cases // *Archiv. EuroMedica.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 69–75. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/18.
23. Williams E.J., Taylor S., Fairclough P. et al. Risk factors for complication following ERCP: results of a large-scale, prospective multicenter study // *Endoscopy.* – 2007. – Vol. 39, № 9. – P. 793–801. doi: 10.1055/s-2007-966723.
5. Geraci G., Palumbo V.D., D'Orazio B. et al. Rectal Diclofenac administration for prevention of post-Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP) acute pancreatitis. Randomized prospective study. *Clin. Ter.*, 2019, vol. 170, no. 5, pp. e332–e336. doi: 10.7417/CT.2019.2156.
6. He Q.B., Xu T., Wang J. et al. Factors for post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A retrospective single-center study. *J. Dig. Dis.*, 2015, vol. 16, no. 8, pp. 471–478. doi: 10.1111/1751-2980.12258.
7. Huang Q., Shao F., Wang C. et al. Nasobiliary drainage can reduce the incidence of post-ERCP pancreatitis after papillary large balloon dilation plus endoscopic biliary sphincterotomy: a randomized controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2018, vol. 53, no. 1, pp. 114–119. doi: 10.1080/00365521.2017.1391329.
8. Hwang H.J., Guidi M.A., Curvale C. et al. Post-ERCP pancreatitis: early precut or pancreatic duct stent? A multicenter, randomized-controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2017, vol. 109, no. 3, pp. 174–179. doi: 10.17235/reed.2017.4565/2016.
9. Keulemans Y.C.A., de Wijkerslooth T.R., van de Vrie W. et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Aggressive fluid hydration plus non-steroidal anti-inflammatory drugs versus non-steroidal anti-inflammatory drugs alone for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (FLUYT): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2021, vol. 6, no. 5, pp. 350–358. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00057-1.
10. Maharshi S., Sharma S.S. Early precut versus primary precut sphincterotomy to reduce post-ERCP pancreatitis: randomized controlled trial (with videos). *Gastrointest Endosc.*, 2021, vol. 93, no. 3, pp. 586–593. doi: 10.1016/j.gie.2020.06.064.
11. Mandalia A., Wamsteker E.J., DiMagno M.J. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res.*, 2018, no. 7, F1000. Faculty Rev-959. doi: 10.12688/f1000research.14244.2.
12. Meng W., Leung J.W., Zhang K. et al. Optimal dilation time for combined small endoscopic sphincterotomy and balloon dilation for common bile duct stones: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2019, vol. 4, no. 6, pp. 425–434. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30075-5.
13. Omata F., Deshpande G., Tokuda Y. et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 2010, vol. 45, no. 8, pp. 885–895. doi: 10.1007/s00535-010-0234-4.
14. Parekh P.J., Majithia R., Sikka S.K. et al. The "Scope" of Post-ERCP Pancreatitis. *Mayo Clin. Proc.*, 2017, vol. 92, no. 3, pp. 434–448. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.028.
15. Park C.H., Paik W.H., Park E.T. et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy*, 2018, vol. 50, no. 4, pp. 378–385. doi: 10.1055/s-0043-122386.
16. Pekgöz M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment. *World J. Gastroenterol.*, 2019, vol. 29, no. 25, pp. 4019–4042. doi: 10.3748/wjg.v25.i29.4019.
17. Pereira-Lima J., Arciniegas Sanmartin I.D., Watte G. et al. Biliary cannulation with contrast and guide-wire versus exclusive guide-wire: A prospective, randomized, double-blind trial. *Pancreatol.*, 2021, vol. 21, no. 2, pp. 459–465. doi: 10.1016/j.pan.2020.12.018.
18. Sotoudehmanesh R., Ali-Asgari A., Khatibian M. et al. Pharmacological prophylaxis versus pancreatic duct stenting plus pharmacological prophylaxis for prevention of post-ERCP pancreatitis in high risk patients: a randomized trial. *Endoscopy*, 2019, vol. 51, no. 10, pp. 915–921. doi: 10.1055/a-0977-3119.
19. Thiruvengadam N.R., Kochman M.L. Emerging therapies to prevent post-ERCP pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2020, vol. 22, no. 13, pp. 59. doi: 10.1007/s11894-020-00796-w.
20. Troendle D.M., Gurram B., Huang R. et al. IV ibuprofen for prevention of Post-ERCP pancreatitis in children: A randomized placebo-controlled feasibility study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2020, vol. 70, no. 1, pp. 121–126. doi: 10.1097/MPG.0000000000002524.
21. Tryliskyy Y., Bryce G.J. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2018, vol. 27, no. 1, pp. 149–154. doi: 10.17219/acem/66773.
22. Turovets M., Popov A., Mandrikov V. et al. Thoracic epidural analgesia for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized study of 491 cases. *Archiv. EuroMedica*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 69–75. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/18.
23. Williams E.J., Taylor S., Fairclough P. et al. Risk factors for complication following ERCP: results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*, 2007, vol. 39, no. 9, pp. 793–801. doi: 10.1055/s-2007-966723. 3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
Тел.: +7 (8442) 38–50–05, +7 (8442) 58–30–50.

Туровец Михаил Иванович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии,
трансфузиологии и скорой медицинской помощи
Института НМФО.
E-mail: turovets_aro@mail.ru

Попов Александр Сергеевич

доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии,
трансфузиологии и скорой медицинской помощи
Института НМФО.
E-mail: airuma@yandex.ru

Экстрем Андрей Викторович

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии,
трансфузиологии и скорой медицинской помощи
Института НМФО.
E-mail: extruma@yandex.ru

Стрельцова Анастасия Михайловна

аспирантка кафедры
внутренних болезней ВолзГМУ.
Тел.: +7 (8442) 24–22–92.
E-mail: nastyc03@mail.ru

Воронцов Олег Феликсович

Сана Клиникум Хоф,
кандидат медицинских наук, директор центра рака
поджелудочной железы, главный старший хирург клиники
общей, онкологической и торакальной хирургии.
ул. Эппенройтер, 9, г. Хоф, 95032, Германия.
Тел.: +4 (9177) 382-12-80.
E-mail: oleg.vorontsov@sana.de

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq.,
Volgograd, 400131.
Phone: +7 (8442) 38–50–05, +7 (8442) 58–30–50.

Mikhail I. Turovets

Doctor of Medical Sciences, Professor of Department
of Anesthesiology, Intensive Care, Transfusiology
and Emergency Medicine, Institute for Continuing Medical
and Pharmaceutical Education
Email: turovets_aro@mail.ru

Aleksandr S. Popov

Doctor of Medical Sciences, Head of Department
of Anesthesiology, Intensive Care, Transfusiology
and Emergency Medicine, Institute for Continuing Medical
and Pharmaceutical Education.
Email: airuma@yandex.ru

Andrey V. Ekstrem

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Department of Anesthesiology, Intensive Care,
Transfusiology and Emergency Medicine, Institute
for Continuing Medical and Pharmaceutical Education.
Email: extruma@yandex.ru

Anastasia M. Streltsova

Postgraduate Student of Internal Medicine Department
of Volgograd State Medical University.
Phone: +7 (8442) 24–22–92.
Email: nastyc03@mail.ru

Oleg F. Vorontsov

Sana Klinikum Hof,
Candidate of Medical Sciences, Director of Pancreatic Cancer
Center, Chief Senior Surgeon of Clinic of General,
Oncologic and Thoracic Surgery.
Eppenreuther Str. 9, 95032 Hof, Germany.
Phone: +4 (9177) 382-12-80.
Email: oleg.vorontsov@sana.de



Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара

Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, Д. О. ИВАНОВ¹, Е. Ю. ПАВЛОВСКАЯ^{1,2}, К. В. ПШЕНИСНОВ¹, А. М. САВИЧЕВА^{1,3}, К. В. ШАЛЕПО^{1,3}, Т. И. АКИМЕНКО¹, Д. А. ЗЕМЛЯНОЙ¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

²Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца, Санкт-Петербург, РФ

³Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Уточнение этиологии и идентификация возбудителей инфекций у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, является крайне актуальной проблемой неонатальной реаниматологии.

Цель: изучить особенности микробиоты у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) специализированного стационара.

Материал и методы. Обследовано 165 новорожденных в критическом состоянии, проведено бактериологическое исследование крови, фекалий и слюны.

Результаты. Положительные результаты бактериологического исследования получены у 40 (24%) пациентов. Наиболее частыми микроорганизмами были *S. epidermidis* (47,5%). Частота выявления *E. faecalis* составила 15%, *S. haemolyticus* – 15%, *C. albicans* – 12,5% и *K. pneumoniae* – 10%. Из фекалий микроорганизмы были выделены в 70% случаев, из ротовой полости – в 62,5%, а из крови – в 12,5%. *E. faecalis* одинаково часто встречался во всех трех локусах (5%).

Заключение. У 76% пациентов возбудитель инфекций неонатального периода при поступлении в ОРИТ специализированного стационара выделен не был, что, вероятнее всего, ассоциируется с ранним назначением антибактериальных препаратов в первые часы жизни ребенка.

Ключевые слова: новорожденные, инфекции неонатального периода, критическое состояние, антибактериальная терапия, отделение интенсивной терапии новорожденных

Для цитирования: Александрович Ю. С., Иванов Д. О., Павловская Е. Ю., Пшенисн К. В., Савичева А. М., Шалеп К. В., Акименко Т. И., Земляной Д. А. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 56-63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63

Features of Microbiota in Newborns in Critical Condition at Admission to the Intensive Care Unit of a Specialized Hospital

YU. S. ALEKSANDROVICH¹, D. O. IVANOV¹, E. YU. PAVLOVSKAYA^{1,2}, K. V. PSHENISNOV¹, A. M. SAVICHEVA^{1,3}, K. V. SHALEPO^{1,3}, T. I. AKIMENKO¹, D. A. ZEMLYANOV¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

²St. Nicholas the Wonderworker Children's City Hospital No. 17, St. Petersburg, Russia

³Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Clarification of etiology and identification of infectious agents in critically ill newborns is a very urgent problem of neonatal resuscitation.

The objective. To study the characteristics of microbiota in critically ill newborns at admission to the intensive care unit (ICU) of a specialized hospital.

Subjects and Methods. 165 critically ill newborns were examined, and bacteriological tests of blood, feces, and saliva were performed.

Results. Positive culture results were obtained in 40 (24%) patients. The most frequent causative agent was *S. epidermidis* (47.5%). The detection rate of *E. faecalis* amounted to 15%, *S. haemolyticus* – 15%, *C. albicans* – 12.5%, and *K. pneumoniae* – 10%. Microorganisms were isolated from feces in 70% of cases, from the oral cavity in 62.5%, and from blood in 12.5%. *E. faecalis* was equally frequent at all three sites (5%).

Conclusion. In 76% of patients, no neonatal infectious agent was isolated at admission to ICU of a specialized hospital that is most likely associated with the early administration of antibacterial drugs in the first hours of life of the newborn.

Key words: newborns, infections of the neonatal period, critical state, antibiotic therapy, neonatal intensive care unit

For citations: Aleksandrovich Yu. S., Ivanov D. O., Pavlovskaya E. Yu., Pshenisnov K. V., Savicheva A. M., Shalepo K. V., Akimenko T. I., Zemlyanov D. A. Features of microbiota in newborns in critical condition at admission to the intensive care unit of a specialized hospital. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 56-63. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63

Для корреспонденции:

Пшенисн К. В., Викторovich
E-mail: Psh_k@mail.ru

Correspondence:

Konstantin V. Pshenisnov
Email: Psh_k@mail.ru

Одним из наиболее приоритетных направлений неонатальной интенсивной терапии является выхаживание новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Особенностью пациентов этой категории является тяжелое

течение инфекций неонатального периода, которые и являются наиболее частой причиной летальных исходов [4, 14].

Нередко даже одного контакта с условно-патогенными микроорганизмами матери, как анте-, так и

интранатально, бывает достаточно, чтобы у ребенка развился инфекционный процесс различной степени тяжести, вплоть до раннего неонатального сепсиса, частота развития которого составляет 0,29–0,41 на 1 000 детей, родившихся живыми [2, 3, 15, 20, 25].

Изучению этиологических агентов инфекций неонатального периода посвящено множество исследований. М. S. Bauserman et al. (2013) установили, что *Streptococcus agalactiae* является наиболее частым возбудителем раннего неонатального сепсиса, который был выявлен в 38–43% случаев сепсиса [15]. Стрептококк группы В также является одной из основных причин преждевременных родов, а также заболеваний неонатального периода [16]. А. L. Shane et al. (2013) показали, что второе место среди возбудителей раннего неонатального сепсиса занимает *E. coli*, частота выявления которой составляет около 24%, при этом в 81% случае она была выявлена у недоношенных детей [24]. Заболеваемость ранним неонатальным сепсисом в США, вызванным *E. coli*, составляет 0,28 на 1 000 детей, родившихся живыми [24]. Одной из причин раннего неонатального сепсиса может быть и *L. monocytogenes*, однако частота встречаемости листерий не превышает 5% [17, 19, 27].

В России стрептококки группы В (*S. agalactae*) также являются наиболее частыми возбудителями раннего неонатального сепсиса, при этом в последние годы частота выявления этих возбудителей существенно увеличилась [11]. В Европе и США самым частым возбудителем позднего неонатального сепсиса является грамотрицательный микроб *K. pneumoniae* [27].

Существует и такое понятие, как предполагаемая тяжелая бактериальная инфекция [23]. Однако следует отметить, что в клиническом статусе новорожденных как с предполагаемой, так и с подтвержденной инфекцией преобладают симптомы полиорганной дисфункции, которые являются неспецифичными, поэтому диагностика и лечение инфекций у новорожденных по-прежнему остается крайне сложной и трудоемкой задачей [4, 5–8, 21, 22]. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости дальнейших исследований по изучению микробиоты у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, и оценке эффективности антибактериальной терапии.

Цель исследования: изучить особенности микробиоты у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии специализированного стационара.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский го-

сударственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 04/11 от 11 ноября 2021 г.). Родителями исследуемых детей подписано добровольное информированное согласие на выполнение всех диагностических манипуляций в рамках данного исследования.

Обследовано 165 новорожденных, находившихся на лечении в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Святителя Николая Чудотворца», средний срок гестации которых составил 33,5 (26–41) нед., а масса тела при рождении – 1 870 (1 020–4 040) г. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 7 (1–9) баллов, а на 5-й – 8 (3–10) баллов. Возраст новорожденных при поступлении составил 3,8 (1–10) суток.

Среди пациентов было 97 (58,8%) мальчиков и 68 (41,2%) девочек, 138 (83,6%) детей были недоношенными. Только 42 (25,4%) ребенка родились через естественные родовые пути, оперативное родоразрешение выполнено в 123 (74,6%) случаях. Масса тела при рождении менее 1 500 г была у 43 (26%) пациентов, 1 500–2 500 г – у 75 (45,5%), 2 500–3 000 г – у 26 (15,8%), а более 3 000 г – у 21 (12,7%) ребенка. Общая характеристика детей представлена в табл. 1.

Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия всем пациентам была назначена в родильном доме согласно имеющимся методическим рекомендациям*. Лекарственные препараты вводили через периферический венозный катетер. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) стационара в течение первого часа были взяты пробы венозной крови, слизи из ротоглотки и кал, бактериологическое исследование которых проводили в лаборатории ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии, репродуктологии им. Д. О. Отта».

Пробы биологического материала пациентов помещали на поверхность колумбийского кровяного агара с 5%-ным раствором дефибринированной крови барана. Для идентификации стрептококков группы В клинический материал параллельно помещали в селективный питательный бульон, содержащий колистина сульфат, налидиксовую и оксолиновую кислоты, которые подавляют рост бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. После этого питательные среды с клиническим материалом инкубировали в течение 24 ч при температуре 36°C и напряжении углекислого газа 5%. При наличии колоний бактерий на поверхности плотной питательной среды выделяли культуру микроорганизмов, а затем проводили идентификацию до вида методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии (Bruker's microflex, Германия). При наличии роста микроорганизмов в жидкой питательной среде делали посе- вы на плотную питательную среду (колумбийский

* Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении». М., 2011 – 72 с.

Таблица 1. Общая характеристика новорожденных
Table 1. General characteristics of the newborns

Показатель	Количество	
	(абс. число)	%
Доношенные	27	16,4
Недоношенные	138	83,6
Роды через естественные родовые пути	42	25,4
Оперативное родоразрешение (кесарево сечение)	123	74,6
Масса тела при рождении < 1 500 г	43	26
Масса тела 1 500–2 500 г	75	45,5
Масса тела 2 500–3 000 г	26	15,8
Масса тела > 3 000 г	21	12,7
Мальчики	97	58,8
Девочки	68	41,2
Показатель	Характеристика	
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин	7,0 (1–9)	
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин	8,0 (3–10)	
Масса тела при рождении, г	1 870 (1 020–4 050)	
Возраст детей на момент поступления, сутки	3,8 (1–10)	
Оценка степени тяжести полиорганной недостаточности по шкале NEOMOD, баллы	3 (2–4)	

крова­ной агар) с последующей идентификацией выросших бактерий.

Кровь объемом 1–3 мл получали путем вене­пункции и помещали во флаконы BD BACTEC™ – Peds Plus™ Medium со средой для культивирования аэробов и сорбентов для нейтрализации антимикробных препаратов. Флаконы помещали в автоматический бактериологический анализатор для исследования крови на стерильность BACTEC™ 9050 (BECTON DICKINSON, США).

При наличии роста колоний микроорганизмы ре­культивировались путем их переноса на плотные питательные среды (крова­ной агар универсаль­ный, ЭНДО, желточно-солевой агар, среда Сабу­ро). Культуры микроорганизмов идентифицирова­ли с использованием Microscan Walk-Away 96-Plus (Beckman Coulter., США). Окончательный резуль­тат идентификации и теста на чувствительность к антимикробным препаратам получали через 48 ч.

На основании результатов бактериологическо­го исследования новорожденные были разделены на две группы. В первую группу включены дети с положительными (выделение микроорганизма из локуса), а во вторую – с отрицательными (никакие микробы не выделены) результатами. В каждой группе были оценены факторы риска развития ин­фекционного процесса. Вери­фикацию синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных в критическом состоянии осу­ществляли с помощью шкалы NEOMOD [21].

Статистический анализ выполняли с помощью программы StatSoft Statistica 6.1. В связи с тем, что первичные данные не соответствовали зако­ну о нормальном распределении, количественные признаки представлены в виде медианы – Me и ин­терквартильного размаха – LQ–Hq. Для сравни­

тельного анализа количественных признаков двух групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Сравнение относительных частот внутри двух групп проводили с помощью проверки гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях. За критический уровень значимости *p* принимали значение < 0,05.

Результаты

Среди всех обследованных новорожденных какие-либо микроорганизмы были выделены у 40 (24%) пациентов, у 125 (76%) детей никакие микроорганизмы не выделены. Бактерии, выде­ленные при исследовании биоматериала из раз­личных локусов (зев, кал, кровь) у новорожден­ных детей в критическом состоянии, представле­ны на рис. 1.

Чаще всего были идентифицированы эпидер­мальные стафилококки, энтерококки, дрожжепо­добные грибы рода *Candida* и др. Наиболее часто выделяли грамположительные коагулазонегатив­ные стафилококки *S. epidermidis*, частота их выделе­ния составила 47,5%. Частота выделения *E. faecalis* была 15%, *S. haemolyticus* – 15%, *C. albicans* – 12,5% и *K. pneumoniae* – 10%.

В большинстве случаев микроорганизмы были выделены из кишечника, реже – из полости рта и крови. Частота выделения микроорганизмов из фе­калий составила 70%, из ротовой полости – 62,5%, из крови – 12,5% (рис. 2).

Установлено, что *S. epidermidis* одинаково ча­сто выделялся из ротовой полости (25%) и фека­лий (20%), существенно реже – из крови (2,5%). *E. faecalis* одинаково часто встречался во всех трех локусах (5%). *St. haemolyticus* чаще всего был обна­

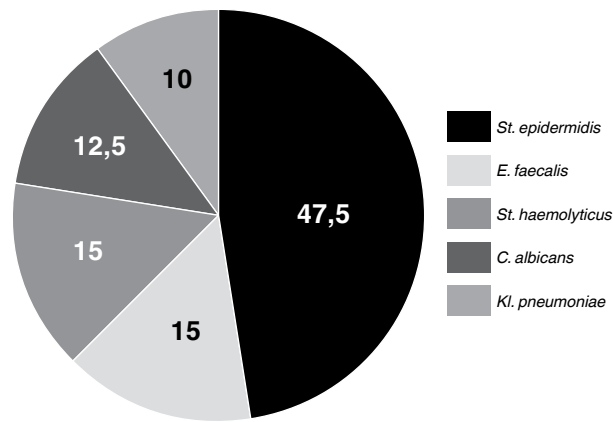


Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные у новорожденных детей в критическом состоянии
Fig. 1. Microorganisms isolated in critically ill newborns

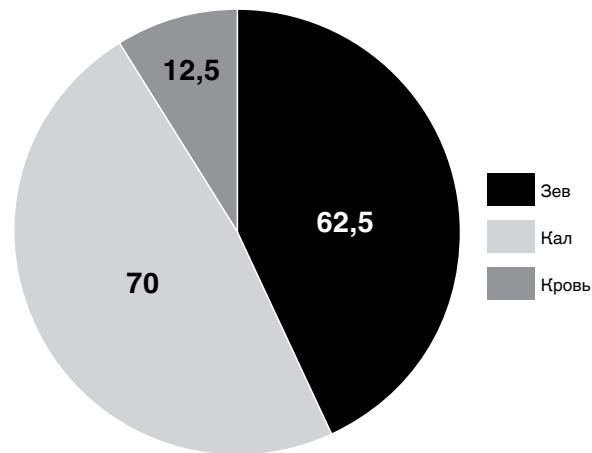


Рис. 2. Частота выделения микроорганизмов из разных локусов у новорожденных в критическом состоянии
Fig. 2. Frequency of isolation of microorganisms from different loci in critically ill newborns

ружен в ротовой полости (10%) и в фекалиях (5%). Из крови этот микроорганизм не выделен.
Частота колонизации различных локусов у новорожденных 1-й группы приведена на рис. 3.
Из 40 новорожденных 1-й группы у 31 (77,5%) ребенка микроорганизмы были выделены из одного обследованного локуса, при этом у 52% из них микроорганизмы обнаружены только в кале, у 42% – в отделяемом ротоглотки и лишь у 6% – в крови.

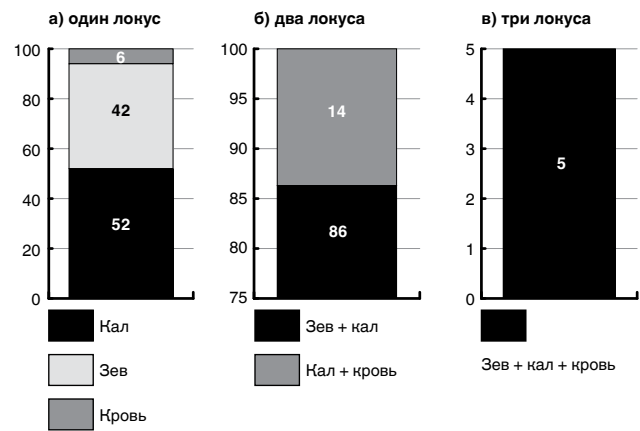


Рис. 3. Частота выделения микроорганизмов из локусов у новорожденных 1-й группы (%)
Fig. 3. Frequency of isolation of microorganisms from different loci in newborns from Group 1 (%)

У 7 (17,5%) детей микроорганизмы были выделены из двух локусов: при этом их доля в ротоглотке и кале составила 86%, в крови и кале – 14%. У 2 (5%) пациентов инфекционный агент был выделен одновременно из трех локусов, это были *S. epidermidis* и *E. faecalis*. Таким образом, у большей части новорожденных (77,5%) при поступлении в ОРИТН инфекционный агент был выделен лишь из одного локуса, причем наиболее часто из фекалий или ротоглотки.
При сравнительном анализе факторов риска манифестации инфекционного процесса и раннего неонатального сепсиса статистически значимые различия между группами не выявлены (табл. 2).
Неверифицированная хроническая урогенитальная инфекция имела место у 67 (53,6%) матерей новорожденных 1-й группы и у 18 (45%) – 2-й группы. Инвазивные манипуляции (интубация трахеи, введение экзогенного сурфактанта) в родильном зале проводили у 93 (74,4%) детей 1-й группы и у 31 (77,5%) – 2-й группы. Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения применялось у 98 (78,4%) пациентов 1-й группы и у 25 (62,5%) новорожденных 2-й группы. Статистически значимые различия между группами отсутствовали.

Обсуждение

У большинства новорожденных в критическом состоянии при поступлении в отделение реанима-

Таблица 2. Факторы риска манифестации инфекций неонатального периода в зависимости от результатов бактериологического исследования
Table 2. Risk factors for manifestation of infections in the neonatal period depending on the bacteriological test result

Характеристика	1-я группа Ме (LQ–HQ)	2-я группа Ме (LQ–HQ)	p
Масса тела при рождении	1 645 (1 400–2 000)	1 590 (1 200–1 930)	0,33
Срок гестации	36,5 (36,0–36,8)	36,6 (36,0–36,8)	0,29
Температура тела матери во время родов	36,5 (36,0–36,8)	36,5 (36,0–36,8)	0,29
Безводный промежуток более 18 ч	93,0 (38,0–214,0)	33,0 (20,0–960,0)	0,75

ции и интенсивной терапии выявить возбудителей инфекционного процесса не удается, у 76% пациентов получены отрицательные результаты бактериологического исследования. М. Д. Злоказов (2020) и С. А. Перепелица (2018) получили похожие результаты при проведении бактериологических исследований у новорожденных с предполагаемой и подтвержденной внутриамниотической инфекцией [5, 10]. Однако одним из ограничений указанных исследований является отсутствие данных о сроках начала и длительности антибактериальной терапии до получения результатов микробиологического исследования. Наиболее вероятной причиной отрицательных результатов бактериологического исследования является назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия в 1-е сут, а иногда и часы жизни ребенка. Таким образом, даже при наличии у новорожденного клинических и лабораторных признаков инфекционного процесса у врача отсутствует возможность выявления истинного возбудителя и назначения обоснованной антимикробной терапии на основании чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных микроорганизмов [5, 10].

В нашем исследовании наиболее часто выявляемыми микроорганизмами (в 47,5%) были *S. epidermidis* и *E. faecalis*. В 47,5% случаев это были коагулазонегативные стафилококки, обладающие выраженным патогенным потенциалом и имеющие гены антибиотикорезистентности. В большинстве случаев *S. epidermidis* и *E. faecalis* колонизировали ротовую полость или были обнаружены в фекалиях, что не позволяет говорить о них как о возбудителях инфекций неонатального периода и тем более сепсиса, однако их наличие в крови является достоверным признаком сепсиса и требует немедленной коррекции терапии.

Аналогичные результаты были получены в исследовании И. В. Никитина и др. (2020), где основным возбудителем внутриамниотической инфекции был *S. epidermidis* [9]. Чаще всего он встречался у глубоко недоношенных новорожденных, что, скорее всего, связано с длительностью лечения новорожденного в ОРИТН и погрешностями соблюдения санитарно-эпидемического режима [9]. По данным ряда авторов, наиболее частыми возбудителями тяжелой инфекции и раннего неонатального сепсиса являются стрептококки группы В и *E. coli*, которые удается выявить в 38–43 и 22% случаях соответственно [15, 20, 25]. В настоящем исследовании стрептококки группы В не выделены, а *E. coli* были идентифицированы лишь у 1 (2,5%) новорожденного. У 10% пациентов, включенных в исследование, была выявлена *K. pneumoniae*, что, по данным многих авторов, ассоциируется с тяжелым течением инфекционного процесса [12, 13, 18, 26].

Исходя из полученных результатов, можно предположить, что необходимо усилить контроль за необоснованным превентивным назначением антибиотиков у новорожденных, имеющих только факторы риска развития инфекционного процесса в сочетании с колонизацией ротовой полости и фекалий *S. epidermidis* или *E. faecalis* при отсутствии клинических признаков инфекции. Нерациональное назначение антимикробной терапии при наличии лишь колонизации может привести к формированию микробной резистентности, увеличив риск тяжелого течения инфекции вплоть до генерализации процесса с развитием септического шока [1, 4]. Несомненно, что в каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента с анализом всей совокупности имеющихся данных физикального, лабораторного и инструментального обследования новорожденного ребенка. Однако крайне важным является создание алгоритмов назначения и отмены антибактериальных препаратов, основанных на достоверных клинко-лабораторных маркерах течения инфекционного процесса, что позволит существенно снизить риски осложнений лечения и неблагоприятных исходов заболевания. Назначение антибактериальных препаратов еще в большей степени способствует бактериальной колонизации, поэтому данную тактику нельзя признать обоснованной, особенно у детей первых дней жизни. С целью улучшения результатов лечения в настоящее время необходима разработка клинических рекомендаций по назначению антибактериальных препаратов в раннем неонатальном периоде.

Выводы

1. У всех пациентов на момент поступления в ОРИТН специализированного стационара уже проводилась эмпирическая антибактериальная терапия, назначенная в родильном доме.
2. У 76% новорожденных в критическом состоянии возбудитель инфекционного процесса при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии специализированного стационара из родильного дома не выделен, что, вероятнее всего, обусловлено ранним назначением антибактериальных препаратов.
3. Наиболее частыми микроорганизмами, колонизирующими новорожденных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии специализированного стационара, были *S. epidermidis* (47,5%), *E. faecalis* (15%), *St. haemolyticus* (15%), *C. albicans* (12,5%) и *Kl. pneumoniae* (10%).
4. Чаще всего эти микроорганизмы были выделены из слизи ротовой полости (70%) и фекалий (62,5%). Лабораторно подтвержденная бактериемия имела место лишь в 12,5% случаев; в крови были идентифицированы *St. epidermidis* и *E. faecalis*.

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. Александрович Ю. С., Боронина И. В., Пшенисн К. В. и др. Концентрация прокальцитонина как критерий отмены антибактериальной терапии при подозрении на ранний неонатальный сепсис у поздних недоношенных и доношенных новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. – Т. 7, № 1. – С. 44–52. doi: 10.24411/2308-2402-2019-11006.
2. Александрович Ю. С., Иванов Д. О., Пшенисн К. В. Сепсис или жизнь: время решает всё! StatusPraesens // Педиатрия и неонатология. – 2019. – Т. 1 (56). – С. 47–56. https://praesens.ru/files/2019/journal/SP_56_NEO.pdf.
3. Александрович Ю. С., Иванов Д. О., Пшенисн К. В. Шоковая терапия. StatusPraesens // Педиатрия и неонатология. – 2019. – Т. 2 (58). – С. 15–21. https://praesens.ru/files/2019/journal/SP_58_NEO.pdf.
4. Александрович Ю. С., Пшенисн К. В., Иванов Д. О. Сепсис новорожденных. – СПб.: изд-во СПбГПМУ. – 2019. – 176 с.
5. Злоказов М. Д., Любимова А. В., Иванова Л. А. и др. Определение подходов к эпидемиологическому надзору за внутриамниотической инфекцией плода // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19 (1). – С. 83–89. doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-83-89.
6. Иванова О. Н., Григорьев Е. В. Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17 (6). – С. 72–79. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79>.
7. Крючкова О. Г., Великанова Е. А., Григорьев Е. В. Диагностические аспекты системной воспалительной реакции при раннем неонатальном сепсисе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12 (6). – С. 68–78. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-6-68-78>.
8. Лекманов А. У., Миронов П. И., Александрович Ю. С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 241–292. doi: <https://doi.org/10.17816/psaic969>.
9. Никитина И. В., Герасимова А. В., Иванова Л. А. и др. Инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи, у критически больных недоношенных новорожденных: эпидемиология, клиническая картина и диагностика в современных условиях // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 7–17. doi: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-7-17>.
10. Перепелица С. А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 54–67. /doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67.
11. Самсыгина Г. А. Неонатальный сепсис. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 192 с. https://bookmos.ru/components/com_jshopping/files/img_products/neonatalnyy-sepsis-ruk-ovodstvo-2020-978-5-9704-5388-9.pdf.
12. Самсыгина Г. А. О predisposing факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 32–37. https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/322/2012_3_3421.pdf.
13. Царегородцев А. Д., Хаертынов Х. С., Анохин В. А. и др. Клебсиеллезный неонатальный сепсис // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 4. – С. 49–54 doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-49-54.
14. Шабалов Н. П., Иванов Д. О. Неонатология. 6-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 2. – 736 с. – ISBN 978-5-9704-3795-7.
15. Bauserman M. S., Laughon M. M., Hornik C. P. et al. Group B *Streptococcus* and *Escherichia coli* infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – Vol. 32, № 3. – P. 208–212. doi: 10.1097/INF.0b013e318275058a.
16. Cajulao J. M., Chen L. Lactobacillus rhamnosus reduces the cytotoxic effects of group B streptococcus on HeLa cells // *Microb. Pathog.* – 2021. – Vol. 161 (Pt A). – 105271. doi: 10.1016/j.micpath.2021.105271.
17. Craig A. M., Dotters-Katz S., Kuller J. A. et al. Listeriosis in pregnancy: a Review // *Obstet Gynecol Surv.* – 2019. – Vol. 74, № 6. – P. 362–368. doi: 10.1097/OGX.0000000000000683.
18. Dong Y., Speer C. P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. F257– F263. doi: 10.1136/archdischild-2014-306213.
19. Goulet V., Hedberg C., Le Monnier A. et al. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 734–740. doi: 10.3201/eid1405.071395.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Boronina I.V., Pshenisn K.V. et al. Concentration of serum procalcitonin as a criterion of antibacterial therapy refuse in groups of late prematernal and term newborns with suspected early neonatal sepsis. *Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 44–52. (In Russ.) doi: 10.24411/2308-2402-2019-11006.
2. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenisn K.V. Sepsis or life: time is crucial! StatusPraesens, *Pediatrya I Neonatologiya*, 2019, vol. 1 (56), pp. 47–56. (In Russ.) https://praesens.ru/files/2019/journal/SP_56_NEO.pdf.
3. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenisn K.V. Shock therapy. StatusPraesens, *Pediatrya I Neonatologiya*, 2019, vol. 2 (58), pp. 15–21. (In Russ.) https://praesens.ru/files/2019/journal/SP_58_NEO.pdf.
4. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisn K.V., Ivanov D.O. *Sepsis novorozhdennykh*. [Sepsis in newborns]. St. Petersburg, Izd-vo SPbGPMU Publ., 2019, 176 p.
5. Zlokazov M.D., Lyubimova A.V., Ivanova L.A. et al. Determination of approaches to the epidemiological surveillance of intraamniotic infection of the fetus. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2020, vol. 19 (1), pp. 83–89. (In Russ.) doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-83-89.
6. Ivanova O.N., Grigoriev E.V. Diagnostic markers of early neonatal sepsis – limitations and perspectives. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17 (6), pp. 72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79>.
7. Kryuchkova O.G., Velikanova E.A., Grigoriev E.V. Diagnostic aspects of systemic inflammatory response in early neonatal sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12 (6), pp. 68–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-6-68-78>.
8. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. et al. Sepsis in children: federal clinical guidelines. *Rossiyskiy Vestnik Detskoy Khirurgii, Anesteziologii I Reanimatologii*, 2021, vol. 11, no. 2, pp. 241–292. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.17816/psaic969>.
9. Nikitina I.V., Gerasimova A.V., Ivanova L.A. et al. Health care-associated infections in critically ill premature newborns: epidemiology, clinical features and diagnostics in modern conditions. *Neonatologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 7–17. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-7-17>.
10. Perepelitsa S.A. Etiologic and pathogenic perinatal factors for the development of intrauterine infections in newborns (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 54–67. (In Russ.) /doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67.
11. Samsyгина G.A. *Neonatalny sepsis. Rukovodstvo dlya vrachev*. [Neonatal sepsis. Doctors' guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 192 p. https://bookmos.ru/components/com_jshopping/files/img_products/neonatalnyy-sepsis-ruk-ovodstvo-2020-978-5-9704-5388-9.pdf.
12. Samsyгина G.A. On the predisposing causes and risk factors of neonatal sepsis development and modern approaches to its treatment. *Pediatrya*, 2012, vol. 91, no. 3, pp. 32–37. (In Russ.) https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/322/2012_3_3421.pdf.
13. Tsaregorodtsev A.D., Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A. et al. Neonatal sepsis caused by Klebsiella. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatryi*, 2016, vol. 4, pp. 49–54. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-49-54.
14. Shabalov N.P., Ivanov D.O. *Neonatologiya*. [Neonatology]. 6th ed., suppl. and amend., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, vol. 2, 736 p. ISBN 978-5-9704-3795-7.
15. Bauserman M.S., Laughon M.M., Hornik C.P. et al. Group B *Streptococcus* and *Escherichia coli* infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2013, vol. 32, no. 3, pp. 208–212. doi: 10.1097/INF.0b013e318275058a.
16. Cajulao J.M., Chen L. Lactobacillus rhamnosus reduces the cytotoxic effects of group B streptococcus on HeLa cells. *Microb. Pathog.*, 2021, vol. 161 (Pt A), 105271. doi: 10.1016/j.micpath.2021.105271.
17. Craig A.M., Dotters-Katz S., Kuller J.A. et al. Listeriosis in pregnancy: a review. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2019, vol. 74, no. 6, pp. 362–368. doi: 10.1097/OGX.0000000000000683.
18. Dong Y., Speer C.P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.*, 2015, vol. 100, no. 3, pp. F257– F263. doi: 10.1136/archdischild-2014-306213.
19. Goulet V., Hedberg C., Le Monnier A. et al. Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, vol. 14, no. 5, pp. 734–740. doi: 10.3201/eid1405.071395.

20. Guilbert J., Levy C., Cohen R. et al. Late and ultra late onset Streptococcus B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99, № 1. – P. 47–51. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01510.x.
21. Janota J., Stránák Z., Statečná B. et al. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system // *Shock.* – Vol. 15, № 5. – P. 348–352. doi: 10.1097/00024382-200115050-00003.
22. Pandit B. R., Vyas A. Clinical symptoms, pathogen spectrum, risk factors and antibiogram of suspected neonatal sepsis cases in tertiary care hospital of Southern Part of Nepal: A descriptive cross-sectional study // *JNMA J. Nepal. Med. Assoc.* – 2020. – Vol. 58 (232). – P. 976–982. doi: 10.31729/jnma.5094.
23. Seale A. C., Blencowe H., Manu A. A. et al. pSBI Investigator Group. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14, № 8. – P. 731–741. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70804-7.
24. Shane A. L., Stoll B. J. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, № 2. – P. 131–141. doi: 10.1055/s-0032-1333413.
25. Simonsen K. A., Anderson-Berry A. L., Delair S. F. et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 21–47. doi: 10.1128/CMR.00031-13.
26. Stoll B. J., Hansen N., Fanaroff A. A. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* – 2002. – Vol. 110 (2 Pt 1). – P. 285–291. doi: 10.1542/peds.110.2.285.
27. Zou M., Yang J., Wiechers C., et al. Acute neonatal *Listeria monocytogenes* infection causes long-term, organ-specific changes in immune cell subset composition // *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp).* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 98–106. doi: 10.1556/1886.2020.00007.
20. Guilbert J., Levy C., Cohen R. et al. Late and ultra late onset Streptococcus B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France. *Acta Paediatr.*, 2010, vol. 99, no. 1, pp. 47–51. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01510.x.
21. Janota J., Stránák Z., Statečná B. et al. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system. *Shock*, vol. 15, no. 5, pp. 348–352. doi: 10.1097/00024382-200115050-00003.
22. Pandit B.R., Vyas A. Clinical symptoms, pathogen spectrum, risk factors and antibiogram of suspected neonatal sepsis cases in tertiary care hospital of Southern Part of Nepal: A descriptive cross-sectional study. *JNMA J. Nepal. Med. Assoc.*, 2020, vol. 58 (232), pp. 976–982. doi: 10.31729/jnma.5094.
23. Seale A.C., Blencowe H., Manu A.A. et al. pSBI Investigator Group. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2014, vol. 14, no. 8, pp. 731–741. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70804-7.
24. Shane A.L., Stoll B.J. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am. J. Perinatol.*, 2013, vol. 30, no. 2, pp. 131–141. doi: 10.1055/s-0032-1333413.
25. Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F. et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2014, vol. 27, no. 1, pp. 21–47. doi: 10.1128/CMR.00031-13.
26. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2002, vol. 110, 2 pt. 1, pp. 285–291. doi: 10.1542/peds.110.2.285.
27. Zou M., Yang J., Wiechers C., et al. Acute neonatal *Listeria monocytogenes* infection causes long-term, organ-specific changes in immune cell subset composition. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 98–106. doi: 10.1556/1886.2020.00007.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Тел.: + 7 (812) 591–79–19.

E-mail: jalex1963@mail.ru

Иванов Дмитрий Олегович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ректор, заслуженный врач РФ.

Тел.: + 7 (812) 542–39–83.

E-mail: doivanov@yandex.ru

Павловская Екатерина Юрьевна

ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.

Тел.: + 7 (812) 495–18–05.

E-mail: l.pavlovskaya@yandex.ru

Пшениснов Константин Викторович

доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии,

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100.

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty, Honored Scientist of the Russian Federation.

Phone: + 7 (812) 591–79–19.

Email: jalex1963@mail.ru

Dmitry O. Ivanov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Neonatology with Training in Neurology and Obstetrics and Gynecology, Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty, Rector, Honored Physician of the Russian Federation.

Phone: + 7 (812) 542–39–83.

Email: doivanov@yandex.ru

Ekaterina Yu. Pavlovskaya

Assistant of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing Professional Development Faculty.

Phone: + 7 (812) 495–18–05.

Email: l.pavlovskaya@yandex.ru

Konstantin V. Pshenishnov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

реаниматологии и неотложной педиатрии факультета
послевузовского и дополнительного профессионального
образования.

Тел.: + 7 (812) 591–79–19.

E-mail: Psh_K@mail.ru

Савичева Алевтина Михайловна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой клинической лабораторной диагностики,
заслуженный деятель науки Российской Федерации.

E-mail: savitcheva@mail.ru

Шалено Кира Валентиновна

кандидат биологических наук, доцент кафедры
клинической лабораторной диагностики.

E-mail: 2474151@mail.ru

Акименко Татьяна Игоревна

ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и
неотложной педиатрии факультета послевузовского и
дополнительного профессионального образования.

Тел.: + 7 (812) 591–79–19.

E-mail: t.akimenko2010@yandex.ru

Земляной Дмитрий Алексеевич

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры общей гигиены.

E-mail: zemlianoj@mail.ru

of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics
Department within Post-Graduate
and Continuing Professional Development Faculty.

Phone: + 7 (812) 591–79–19.

Email: Psh_K@mail.ru

Alevtina M. Savicheva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Clinical
Laboratory Diagnostics Department, Honored Scientist
of the Russian Federation.

Email: savitcheva@mail.ru

Kira V. Shalepo

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor
of Clinical Laboratory Diagnostics Department.

Email: 2474151@mail.ru

Tatiana I. Akimenko

Assistant of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency
Pediatrics Department within Post-Graduate and Continuing
Professional Development Faculty.

Phone: + 7 (812) 591–79–19.

Email: t.akimenko2010@yandex.ru

Dmitry A. Zemlyanoy

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of General Hygiene Department.

Email: zemlianoj@mail.ru



Применение эпидуральной анестезии при абдоминальных хирургических вмешательствах

Н. С. СМОЛИН, К. Н. ХРАПОВ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Применение эпидуральной анестезии широко распространено при абдоминальных оперативных вмешательствах. Однако по мере развития хирургических технологий и уменьшения степени хирургической агрессии, внедрения новых подходов к ведению пациентов в периоперационном периоде целесообразность и актуальность ее использования подвергаются определенному сомнению и являются предметом дискуссий. Ограничивающим фактором применения эпидуральной анестезии является наличие связанных с этим рисков, зачастую превышающих ожидаемую пользу. На сегодняшний день единый подход к способу проведения эпидуральной анальгезии в интраоперационном периоде отсутствует. При этом частота нежелательных явлений от эпидуральной блокады во многом связана со способом ее проведения (скоростью введения, объемом, концентрацией). Поэтому выбор оптимального способа проведения эпидуральной анальгезии в рамках сочетанной анестезии может способствовать минимизации рисков при максимальном сохранении положительных эффектов эпидуральной анестезии в абдоминальной хирургии.

Ключевые слова: эпидуральная анестезия, эпидуральная анальгезия, способ эпидуральной анальгезии, сочетанная анестезия, интраоперационная эпидуральная анальгезия

Для цитирования: Смоллин Н. С., Храпов К. Н. Применение эпидуральной анестезии при абдоминальных хирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 64-73. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-64-73

Epidural Anesthesia in Abdominal Surgery

N. S. SMOLIN, K. N. KHRAPOV

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

ABSTRACT

The epidural anesthesia has found widespread application in abdominal surgical interventions. But the relevance of its use is the subject to some doubt and discussion in connection with developing surgical technologies and reduction of the degree of surgical aggression, and introduction of new approaches to the management of patients in the perioperative period. Often the risks of epidural anesthesia exceed expected benefits.

This is a limiting factor for its use. Today, there is no uniform approach to the way epidural analgesia is administered in the intraoperative period. However, there is a correlation between the frequency of adverse events related to epidural block and the route of administration (speed of administration, volume, and concentration).

Therefore, selecting the optimal method of epidural analgesia within the framework of combined anesthesia can minimize the risks and maximize its positive effects in abdominal surgery.

Key words: epidural anesthesia, epidural analgesia, method of epidural analgesia, combined anesthesia, intraoperative epidural analgesia

For citations: Smolin N. S., Khrapov K. N. Epidural anesthesia in abdominal surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 64-73. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-64-73

Для корреспонденции:

Смоллин Никита Сергеевич
E-mail: smolinnikitas@gmail.com

Correspondence:

Nikita S. Smolin
Email: smolinnikitas@gmail.com

За последние несколько десятилетий показания к проведению эпидуральной анестезии (ЭА) и анальгезии значительно расширились, что обуславливает возможность более частого ее применения в клинической практике. Так, в 2014 г. общее количество эпидуральных блокад, выполненных в Великобритании, составило 707 тыс. шт., из которых 98 тыс. шт. было нацелено на обеспечение периоперационной анальгезии у взрослых (без учета акушерской практики) [12]. ЭА часто используют в качестве дополнения к общей анестезии при различных хирургических вмешательствах у пациентов всех возрастов с сопутствующими заболеваниями различной степени компенсации. Наиболее широкое распространение сочетанная анестезия (общая анестезия и ЭА) получила при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости.

Роль ЭА в открытой абдоминальной хирургии. При открытых колоректальных операциях ЭА, проводимая на уровне Th₇–Th₁₀ (торакальная ЭА –

ТЭА), на сегодняшний день остается золотым стандартом периоперационного обезболивания [21]. Считается, что широкое использование ТЭА при открытых абдоминальных хирургических вмешательствах связано с наличием ряда преимуществ. ТЭА ассоциирована не только с хорошим контролем боли в покое и при движении [44], но и со снижением нейрогуморального ответа на хирургический стресс [4], уменьшением риска сердечно-сосудистых [41], респираторных [44] и тромбоэмболических осложнений [30]. Считается, что снижение дозы опиоидов и уменьшение ответа на хирургический стресс при применении эпидуральной анальгезии в периоперационном периоде могут способствовать более раннему восстановлению функции кишечника [52]. В недавней публикации приведены результаты исследования, которое включало 1 802 пожилых пациентов, подвергшихся обширным торакальным и абдоминальным вмешательствам. Применение сочетанной анестезии (по сравнению с общей ане-

стезией) приводило к существенному снижению частоты развития послеоперационного делирия (1,8 и 5% соответственно). По-видимому, этот эффект связан с тем, что использование сочетанной анестезии приводит к снижению дозы общих анестетиков и опиоидов [31]. Еще одним потенциальным преимуществом ЭА, ценным для хирургии в онкологии, является снижение проявлений периоперационного транзиторного иммунодефицита, что может способствовать снижению риска развития микрометастазирования [39]. В случаях лапароскопических абдоминальных операций дополнительная польза от применения ЭА может заключаться в нивелировании побочных эффектов карбоксиперитонеума (увеличение общего периферического сосудистого сопротивления, постнагрузки на миокард, снижение сердечного выброса) за счет симпатической блокады, что в особенности ценно у пожилых пациентов с выраженной сопутствующей патологией [1].

Наряду с большим количеством доказанных и потенциальных преимуществ использования ЭА в абдоминальной хирургии, она не лишена недостатков. Во-первых, вызываемая эпидуральной анальгезией симпатическая блокада увеличивает риск развития артериальной гипотензии [34], в особенности на фоне одновременного применения средств для индукции и поддержания общей анестезии. Развитие гипотензии приводит к увеличению инфузионной нагрузки и более частому применению вазопрессорной терапии [28], что в свою очередь может привести к перегрузке жидкостью и оказать отрицательный эффект на заживление анастомоза. Во-вторых, выполнение ЭА зачастую сопровождается техническими неудачами, связанными, например, с анатомическими особенностями пациента [22]. Помимо этого, высокая частота развития моторного блока и задержки мочи при ЭА противоречит современным концепциям раннего восстановления и активизации после операций (ERAS) [21, 34]. Дополнительным ограничивающим применение ЭА обстоятельством является высокий риск возникновения эпидуральной гематомы у пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию.

При обширных открытых абдоминальных вмешательствах благоприятные эффекты ЭА оказываются существенно более значимыми, чем ее недостатки. Рост популярности данного метода регионарной анестезии пришелся на рубеж XX–XXI вв., когда стала приобретать актуальность концепция ускоренного выздоровления после операции, одним из весомых компонентов которой ввиду своих очевидных преимуществ стала ЭА (в первую очередь за счет эффективного обезболивания и возможности ранней активизации) [9, 19]. Благодаря прогрессу в хирургии и анестезиологии в настоящее время подходы к периоперационному ведению пациента претерпевают существенные изменения. И, по мнению некоторых авторов, ЭА больше не является обезболивающей панацеей [30]. В целом популярность ЭА в абдоминальной хирургии стала постепенно сни-

жаться, а применение ЭА при лапароскопических вмешательствах в рутинном варианте в настоящее время ERAS не рекомендует вовсе [21].

Сегодня в европейских странах 90% абдоминальных операций выполняется с использованием лапароскопической техники с конверсией доступа меньше чем в 10% случаев, что существенно сокращает время восстановления пациента и уменьшает боль в периоперационном периоде в сравнении с открытой хирургией [21]. При этом роль преимуществ ТЭА у пациентов, нуждающихся в лапароскопических абдоминальных оперативных вмешательствах, до сих пор окончательно не определена. Так, например, в Австралии (по данным опроса анестезиологов) частота использования ЭА в абдоминальной хирургии за пятилетие снизилась почти вдвое – с 53% в 1998 г. до 27% в 2003 г. [42].

Таким образом, общая анестезия в сочетании с ЭА при обширных операциях на органах брюшной полости потенциально имеет ряд преимуществ. Несмотря на имеющиеся недостатки, соотношение возможных негативных и положительных эффектов в пользу последних делает полностью обоснованным использование ЭА при открытых больших абдоминальных операциях. Безусловно, все преимущества, присущие ЭА в открытой хирургии, имеют место и при лапароскопических вмешательствах. Тем не менее основным фактором, ограничившим ее применение в лапароскопической абдоминальной хирургии, по данным ряда авторов, является иное соотношение риска и пользы от применения данного метода анестезии (преобладание риска). По-видимому, одним из главных побочных эффектов, определяющим это соотношение в пользу риска, является гипотензия. При этом способ проведения ЭА, т. е. скорость введения, объем и концентрация местного анестетика (МА), оказывает существенное влияние на частоту развития данного осложнения [32]. Опубликовано большое количество работ, в которых оценивали эффективность различных способов послеоперационного эпидурального обезболивания в абдоминальной хирургии. Однако таких работ, касающихся интраоперационного периода, не так уж много. И на сегодняшний день не существует единого подхода к проведению ЭА как при открытых, так и при лапароскопических операциях. Таким образом, выбор оптимального способа проведения ЭА будет способствовать снижению нежелательных последствий блокады с сохранением всех ее преимуществ, что позволит снова расширить возможности применения ЭА в абдоминальной хирургии.

Основные детерминанты эпидурального блока.

В клинической практике используют два основных способа введения МА в эпидуральное пространство (ЭП): болюсное и непрерывное. При операциях на нижних конечностях и органах малого таза, которые выполняются в условиях только лишь регионарной анестезии, как правило, используют болюсный способ введения анестетика или же смешанный вариант, поскольку считается, что достигнуть адекват-

ного уровня анальгезии (перекрыть необходимое количество сегментов) можно только при введении определенного объема раствора и дозы препарата. К тому же важным является время развития эпидурального блока. Дозы препаратов и концентрация растворов МА для ЭА, которая используется как основной метод анестезии, достаточно четко регламентированы. В абдоминальной хирургии в подавляющем большинстве случаев ЭА используется в сочетании с общей анестезией (сочетанная анестезия), причем часто применяется непрерывное введение раствора МА. В отношении способа введения, доз и объема МА, вводимого при проведении ЭА в рамках сочетанной анестезии, общепризнанного единого подхода до сих пор не выработано, и данный вопрос остается дискуссионным. Одним из спорных моментов является адекватность распространения МА при непрерывном введении во время проведения оперативного вмешательства.

Распространение МА. Распространение раствора в ЭП независимо от способа введения является переменным, в связи с этим достаточно сложно предугадать и повлиять на процесс распространения в нем МА [6–8, 17]. Кроме того, до конца не ясна точка реализации эффекта МА при проведении ЭА. По-видимому, имеется несколько путей реализации эффекта: на корешках субарахноидального нерва после диффузии через твердую мозговую оболочку; на нервных корешках, покрытых твердой мозговой оболочкой, в области эпидуральной манжеты (область, где сливаются дорзальные и вентральные корешки спинномозгового нерва); на смешанных спинномозговых нервах в паравerteбральном пространстве после выхода через межпозвонковые отверстия; системное всасывание через эпидуральные вены и лимфатические сосуды [7, 17].

Независимо от механизма реализации эффекта количество заблокированных сегментов определяется распространением раствора анестетика в ЭП. Наличием различий в площади поверхности твердой мозговой оболочки, объеме эпидурального жира и скорости всасывания в эпидуральном венозном сплетении можно объяснить изменчивость в степени, протяженности и продолжительности ЭА ропивакаином [23]. Считается, что площадь твердой мозговой оболочки и объем ликвора являются основной детерминантой продольного распределения МА и, соответственно, широты распространения блока при эпидуральной анальгезии и основным фактором, влияющим на время развития блока. Также известно, что объем эпидурального жира и скорость кровотока в эпидуральном венозном сплетении связаны с выраженностью моторного блока и с продолжительностью сенсорного блока [23].

С клинических позиций выделяют основные внешние и внутренние факторы, оказывающие влияние на распространение растворов в ЭП. К основным внутренним факторам относят рост, возраст, ожирение, беременность, атеросклероз. Объем ЭП прямо пропорционален его длине, поэтому высокие

люди требуют больший объем МА за счет большей площади ЭП. С возрастом, по мере уплотнения ареолярной ткани, происходят уменьшение объема ЭП и частичная герметизация межпозвонковых отверстий, следовательно, для заполнения ЭП у пожилых пациентов требуется меньшее количество анестетика по сравнению с более молодыми пациентами [7, 8, 24, 25]. Венозная абсорбция в ЭП также является важным фактором для реализации эффекта ЭА, у молодых лиц этот процесс происходит существенно быстрее, чем у пожилых [10]. При ожирении и беременности площадь ЭП уменьшается за счет повышенного интраабдоминального давления, а при беременности еще и за счет расширения интрадуральных вен [7, 8, 24, 25].

К внешним факторам относят положение тела пациента. В исследовании P. R. Bromage et al. было продемонстрировано, что при принятии сидячего положения необходимо увеличивать объем примерно на 0,25 мл на сегмент, чтобы достичь заданного уровня дерматомы [7]. Помимо этого, к внешним факторам также относят технику выполнения ЭА. Так, например, на распространение анестетика в ЭП влияет усилие, которое прикладывается при введении раствора МА. Для того чтобы обеспечить максимально широкое распространение раствора анестетика, D. C. Moog et al. рекомендовали обеспечить скорость введения раствора не менее 1 мл/с [37]. На практике обеспечить столь быстрое введение анестетика через эпидуральный катетер сложно, в среднем время, за которое удается ввести 1 мл анестетика, составляет 3–5 с. По-видимому, следует учитывать и положение пациента при введении анестетика, однако необходимо отметить, что распространение под действием силы тяжести происходит сравнительно медленно из-за сопротивления распространению анестетика в ЭП, в основном связанного с содержанием жира. Следует отметить, что лапароскопическая техника хирургии также в какой-то мере оказывает влияние на распространение МА в ЭП, снижая потребность в дозировке препарата.

Таким образом, закономерности распространения раствора МА в ЭП до конца не ясны, и на этот процесс влияет множество факторов.

Объем раствора. Способ введения. В середине XX в. при широком внедрении ЭА в клиническую практику в силу ряда обстоятельств раствор МА вводили преимущественно в виде болюса. И до сих пор расчет необходимого объема раствора для болюсного введения, как правило, основывается на представлениях, сформированных в этот период.

На основании полученных данных клинических и экспериментальных исследований было определено приблизительное количество раствора в мл, необходимого для блокады одного спинального сегмента. Так, например, P. Cheng et al. на основании проведенных исследований у умерших пациентов определил, что для заполнения объема ЭП и блокады одного сегмента на шейном уровне требуется 0,7 мл

раствора МА, на верхнегрудном уровне – 1,0 мл, на нижнегрудном и поясничном уровнях – 1,5 мл. При этом введение 15 мл раствора (с контрастом) перекрывало приблизительно 12 сегментов. Наиболее значимыми факторами при выборе объема раствора, по мнению авторов, являются рост пациента (объем ЭП пропорционален росту пациента) и его возраст (у пациентов старше 65 лет требуется уменьшение объема вводимого раствора МА) [10].

Наиболее широкую известность получил подход к расчету объема раствора МА, предложенный Р. R. Bromage et al., в основе которого учитывается рост пациента и определяется необходимое количество раствора на один сегмент. Так, суммарный требуемый объем раствора ропивакаина пропорционален росту пациента, причем 1 мл необходим для покрытия одного спинального сегмента при росте 150 см с дальнейшим увеличением на 0,1 мл/сегмент на каждые 5 см роста [7].

По всей видимости, этими же данными руководствовались создатели официальных инструкций к современным МА для ЭА, в которых во время хирургических вмешательств рекомендуется вводить болюсно достаточно высококонцентрированные (5,0–10,0%) растворы больших объемов (15–25 мл). При этом в инструкциях нет никаких упоминаний про сочетанную анестезию, а непрерывное введение отражено лишь в аспекте послеоперационного обезболивания.

Болюсное и непрерывное введение. При одном и том же объеме раствора болюсное введение (за счет большего давления введения раствора) может приводить к большему распространению анестетика в ЭП. В экспериментальной работе на умерших свиньях было показано, что введение 1 мл красителя путем непрерывной инфузии в течение 30 мин приводило к распространению окрашивания приблизительно на 9 см, при болюсном введении – на 15 см [38].

Более широкое распространение раствора анестетика при болюсном введении также связано с тем, что создаваемое давление обеспечивает поступление раствора из всех отверстий на конце эпидурального катетера (обычно их три). При непрерывной инфузии функционирует лишь проксимальное отверстие кончика катетера [43]. Интересно, что очевидных различий в распространении раствора между эпидуральными катетерами с одним концевым отверстием и катетерами с тремя отверстиями не выявлено [29].

В рамках послеоперационного обезболивания болюсное введение 5 мл 0,375%-ного раствора бупивакаина по сравнению с непрерывным введением оказывало более выраженный анальгетический эффект, вызывало более выраженный моторный блок, немного большее распространение по сегментам и приблизительно одинаковый уровень гипотензии [16].

Клинических исследований, в которых оценивали распространение раствора при непрерывной

эпидуральной инфузии, совсем немного. В одной из таких работ у пациентов, которым проводили ЭА при оперативных вмешательствах, требующих КТ-сопровождения (эмболизация печеночной артерии, радиочастотная абляция опухолей печени и легких), оценивали уровень блока по клиническим данным и распространению контрастного вещества, вводимого в ЭП вместе с раствором МА путем непрерывной инфузии [35]. Методология исследования подразумевала стандартную катетеризацию ЭП на среднегрудном (Th_5 – Th_6) и нижнегрудном уровнях (Th_{10} – Th_{11}) с нагрузочной дозой 6 мл 1,5%-ного раствора лидокаина перед операцией и непрерывной инфузией 0,25%-ного раствора ропивакаина, смешанного с контрастным веществом (йогексол). Скорость инфузии – в диапазоне от 5 до 6 мл/ч. Длительность инфузии соответствовала длительности операции – приблизительно равнялась 2 ч. Уровень анестезии оценивался путем теста с потерей холодовой чувствительности каждые 15 мин. Суммарный объем введенного раствора составлял от 10 до 13 мл. В результате этой уникальной работы авторы получили результаты, свидетельствующие о достаточно широком радиографическом распространении МА (6–15 сегментов в зависимости от места катетеризации). Потерю чувствительности наблюдали на протяжении 6–8 сегментов, что вполне обеспечивало необходимый уровень анальгезии. В ранее выполненных работах было выявлено, что при болюсном введении распространение контрастного вещества соответствовало клиническому уровню блокады [25, 50].

Имеется большое количество современных публикаций, в которых сравнивали болюсное или непрерывное введение раствора МА при проведении послеоперационной ЭА, в том числе и после абдоминальных хирургических вмешательств. Как правило, при применении непрерывной инфузии клинически удается добиться оптимального блока, но с меньшей частотой нежелательных явлений, в том числе гипотензии, в сравнении с болюсным введением [36]. По-видимому, более широкое распространение раствора в ЭП при болюсном введении провоцирует более широкую десимпатизацию и, следовательно, гипотензию. С другой стороны, даже при сравнительно невысокой скорости введения раствора МА при непрерывном введении обеспечивается адекватный уровень анальгезии, по крайней мере в послеоперационном периоде.

Доза и концентрация. В свете современных представлений основными изменяемыми факторами, определяющими качество ЭА при непрерывном введении МА, считаются его суммарная доза и скорость введения [14]. При этом объем и концентрация при сохранении общей дозы, по-видимому, играют менее значимую роль при непрерывном введении МА [22]. Обеспечить необходимую эпидуральную дозу можно как за счет изменения объема, так и за счет изменения концентрации. На сегодняшний день опубликовано много работ, посвященных сравне-

нию эффективности ЭА с использованием разных концентраций и объемов при различных оперативных вмешательствах. Особенно много публикаций посвящено изучению послеоперационной ЭА. Следует отметить, что, судя по данным литературы, однозначного суждения в отношении того, что именно вносит больший вклад (объем или концентрация) в распространение и характеристики ЭА, пока не выработано.

Известно, что при одинаковой концентрации больший объем раствора МА при болюсном введении вызывает блокаду большего количества сегментов, причем отмечается нелинейный характер этой зависимости [7].

Эффект от применения раствора с меньшей концентрацией, но в большем объеме (при неизменной дозе) при болюсном применении также отчетливо выражен. Например, количество дерматомов, заблокированных при проведении эпидуральной анальгезии при родах с использованием одинаковой дозы МА, оказалось больше в группе с большим объемом раствора бупивакаина (20 мл 0,1%), чем в группах с более низким объемом (10 мл 0,2% и 4 мл 0,5%) [11]. При этом длительность эффекта оказалась также больше в группе с применением 20 мл 0,1%-ного раствора бупивакаина, а качество обезболивания сопоставимо с применением 10 мл 0,2%-ного раствора. Применение 4 мл 0,5% оказалось неэффективным, по-видимому, вследствие недостаточного распространения блока. Несколько иные результаты были получены при оценке поясничной ЭА при гинекологических хирургических вмешательствах, распространение блока было сходным при использовании 20 мл 1%-ного раствора лидокаина и 10 мл 2%-ного раствора лидокаина, однако интенсивность блокады была выше в группе с использованием 2%-ного раствора МА [46].

При проведении ТЭА с использованием непрерывной инфузии растворов с различной концентрацией левобупивакаина, но с одинаковой дозой (15 мг/ч) выявили, что использование растворов МА с меньшей концентрацией (в большем объеме) приводило к более широкому распространению эпидурального блока, но при этом также чаще отмечали гипотензию и даже более выраженный уровень моторного блока [14, 15]. Выявленные неблагоприятные эффекты ЭА, по-видимому, можно объяснить более широким распространением эпидурального блока. Одновременно результаты исследования позволяют предположить, что снижение концентрации и дозы МА до определенного предела может не оказывать существенного влияния на качество эпидурального блока.

Снижение дозы МА за счет уменьшения концентрации увеличивает вероятность развития дифференциальной блокады. У здоровых добровольцев при проведении ЭА использовали 20 мл бупивакаина с различной концентрацией МА (0,075; 0,125; 0,25; 0,5%). Использование низких концентраций раствора бупивакаина (0,075 и 0,125%) приводи-

ло к развитию анестезии без нарушения моторной функции нижних конечностей, более высокие концентрации вызвали развитие моторного блока [5].

Результаты трех крупных исследований, в которых приняло участие 9 000 пациентов, показали, что частота встречаемости гипотензии при использовании эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде составляет 0,7–3,0% и зависит от используемой концентрации (0,0625–0,2500%) бупивакаина и применяемых критериев гипотензии [13, 45, 48]. При использовании менее концентрированных растворов частота развития гипотензии снижается с 35 до 7%, хотя время начала блока несколько увеличивается [33].

В отчете Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) отмечено, что частота возникновения гипотензии при проведении ЭА существенно различалась в зависимости от концентрации используемого ропивакаина: 54,6; 49,2; 38,7% при введении 1; 0,75; 0,5% ропивакаина соответственно [49].

К сожалению, публикаций, в которых оценивали эффективность интраоперационной ЭА в сочетании с общей анестезией с использованием различных концентраций, не так много. Развитие гипотензии на фоне эпидуральной блокады и введения препаратов для общей анестезии является еще более вероятным событием, поскольку гипотензивный эффект обоих методов анестезии суммируется. При сравнении трех концентраций (0,2; 0,375; 0,75%) МА при болюсном введении в условиях сочетанной анестезии пришли к выводу, что частота возникновения гипотензии составила 61,2%, а более заметное снижение среднего артериального давления наблюдалось в группе с применением 0,75%-ного раствора ропивакаина, особенно этот эффект был выражен у пациентов старше 60 лет [26]. К сожалению, в работе не оценивали другие характеристики эпидурального блока, помимо этого в группах использовали один и тот же объем раствора МА (8 мл), соответственно, доза вводимого препарата в группах отличалась.

Применение непрерывной инфузии с низкой концентрацией МА в ЭП, по-видимому, обеспечивает лучшую компенсацию со стороны системы кровообращения вследствие постепенного развития симпатической блокады, а анестезиолог получает дополнительную возможность управлять шириной распространения эпидурального блока [2].

Таким образом, в современной клинической медицине большая доля эпидуральных блоков в периоперационном периоде осуществляется по принципу непрерывной инфузии, что позволяет снизить частоту критических инцидентов, сохраняя при этом сопоставимую с болюсным введением анальгетическую эффективность. Существует понимание о том, что на характер ЭА влияет не только скорость введения, но и суммарная доза введенного МА. До конца не ясно, что из образующих дозу переменных, объем или концентрация, вносит больший вклад в характер ЭА и долю ее нежелательных

проявлений. Современный подход к проведению ЭА заключаются в том, что нужно использовать минимальную концентрацию и объем раствора МА, которые необходимы для обеспечения адекватной анальгезии, но при этом позволяют снизить число эпизодов гипотензии, выраженность моторного блока и других нежелательных эффектов ЭА. Данный подход является особенно актуальным у пациентов, которым выполняются плановые абдоминальные оперативные вмешательства, поскольку ЭА при этом обычно используется в рамках сочетанной анестезии, а пациенты, которым выполняются эти операции, относятся к старшей возрастной группе и отягощены по сопутствующей патологии.

Применение интраоперационной непрерывной инфузии МА в современной клинической практике. Как уже упоминалось ранее, публикаций, в которых оценивали различные способы введения МА в ЭП при проведении оперативного вмешательства, не так много, при этом единого подхода к проведению сочетанной анестезии в настоящее время не выработано. Отсутствуют четкие рекомендации в отношении скорости введения, а также концентрации и объема вводимого раствора МА. И, наоборот, имеется множество публикаций, посвященных проведению ЭА в послеоперационном периоде [18, 27, 47].

В современной практике используют широкий диапазон доз и концентраций МА (0,125–0,75%) для интраоперационной эпидуральной анальгезии, вводимых болюсно и/или в виде непрерывной инфузии. По-видимому, самая популярная в мире стратегия – введение болюсной нагрузочной дозы с дальнейшей непрерывной инфузией препарата. Показательным является дизайн исследования, выполненного авторами из Китая [51]. По их мнению, для подавления ноцицепции при абдоминальных операциях необходима блокада как минимум 8 сегментов спинного мозга ($\text{Th}_5\text{--L}_1$). Такое распространение симпатического блока может привести к значительным гемодинамическим колебаниям. В связи с этим авторы сравнили три варианта проведения сочетанной анестезии, отличающиеся по способу проведения интраоперационной ТЭА. В исследование было включено 75 пациентов, разделенных на три группы в зависимости от концентрации ропивакаина: группа 1 – 0,1%, группа 2 – 0,375%, группа 3 – 0,1% + 0,375%. Во всех группах использовался непрерывный способ введения МА с предшествующей нагрузочной болюсной дозой. Объем МА рассчитывали на основании схемы Р. R. Bromage [7]. Результат проведенной работы наглядно продемонстрировал, что уровень анальгезии был недостаточным в первой группе на протяжении всей операции, а наибольшая инфузионная нагрузка и вазопрессорная терапия были в группе 2. Авторы пришли к выводу, что сочетание общей анестезии с эпидуральной анальгезией болюсного ропивакаина 0,375% для разреза и зашивания брюшной стенки и ропивакаина 0,1% в виде непрерывной инфузии при интраоперационных висцеральных манипуля-

циях обеспечивает относительно стабильный гемодинамический профиль и приемлемый уровень анальгезии.

В одной из работ, сравнивающих сочетанную и общую анестезию при больших абдоминальных операциях [20] ТЭА проводили в режиме непрерывной инфузии ропивакаина 0,2% в комбинации с фентанилом 1 мкг/мл со скоростью 5,5–7,5 мл/ч. Непрерывной инфузии предшествовала нагрузочная болюсная доза в объеме 11–13 мл. Результаты данной работы показали высокий уровень анальгезии при применении сочетанной анестезии, но в 30% случаев отмечали выраженные эпизоды гипотензии, требующей длительного применения вазопрессоров и большего объема инфузионной терапии. Авторами данной работы было продемонстрировано, что отрицательные эффекты со стороны гемодинамики связаны по большей мере не столько с непрерывной инфузией, сколько с нагрузочной болюсной дозой МА перед непрерывным введением [33]. При сравнении двух нагрузочных доз бупивакаина (0,08 и 0,5%) с объемом 8 мл пришли к выводу, что менее концентрированный раствор нагрузочной дозы более безопасен и ассоциирован с меньшим числом эпизодов гипотензии. Это подтверждается результатами недавней публикации [26], где авторами была продемонстрирована прямая пропорциональная связь между увеличением концентрации болюсной дозы МА и негативным влиянием на гемодинамику. Возможно, нагрузочный объем способствует при дальнейшей непрерывной инфузии продвижению МА, уже находящегося в ЭП, в краниальном направлении. Следовательно, исключение нагрузочной дозы может обеспечить более стабильный гемодинамический профиль. Например, авторы одной из публикаций проводили сочетанную анестезию при лапароскопических колоректальных операциях без нагрузочной дозы, используя непрерывную инфузию 0,3%-ного раствора ропивакаина со скоростью 6–12 мл/ч [52]. Частота развития гипотензии в этом исследовании при применении ЭА составила 5,1%.

Е. С. Горобец и др. считают целесообразным для проведения ЭА применение малых доз нескольких компонентов, действующих на разных уровнях проведения ноцицептивных импульсов. При этом, как считают авторы, удастся достигать необходимого результата при минимуме побочных эффектов. Авторы рекомендуют использовать смесь «2–2–2», состоящую из ропивакаина 2 мг/мл, адреналина 2 мкг/мл и фентанила 2 мкг/мл. Начинать ее введение следует через 5 мин после стандартной тест-дозы (2 мл 2%-ного раствора лидокаина) со скоростью 3–12 (и даже 15) мл/ч. Эту смесь применяют с самого начала операции и в течение всего послеоперационного периода, изменяя лишь темп инфузии, в зависимости от эффективности анальгезии и величины артериального давления [3]. Описанный вариант проведения ЭА впервые был предложен норвежскими анестезиологами G. Niemi и H. Breivik [40].

Заключение

ЭА обладает значительным количеством преимуществ, за счет чего широко применяется во многих областях хирургии, в том числе при открытых абдоминальных операциях. Тем не менее при лапароскопическом доступе ее актуальность сегодня ставится под сомнение в связи с возможным преобладанием нежелательных эффектов ЭА над пользой от ее при-

менения. Успех эпидуральной блокады во многом определяет способ ее проведения, т. е. скорость введения МА, его объем и концентрацию. По нашему мнению, совпадающему с рядом авторов, модификация способа проведения, в частности использование непрерывного пути введения растворов с низкой концентрацией, может способствовать сохранению положительных эффектов ЭА с минимизацией нежелательных явлений.

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

1. Балыкова Е. В., Хачатурова Э. А., Селова Г. Н. Состояние центральной гемодинамики при различных видах анестезии при лапароскопических операциях по поводу рака толстой кишки у пожилых больных // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 2. – С. 19–22. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-tsentralnoy-gemodinamiki-pri-razlichnyh-vidah-anestezii-pri-laparoskopicheskikh-operatsiyah-po-povodu-raka-tolstoy-kishki-u> (дата обращения: 28.02.2022).
2. Гаряев Р. В. Длительная эпидуральная анальгезия и артериальная гипотензия // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2011. – Т. V, № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dlitelnaya-epiduralnaya-analgeziya-i-arterialnaya-gipotenziya> (дата обращения: 28.02.2022).
3. Горобец Е. С. Принципы анестезии при абдоминальных онкологических операциях // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2009. – № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsiipy-anestezii-pri-abdominalnyh-onkologicheskikh-operatsiyah> (дата обращения: 22.01.2022).
4. Barr J., Boulind C., Foster J. D. et al. Impact of analgesic modality on stress response following laparoscopic colorectal surgery: a post-hoc analysis of a randomised controlled trial // *Tech. Coloproctol.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 231–239. <https://doi.org/10.1007/s10151-015-1270-0>.
5. Brennum J., Nielsen P. T., Horn A., et al. Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man; dose-response effect of bupivacaine // *Pain.* – 1994. – Vol. 56, № 3. – P. 315–326. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90170-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90170-8).
6. Bromage P. R. Mechanism of action of extradural analgesia // *Br. J. Anaesth.* – 1975. – Vol. 47. – P. 199–211. PMID: 1096918.
7. Bromage P. R. Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study // *Br. J. Anaesth.* – 1962. – Vol. 34. – P. 161–178. <https://doi.org/10.1093/bja/34.3.161>.
8. Burn J. M., Guyer P. B., Langdon L. The spread of solutions injected into the epidural space. A study using epidurograms in patients with the lumbosacral syndrome // *Br. J. Anaesth.* – 1973. – Vol. 45, № 4. – P. 338–345. <https://doi.org/10.1093/bja/45.4.338>.
9. Carli F., Kehlet H., Baldini G. et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2011. – Vol. 36, № 1. – P. 63–72. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e31820307f7>.
10. Cheng P. A. The anatomical and clinical aspects of epidural anesthesia. I // *Anesth. Analg.* – 1963. – Vol. 42. – P. 398–406. PMID: 14020539.
11. Christiaens F., Verborgh C., Dierick A. et al. Effects of diluent volume of a single dose of epidural bupivacaine in parturients during the first stage of labor // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 1998. – Vol. 23, № 2. – P. 134–141. doi:10.1097/00115550-199823020-00004.
12. Cook T. M., Counsell D., Wildsmith J. A. Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102, № 2. – P. 179–190. doi:10.1093/bja/aen360.
13. de Leon-Casasola O. A., Parker B., Lema M. J. et al. Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4,227 surgical cancer patients // *Anesthesiology.* – 1994. – Vol. 81, № 2. – P. 368–375. doi: 10.1097/0000542-199408000-00015.
14. Darnedde M., Stadler M., Bardiau F. et al. Comparison of different concentrations of levobupivacaine for post-operative epidural analgesia //
1. Balykova E.V., Khachaturova E.A., Selova G.N. Status of central hemodynamics in patients with different types of anesthesia during laparoscopic operations about colon cancer in elderly patients. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2012, no. 2, pp. 19–22. (In Russ.) Epub. Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-tsentralnoy-gemodinamiki-pri-razlichnyh-vidah-anestezii-pri-laparoskopicheskikh-operatsiyah-po-povodu-raka-tolstoy-kishki-u> (Accessed: 28.02.2022).
2. Garyaev R.V. Prolonged epidural analgesia and arterial hypertension. *Regionarnaya Anestesia i Lecheniye Ostroy Boli*, 2011, vol. 5, no. 1. (In Russ.) (Epub.), Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/dlitelnaya-epiduralnaya-analgeziya-i-arterialnaya-gipotenziya> (Accessed: 28.02.2022).
3. Gorobets E.S. Anesthesia principles in abdominal oncological operations. *Regionarnaya Anestesia i Lecheniye Ostroy Boli*, 2009, no. 2. (In Russ.) (Epub.), Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/printsiipy-anestezii-pri-abdominalnyh-onkologicheskikh-operatsiyah> (Accessed: 22.01.2022).
4. Barr J., Boulind C., Foster J.D. et al. Impact of analgesic modality on stress response following laparoscopic colorectal surgery: a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Tech. Coloproctol.*, 2015, vol. 19, no. 4, pp. 231–239. <https://doi.org/10.1007/s10151-015-1270-0>.
5. Brennum J., Nielsen P.T., Horn A., et al. Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man; dose-response effect of bupivacaine. *Pain*, 1994, vol. 56, no. 3, pp. 315–326. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90170-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90170-8).
6. Bromage P.R. Mechanism of action of extradural analgesia. *Br. J. Anaesth.*, 1975, vol. 47, pp. 199–211. PMID: 1096918.
7. Bromage P.R. Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. *Br. J. Anaesth.*, 1962, vol. 34, pp. 161–178. <https://doi.org/10.1093/bja/34.3.161>.
8. Burn J.M., Guyer P.B., Langdon L. The spread of solutions injected into the epidural space. A study using epidurograms in patients with the lumbosacral syndrome. *Br. J. Anaesth.*, 1973, vol. 45, no. 4, pp. 338–345. <https://doi.org/10.1093/bja/45.4.338>.
9. Carli F., Kehlet H., Baldini G. et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2011, vol. 36, no. 1, pp. 63–72. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e31820307f7>.
10. Cheng P.A. The anatomical and clinical aspects of epidural anesthesia. I. *Anesth. Analg.*, 1963, vol. 42, pp. 398–406. PMID: 14020539.
11. Christiaens F., Verborgh C., Dierick A. et al. Effects of diluent volume of a single dose of epidural bupivacaine in parturients during the first stage of labor. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 1998, vol. 23, no. 2, pp. 134–141. doi:10.1097/00115550-199823020-00004.
12. Cook T.M., Counsell D., Wildsmith J.A. Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br. J. Anaesth.*, 2009, vol. 102, no. 2, pp. 179–190. doi:10.1093/bja/aen360.
13. de Leon-Casasola O.A., Parker B., Lema M.J. et al. Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4,227 surgical cancer patients. *Anesthesiology*, 1994, vol. 81, no. 2, pp. 368–375. doi: 10.1097/0000542-199408000-00015.
14. Darnedde M., Stadler M., Bardiau F. et al. Comparison of different concentrations of levobupivacaine for post-operative epidural analgesia. *Acta*

- Acta. Anaesthesiol. Scand. – 2003. – Vol. 47, № 7. – P. 884–890. doi:10.1034/j.1399-6576.2003.00182.x.
15. Dernerde M., Stadler M., Bardiau F. et al. Continuous epidural infusion of large concentration/small volume versus small concentration/large volume of levobupivacaine for postoperative analgesia // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 96, № 3. – P. 796–801. doi:10.1213/01.ANE.0000048977.66133.D5.
16. Duncan L. A., Fried M. J., Lee A. et al. Comparison of continuous and intermittent administration of extradural bupivacaine for analgesia after lower abdominal surgery // *Br. J. Anaesth.* – 1998. – Vol. 80, № 1. – P. 7–10. doi:10.1093/bja/80.1.7.
17. Emanuelsson B. M., Persson J., Alm C. et al. Systemic absorption and block after epidural injection of ropivacaine in healthy volunteers // *Anesthesiology*. – 1997. – Vol. 87, № 6. – P. 1309–1317. doi:10.1097/0000542-199712000-00008.
18. Etches R. C., Writer W. D., Ansley D. et al. Continuous epidural ropivacaine 0.2% for analgesia after lower abdominal surgery // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 84, № 4. – P. 784–790. doi:10.1097/0000539-199704000-00016.
19. Gatt M., Khan S., MacFie J. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 29, № 5. – P. 434–440. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.06.005>.
20. Goldmann A., Hoehne C., Fritz G. A. et al. Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics // *Med. Sci. Monit.* – 2008. – Vol. 14, № 9. – P. 445–452. PMID: 18758414.
21. Gustafsson U. O., Scott M. J., Schwenk W. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations // *World J. Surg.* – 2013. – Vol. 37, № 2. – P. 259–284. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1772-0>.
22. Hermanides J., Hollmann M. W., Stevens M. F. et al. Failed epidural: causes and management // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 2. – P. 144–154. <https://doi.org/10.1093/bja/aes214>.
23. Higuchi H., Adachi Y., Kazama T. Factors affecting the spread and duration of epidural anesthesia with ropivacaine // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101, № 2. – P. 451–460. <https://doi.org/10.1097/0000542-200408000-00027>.
24. Hogan Q. Distribution of solution in the epidural space: examination by cryomicrotome section // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2002. – Vol. 27. – P. 150–156. <https://doi.org/10.1053/rapm.2002.29748>.
25. Hogan Q. Epidural catheter tip position and distribution of injectate evaluated by computed tomography // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol. 90, № 4. – P. 964–970. <https://doi.org/10.1097/0000542-199904000-00006>.
26. Hong J. M., Lee H. J., Oh Y. J. et al. Observations on significant hemodynamic changes caused by a high concentration of epidurally administered ropivacaine: correlation and prediction study of stroke volume variation and central venous pressure in thoracic epidural anesthesia // *BMC Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 153. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0444-x>.
27. Hübner M., Litz R. J., Sengebusch K. H. et al. A comparison of five solutions of local anaesthetics and/or sufentanil for continuous, postoperative epidural analgesia after major urological surgery // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2001. – Vol. 18, № 7. – P. 450–457. doi:10.1046/j.1365-2346.2001.00865.x.
28. Hübner M., Blanc C., Roulin D. et al. Randomized clinical trial on epidural versus patient-controlled analgesia for laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery pathway // *Ann. Surg.* – 2015. – Vol. 261, № 4. – P. 648–653. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000838>.
29. Kaynar A. M., Shankar K. B. Epidural infusion: continuous or bolus? // *Anesth. Analg.* – 1999. – Vol. 89, № 2. – P. 534. doi:10.1097/0000539-199908000-00063.
30. Kettner S. C., Willschke H., Marhofer P. Does regional anaesthesia really improve outcome? // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 107. – P. 90–95. doi:10.1093/bja/aer340.
31. Li Y. W., Li H. J., Li H. J. et al. Delirium in older patients after combined epidural-general anesthesia or general anesthesia for major surgery: a randomized trial // *Anesthesiology*. – 2021. – Vol. 135, № 2. – P. 218–232. doi:10.1097/ALN.0000000000003834.
32. Low J., Johnston N., Morris C. Epidural analgesia: first do no harm // *Anaesthesia*. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 1–3. doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05407.x.
33. MacLeod D. M., Tey H. K., Byers G. F. et al. The loading dose for continuous infusion epidural analgesia. A technique to reduce the incidence of hypotension // *Anaesthesia*. – 1987. – Vol. 42, № 4. – P. 377–381. doi:10.1111/j.1365-2044.1987.tb03978.x.
34. Marret E., Remy C., Bonnet F. The postoperative pain forum group. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94, № 6. – P. 665–673. doi:10.1002/bjs.5825.
- Anaesthesiol. Scand.*, 2003, vol. 47, no. 7, pp. 884–890. doi:10.1034/j.1399-6576.2003.00182.x.
15. Dernerde M., Stadler M., Bardiau F. et al. Continuous epidural infusion of large concentration/small volume versus small concentration/large volume of levobupivacaine for postoperative analgesia. *Anesth. Analg.*, 2003, vol. 96, no. 3, pp. 796–801. doi:10.1213/01.ANE.0000048977.66133.D5.
16. Duncan L.A., Fried M.J., Lee A. et al. Comparison of continuous and intermittent administration of extradural bupivacaine for analgesia after lower abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*, 1998, vol. 80, no. 1, pp. 7–10. doi:10.1093/bja/80.1.7.
17. Emanuelsson B.M., Persson J., Alm C. et al. Systemic absorption and block after epidural injection of ropivacaine in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997, vol. 87, no. 6, pp. 1309–1317. doi:10.1097/0000542-199712000-00008.
18. Etches R.C., Writer W.D., Ansley D. et al. Continuous epidural ropivacaine 0.2% for analgesia after lower abdominal surgery. *Anesth. Analg.*, 1997, vol. 84, no. 4, pp. 784–790. doi:10.1097/0000539-199704000-00016.
19. Gatt M., Khan S., MacFie J. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.*, 2010, vol. 29, no. 5, pp. 434–440. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.06.005>.
20. Goldmann A., Hoehne C., Fritz G.A. et al. Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. *Med. Sci. Monit.*, 2008, vol. 14, no. 9, pp. 445–452. PMID: 18758414.
21. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. *World J. Surg.*, 2013, vol. 37, no. 2, pp. 259–284. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1772-0>.
22. Hermanides J., Hollmann M.W., Stevens M.F. et al. Failed epidural: causes and management. *Br. J. Anaesth.*, 2012, vol. 109, no. 2, pp. 144–154. <https://doi.org/10.1093/bja/aes214>.
23. Higuchi H., Adachi Y., Kazama T. Factors affecting the spread and duration of epidural anesthesia with ropivacaine. *Anesthesiology*, 2004, vol. 101, no. 2, pp. 451–460. <https://doi.org/10.1097/0000542-200408000-00027>.
24. Hogan Q. Distribution of solution in the epidural space: examination by cryomicrotome section. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2002, vol. 27, pp. 150–156. <https://doi.org/10.1053/rapm.2002.29748>.
25. Hogan Q. Epidural catheter tip position and distribution of injectate evaluated by computed tomography. *Anesthesiology*, 1999, vol. 90, no. 4, pp. 964–970. <https://doi.org/10.1097/0000542-199904000-00006>.
26. Hong J.M., Lee H.J., Oh Y.J. et al. Observations on significant hemodynamic changes caused by a high concentration of epidurally administered ropivacaine: correlation and prediction study of stroke volume variation and central venous pressure in thoracic epidural anesthesia. *BMC Anesthesiol.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 153. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0444-x>.
27. Hübner M., Litz R.J., Sengebusch K.H. et al. A comparison of five solutions of local anaesthetics and/or sufentanil for continuous, postoperative epidural analgesia after major urological surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2001, vol. 18, no. 7, pp. 450–457. doi:10.1046/j.1365-2346.2001.00865.x.
28. Hübner M., Blanc C., Roulin D. et al. Randomized clinical trial on epidural versus patient-controlled analgesia for laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery pathway. *Ann. Surg.*, 2015, vol. 261, no. 4, pp. 648–653. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000838>.
29. Kaynar A.M., Shankar K.B. Epidural infusion: continuous or bolus? *Anesth. Analg.*, 1999, vol. 89, no. 2, pp. 534. doi:10.1097/0000539-199908000-00063.
30. Kettner S.C., Willschke H., Marhofer P. Does regional anaesthesia really improve outcome? *Br. J. Anaesth.*, 2011, vol. 107, pp. 90–95. doi:10.1093/bja/aer340.
31. Li Y.W., Li H.J., Li H.J. et al. Delirium in older patients after combined epidural-general anesthesia or general anesthesia for major surgery: a randomized trial. *Anesthesiology*, 2021, vol. 135, no. 2, pp. 218–232. doi:10.1097/ALN.0000000000003834.
32. Low J., Johnston N., Morris C. Epidural analgesia: first do no harm. *Anaesthesia*, 2008, vol. 63, no. 1, pp. 1–3. doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05407.x.
33. MacLeod D.M., Tey H.K., Byers G.F. et al. The loading dose for continuous infusion epidural analgesia. A technique to reduce the incidence of hypotension. *Anaesthesia*, 1987, vol. 42, no. 4, pp. 377–381. doi:10.1111/j.1365-2044.1987.tb03978.x.
34. Marret E., Remy C., Bonnet F. The postoperative pain forum group. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br. J. Surg.*, 2007, vol. 94, no. 6, pp. 665–673. doi:10.1002/bjs.5825.

35. Matsusaki T., Kaku R., Ono D. et al. Radio contrast imaging for continuous epidural infusion in humans: a report of three cases // *J. Pain Res.* – 2019. – Vol. 25, № 12. – P. 1077–1082. doi:10.2147/JPR.S193500.
36. Mirea L. E., Pavelescu D., Luca-Vasilu I. et al. Continuous thoracic epidural analgesia (CTEA) vs. intermittent bolus epidural analgesia (IBTEA) reduces hypotension risk and opioids use in major thoracic surgery // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 128. https://doi.org/10.1097/00003643-201306001-00398.
37. Moore D. C., Bridenbaugh L. D., Van Ackeren E. G. et al. Spread of radiopaque solutions in the epidural space of the human adult corpse // *Anesthesiology.* – 1958. – Vol. 19, № 3. – P. 377–385. https://doi.org/10.1097/00000542-195805000-00007.
38. Mowat I., Tang R., Vaghadia H. et al. Epidural distribution of dye administered via an epidural catheter in a porcine model // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 277–281. https://doi.org/10.1093/bja/aev432.
39. Myles P. S., Peyton P., Silbert B. et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. 1491. https://doi.org/10.1136/bmj.d1491.
40. Niemi G., Breivik H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized double-blinded crossover study with and without epinephrine // *Anesth. Analg.* – 2002. – Vol. 94, № 6. – P. 1598–1605. https://doi.org/10.1097/00000539-200206000-00044.
41. Nygard E., Kofoed K. F., Freiberg J. et al. Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 17. – P. 2165–2170. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163551.33812.1A.
42. Power G. E., Warden B., Cooke K. Changing patterns in the acute pain service: epidural versus patient-controlled analgesia // *Anaesth. Intens. Care.* – 2005. – Vol. 33. – P. 501–505. https://doi.org/10.1177/0310057x0503300413.
43. Power I., Thornburn J. Differential flow from multihole epidural catheters // *Anesthesia.* – 1988. – Vol. 43, № 10. – P. 876–878. doi:10.1111/j.1365-2044.1988.tb05605.x.
44. Rigg J. R. A., Jamrozik K., Myles P. S. et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, № 9314. – P. 1276–1282. doi:10.1016/S0140-6736(02)08266-1.
45. Rygnestad T., Borchgrevink P. C., Eide E. Postoperative epidural infusion of morphine and bupivacaine is safe on surgical wards. Organisation of the treatment, effects and side-effects in 2000 consecutive patients // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 1997. – Vol. 41, № 7. – P. 868–876. doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04802.x.
46. Sakura S., Sumi M., Kushizaki H. et al. Concentration of lidocaine affects intensity of sensory block during lumbar epidural anesthesia // *Anesth. Analg.* – 1999. – Vol. 88, № 1. – P. 123–127. PMID: 9895078.
47. Scott D. A., Chamley D. M., Mooney P. H. et al. Epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia after major lower abdominal surgery – a dose finding study // *Anesth. Analg.* – 1995. – Vol. 81, № 5. – P. 982–986. doi:10.1097/0000539-199511000-00015.
48. Tsui S. L., Irwin M. G., Wong C. M. et al. An audit of the safety of an acute pain service // *Anaesthesia.* – 1997. – Vol. 52, № 11. – P. 1042–1047. doi:10.1111/j.1365-2044.1997.232-az0371.x.
49. U.S. Food and Drug Administration. Naropin (Ropivacaine HCL) injection.2006. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020533s014lbl.pdf. Accessed 25 June 2017.
50. Yokoyama M., Hanazaki M., Fujii H. et al. Correlation between the distribution of contrast medium and the extent of blockade during epidural anesthesia // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol. 100, № 6. – P. 1504–1510. https://doi.org/10.1097/00000542-200406000-00024.
51. Zhou Q. H., Xiao W. P., Yun X. Epidural anaesthesia with goal-directed administration of ropivacaine improves haemodynamic stability when combined with general anaesthesia in elderly patients undergoing major abdominal surgery // *Anaesth. Intens. Care.* – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 82–89. https://doi.org/10.1177/0310057X1304100114.
52. Zingg U., Miskovic D., Hamel C. T. et al. Influence of thoracic epidural analgesia on postoperative pain relief and ileus after laparoscopic colorectal resection: benefit with epidural analgesia // *Surg. Endosc.* – 2009. – Vol. 23, № 2. – P. 276–282. https://doi.org/10.1007/s00464-008-9888-x.
35. Matsusaki T., Kaku R., Ono D. et al. Radio contrast imaging for continuous epidural infusion in humans: a report of three cases. *J. Pain Res.*, 2019, vol. 25, no. 12, pp. 1077–1082. doi:10.2147/JPR.S193500.
36. Mirea L.E., Pavelescu D., Luca-Vasilu I. et al. Continuous thoracic epidural analgesia (CTEA) vs. intermittent bolus epidural analgesia (IBTEA) reduces hypotension risk and opioids use in major thoracic surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2013, vol. 30, pp. 128. https://doi.org/10.1097/00003643-201306001-00398.
37. Moore D.C., Bridenbaugh L.D., Van Ackeren E.G. et al. Spread of Radiopaque Solutions in the Epidural Space of the Human Adult Corpse. *Anesthesiology*, 1958, vol. 19, no. 3, pp. 377–385. https://doi.org/10.1097/00000542-195805000-00007.
38. Mowat I., Tang R., Vaghadia H. et al. Epidural distribution of dye administered via an epidural catheter in a porcine model. *Br. J. Anaesth.*, 2016, vol. 16, no. 2, pp. 277–281. https://doi.org/10.1093/bja/aev432.
39. Myles P.S., Peyton P., Silbert B. et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ*, 2011, vol. 342, pp. 1491. https://doi.org/10.1136/bmj.d1491.
40. Niemi G., Breivik H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized double-blinded crossover study with and without epinephrine. *Anesth. Analg.*, 2002, vol. 94, no. 6, pp. 1598–1605. https://doi.org/10.1097/00000539-200206000-00044.
41. Nygard E., Kofoed K.F., Freiberg J. et al. Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease. *Circulation*, 2005, vol. 111, no. 17, pp. 2165–2170. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163551.33812.1A.
42. Power G.E., Warden B., Cooke K. Changing patterns in the acute pain service: epidural versus patient-controlled analgesia. *Anaesth. Intens. Care*, 2005, vol. 33, pp. 501–505. https://doi.org/10.1177/0310057x0503300413.
43. Power I., Thornburn J. Differential flow from multihole epidural catheters. *Anesthesia*, 1988, vol. 43, no. 10, pp. 876–878. doi:10.1111/j.1365-2044.1988.tb05605.x.
44. Rigg J.R.A., Jamrozik K., Myles P.S. et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*, 2002, vol. 359, no. 9314, pp. 1276–1282. doi:10.1016/S0140-6736(02)08266-1.
45. Rygnestad T., Borchgrevink P.C., Eide E. Postoperative epidural infusion of morphine and bupivacaine is safe on surgical wards. Organisation of the treatment, effects and side-effects in 2000 consecutive patients. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, 1997, vol. 41, no. 7, pp. 868–876. doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04802.x.
46. Sakura S., Sumi M., Kushizaki H. et al. Concentration of lidocaine affects intensity of sensory block during lumbar epidural anesthesia. *Anesth. Analg.*, 1999, vol. 88, no. 1, pp. 123–127. PMID: 9895078.
47. Scott D.A., Chamley D.M., Mooney P.H. et al. Epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia after major lower abdominal surgery – a dose finding study. *Anesth. Analg.*, 1995, vol. 81, no. 5, pp. 982–986. doi:10.1097/00000539-199511000-00015.
48. Tsui S.L., Irwin M.G., Wong C.M. et al. An audit of the safety of an acute pain service. *Anaesthesia*, 1997, vol. 52, no. 11, pp. 1042–1047. doi:10.1111/j.1365-2044.1997.232-az0371.x.
49. U.S. Food and Drug Administration. Naropin (Ropivacaine HCL) injection.2006. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020533s014lbl.pdf. Accessed 25 June 2017.
50. Yokoyama M., Hanazaki M., Fujii H. et al. Correlation between the distribution of contrast medium and the extent of blockade during epidural anesthesia. *Anesthesiology*, 2004, vol. 100, no. 6, pp. 1504–1510. https://doi.org/10.1097/00000542-200406000-00024.
51. Zhou Q.H., Xiao W.P., Yun X. Epidural anaesthesia with goal-directed administration of ropivacaine improves haemodynamic stability when combined with general anaesthesia in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesth. Intens. Care*, 2013, vol. 41, no. 1, pp. 82–89. https://doi.org/10.1177/0310057X1304100114.
52. Zingg U., Miskovic D., Hamel C. Balykova E.V., KHachaturova E.H.A., Selova G.N.T. et al. Influence of thoracic epidural analgesia on postoperative pain relief and ileus after laparoscopic colorectal resection: benefit with epidural analgesia. *Surg. Endosc.*, 2009, vol. 23, no. 2, pp. 276–282. https://doi.org/10.1007/s00464-008-9888-x.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
Тел.: 8 (812) 338–60–77.*

Смолин Никита Сергеевич

*аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии,
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии и реанимации № 2 Научно-клинического
центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: smolinnikitas@gmail.com*

Храпов Кирилл Николаевич

*доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии, главный научный
сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022.
Phone: +7 (812) 338–60–77.*

Nikita S. Smolin

*Post-Graduate Student of Anesthesiology and Intensive
Care Department, Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Unit no. 2 of Research Clinical Center of
Anesthesiology and Intensive Care.
Email: smolinnikitas@gmail.com*

Kirill N. Khrapov

*Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department, Chief Researcher of Research
Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: khrapov.kirill@mail.ru*



Персистирующее критическое состояние у новорожденных

А. В. ГОЛОМИДОВ¹, Е. В. ГРИГОРЬЕВ², В. Г. МОЗЕС³, К. Б. МОЗЕС³

¹Кузбасская областная клиническая больница им. С. В. Беляева, г. Кемерово, РФ

²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

³Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Проблема персистирующего критического состояния (ПКС) у новорожденных детей практически не изучена. Эпидемиология данного патологического состояния у новорожденных точно не установлена, однако известно, что ПКС считается предиктором неблагоприятного исхода при любой патологии и протекает более тяжело, нежели у взрослых и детей. Отдаленные исходы ПКС у выживших новорожденных ассоциированы с последующей астенией, когнитивными расстройствами, синдромом хронической усталости, высокой частотой инвалидизации, сложными физиологическими отклонениями и хронической дисфункцией органов, после которых они редко восстанавливаются.

Ключевыми компонентами терапии ПКС у новорожденных являются нутритивная, респираторная и гемодинамическая поддержки. Физиология новорожденного отличается от взрослого пациента, поэтому инотропная терапия у таких пациентов требует особых подходов. В последние несколько лет в дополнение к допамину, добутамину и адреналину у новорожденных в качестве средств гемодинамической поддержки используют милринон, норадреналин, вазопрессин, левосимендан. Клинический потенциал этих препаратов у новорожденных все еще находится в стадии изучения, однако некоторые данные свидетельствуют об их преимуществах, которые можно использовать при ПКС.

Ключевые слова: новорожденные, полиорганная недостаточность, персистирующее критическое состояние

Для цитирования: Голомидов А. В., Григорьев Е. В., Мозес В. Г., Мозес К. Б. Персистирующее критическое состояние у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 74-83. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-74-83

Persistent Critical Illness in Newborns

A. V. GOLOMIDOV¹, E. V. GRIGORIEV², V. G. MOSES³, K. B. MOSES³

¹Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

²Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

³Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The problem of persistent critical illness (PCI) in newborns is poorly understood. The epidemiology of this pathological condition in newborns has not been precisely established, however, it is known that PCI is considered a predictor of an unfavorable outcome in any pathology and proceeds more severely than in adults and children. Long-term outcomes of PCI in surviving newborns are associated with subsequent asthenia, cognitive impairment, chronic fatigue syndrome, a high incidence of disability, complex physiological abnormalities, and chronic organ dysfunction from which they rarely recover.

Nutritional, respiratory and hemodynamic supports are key components of neonatal PCI therapy. The physiology of a newborn is different from that of an adult patient; therefore, inotropic therapy in this category of patients requires special approaches. In the past few years, in addition to dopamine, dobutamine and adrenaline, newborns have been prescribed milrinone, norepinephrine, vasopressin, and levosimendan as hemodynamic support. The clinical potential of these drugs in neonates is still under evaluation but there is some evidence for their benefits for use in PCI.

Key words: newborns, multiple organ failure, persistent critical illness

For citations: Golomidov A. V., Grigoriev E. V., Moses V. G., Moses K. B. Persistent critical illness in newborns. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 74-83. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-74-83

Для корреспонденции:

Голомидов Александр Владимирович
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru

Correspondence:

Aleksandr V. Golomidov
Email: golomidov.oritn@yandex.ru

Концепция персистирующего критического состояния (ПКС) начала формироваться в восьмидесятых годах прошлого века и впервые прозвучала в публикации К. Girard и Т. А. Raffin (1985), которые ввели термин «хроническое критическое состояние». Статья имела броское название «Хроническое критическое состояние: спасти или давать умереть?» и описывала пациентов, которые переживали критическое состояние, однако не выходили из него и оставались зависимыми от интенсивной терапии, не умирая в острый период лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и не выздоравливая после пережитого кризиса [23]. Данная работа дала толчок к изучению ПКС как предиктора неблагоприятного исхода синдрома полиорганной недостаточности

(СПОН) и поиску новых ключевых звеньев патогенеза данного состояния.

Последующие исследования помогли понять, что ПКС является одной из двух основных клинических траекторий пациентов со СПОН: если они не умирают в остром, развернутом периоде полиорганной недостаточности, то либо быстро восстанавливают гомеостаз, либо у них прогрессирует стойкая органная дисфункция, требующая постоянной интенсивной терапии [55].

Оказание помощи больным с ПКС сопряжено со значительными финансовыми затратами, которые обусловлены не столько медицинским уходом, сколько необходимостью применения замещающих технологий, дорогих диагностических исследований, дорогих лекарственных препаратов, включая

антибиотики резерва для борьбы с антибиотико-резистентными штаммами микроорганизмов, которые колонизируют таких больных. Более того, внедрение новых медицинских технологий, наряду с инфляцией, ведет к существенному удорожанию лечения таких пациентов: например, стоимость лечения новорожденного с ПКС в Турции в период с 2014 по 2017 г. значимо увеличилась (с 31 848,3 до 40 727,3 лиры) [20].

Эпидемиология ПКС у новорожденных точно не установлена. У взрослых СПОН переходит в ПКС примерно в 5–10% случаев, но эти данные актуальны только для развитых стран [35]. У детей частота ПКС также находится в большом диапазоне значений – 1–31%, в то же время частота ПКС у новорожденных точно не известна [57]. ПКС может быть исходом многих заболеваний, однако наиболее часто это патологическое состояние у новорожденных является исходом интранатальной асфиксии и сепсиса, реже – врожденных пороков развития [25, 46].

Смертность при ПКС превышает таковую при СПОН, поэтому ПКС у взрослых и детей считается предиктором неблагоприятного исхода при любой патологии: COVID-19, онкологических заболеваниях, хирургической патологии и т. д. [53]. По результатам крупного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), проведенного в США (период наблюдения 5 лет, 3 235 741 пациент), частота ПКС среди смешанной группы пациентов ОРИТ (дети и взрослые) составила 7,6%, при этом смертность была на уровне 30,9% [29]. Это исследование любопытно тем, что оценивало показатель заболеваемости ПКС в различных возрастных группах: общий показатель заболеваемости составил 34,4 на 100 000 человек, причем при увеличении возраста наблюдался непрерывный рост этого показателя, пик которого пришелся на 75–79 лет (82,1 на 100 000). В другом РКИ (421 пациент) у больных старше 50 лет частота ПКС составила 32,8%, а показатель смертности – 32% [8]. В то же время, по некоторым данным, смертность у детей с ПКС может быть ниже, чем у взрослых [51]. Смертность при ПКС у новорожденных в настоящее время не установлена, однако возможно, что ПКС у новорожденных протекает тяжелее и требует других подходов к лечению [54]. Например, турецкое ретроспективное исследование детей и новорожденных в критическом состоянии показало, что у неонатальной группы с ПКС смертность в 3,9 раза превышала таковую в младенческой группе пациентов [20].

Общепринятого термина, описывающего данное патологическое состояние, в настоящее время нет, поэтому в литературе можно встретить несколько определений ПКС – пролонгированная полиорганная недостаточность (PROMOD – prolonged multiple organ dysfunction), персистирующая полиорганная недостаточность (PEMOD – persistent multiple organ failure, persistent multiple organ dysfunction), хроническое критическое состояние

и болезнь (CCI – chronic critical illness) и т. д. [33]. Этот факт, безусловно, затрудняет научный поиск и взаимосвязан со следующей проблемой – отсутствием единого подхода к определению критериев ПКС. Несмотря на понимание того, что основным критерием ПКС является длительность критического состояния, остается неясным, какой именно временной срок является границей, отделяющей ПКС от СПОН и, в свою очередь, негативно влияющей на исходы лечения в ОРИТ [60]. Более того, консенсус определения ПКС отсутствует во всех возрастных категориях – у новорожденных, у детей и взрослых пациентов.

Первая попытка дать определение ПКС у взрослых была предпринята в 2005 г. на консенсусной конференции NAMDRС (The National Association for Medical Direction of Respiratory Care) [36]. В качестве критерия ПКС было предложено использовать время нахождения пациента со СПОН на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а непосредственно ПКС было определено как нахождение пациента на продолжительной ИВЛ не менее 6 ч в день более 21 дня или в случае, когда пациенту в ОРИТ требовалась трахеостомия. В последующем предлагались другие критерии ПКС, которые объединял ключевой фактор – время нахождения пациента в критическом состоянии, причем этот фактор, вероятнее всего, является универсальным для всех возрастных категорий, включая новорожденных [6, 17].

Учитывая анатомо-физиологические отличия ребенка от взрослого пациента, в педиатрической практике предлагались другие временные критерии перехода острого критического состояния в ПКС: время установки трахеостомы, время нахождение в ОРИТ выше 95-го перцентиля продолжительности пребывания в отделении, которое в педиатрии составляет более 14 дней, зависимость ребенка от орган-замещающих технологий; поражение трех органов систем и более и т. п. [56].

В неонатологии критерии ПКС четко не определены, так как большинство критериев, подходящих для взрослых и детей (длительная ИВЛ, трахеостомия и длительность пребывания в ОРИТ), у новорожденных и особенно у недоношенных детей работают плохо. Например, диапазон установки трахеостомы у новорожденных в критическом состоянии составляет 22,0–41,5 дня, то есть происходит гораздо позже, чем у взрослых пациентов, а частота выполнения этой процедуры существенно различается в разных странах [26, 45]. У недоношенных новорожденных продолжительность ИВЛ и пребывание в ОРИТ часто превышают 30 сут, поэтому М. С. Shapiro et al. в качестве критерия ПКС у новорожденных предложили считать наличие у них патологии, требующей немедленного лечения в ОРИТ [51]. По мнению автора, у таких пациентов есть предсказуемые потребности в интенсивной терапии, последующих длительных и частых госпитализациях и постоянном комплексном уходе,

они ассоциированы с серьезными нарушениями развития, функциональными нарушениями и подвержены высокому риску ранней смерти. Как правило, это пациенты со следующей патологией: тяжелые врожденные пороки сердца, осложненные судорогами, почечной недостаточностью и/или непереносимостью питания; синдромы, связанные с хромосомными аномалиями, сочетающимися с дисфункцией нескольких органов и систем; крайне недоношенные дети с респираторным дистресс-синдромом, синдромом короткой кишки, неврологическими нарушениями и имеющие проблему с кормлением.

Н. Demirkiran (2021) приводит схожие аргументы: у недоношенных детей респираторная недостаточность, требующая ИВЛ, является обычным явлением, поэтому в качестве критерия ПКС предлагается использовать время пребывания в ОРИТ не менее 14 дней в сочетании хотя бы с одним дополнительным критерием: длительной ИВЛ, трахеостомией, сепсисом, тяжелой раной (ожог) или травмой, энцефалопатией, черепно-мозговой травмой, эпилептическим статусом, послеоперационным и нервно-мышечным заболеванием. У недоношенных детей временной промежуток нахождения в ОРИТ должен составлять не менее 30 дней [20].

У новорожденных встречается уникальное состояние – синдром фетального воспалительного ответа FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome), аналог синдрома SIRS, который развивается в постнатальном периоде жизни [2–4, 41]. Патофизиология FIRS обусловлена воспалением плодных оболочек или нарушением плацентарно-фетального кровообращения, что часто приводит к СПОН и существенно влияет на риск ПКС, нередко запуская его сразу после рождения ребенка [54]. Поэтому у пациентов данной категории критерии ПКС могут существенно отличаться от таковых у детей без FIRS (табл.).

Резюмируя данные литературы, становится очевидным, что в неонатологии крайне назрела необходимость создания концепции и продвижения консенсуса ПКС.

Патогенез ПКС и СПОН во многом похожи, однако остается неясным, какие триггеры активируют его формирование у взрослых и детей. В то же время, несмотря на универсальность патологического процесса, есть мнение, что отождествлять факторы риска ПКС у взрослых и у новорожденных нельзя, а это в свою очередь создает дополнительные сложности исследований патофизиологии ПКС у пациентов данной категории [62].

В изучении патофизиологии ПКС сегодня выделяют несколько ключевых направлений, которые потенциально могут привести к улучшению прогнозирования и лечения новорожденных. Наиболее перспективным из них является изучение концепции ПКС как иммунологического эндотипа, то есть сочетания генетической детерминации и клинических проявлений: стойкого воспалительного ответа, иммунодепрессивного и белково-катаболического синдромов [1]. Согласно этой концепции, развитие ПКС обусловлено постоянным подпороговым провоспалительным состоянием, которое развивается в ответ на попытки компенсировать СПОН на фоне повреждения тканей и органов [22]. Последствия этого хронического воспаления делают пациента восприимчивым к оппортунистическим инфекциям и реактивации вирусов, изменяют его микробиоту и часто требуют продолжения инвазивных вмешательств, таких как ИВЛ, установка катетеров и т. п. Эти действия формируют порочный круг, препятствуя восстановлению у больного гомеостаза, иммунной, органной и метаболической функций. Недостатком этой концепции является отсутствие убедительных доказательств эффективности иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии у пациентов с ПКС, в том числе у детей и новорожденных, что требует дальнейшего развития данного научного направления.

Отдаленные исходы ПКС у выживших взрослых, детей и новорожденных ассоциированы с последующей астенией, когнитивными расстройствами, синдромом хронической усталости, высокой частотой инвалидизации, сложными физиологическими

Таблица. Предложенные критерии ПКС у новорожденных

Table. Proposed criteria of PCI in newborns

Предложенный критерий	Автор	Год
Педиатрия: время установки трахеостомы и/или время нахождения в ОРИТ выше 95-го перцентиля продолжительности пребывания в отделении (более 14 дней). Дополнительный критерий: зависимость ребенка от орган-замещающих технологий; поражение 3 органных систем и более	M.C. Shapiro et al. [51]	2017
Неонатология: наличие у ребенка патологии, требующей немедленного лечения в ОРИТ (тяжелые врожденные пороки сердца, осложненные судорогами, почечной недостаточностью и/или непереносимостью питания; синдромы, связанные с хромосомными аномалиями, сочетающимися с дисфункцией нескольких органов и систем; крайне недоношенные дети с респираторным дистресс-синдромом, синдромом короткой кишки, неврологическими нарушениями и имеющие проблему с кормлением)	M.C. Shapiro et al. [51]	2017
Неонатология: время пребывания в ОРИТ не менее 14 дней в сочетании хотя бы с одним дополнительным критерием: длительной ИВЛ, трахеостомией, сепсисом, тяжелой раной (ожог) или травмой, энцефалопатией, черепно-мозговой травмой, эпилептическим статусом, послеоперационным и нервно-мышечным заболеванием. У недоношенных детей временной промежуток нахождения в ОРИТ должен составлять не менее 30 дней	H. Demirkiran et al. [20]	2021

отклонениями и хронической дисфункцией органов, после которых они редко восстанавливаются [16]. Клиническая траектория пациентов с ПКС наглядно представлена в проспективном исследовании T. J. Loftus et al. (2017), наблюдавших 363 больных с хирургическим сепсисом в течение одного года [34]. Пациенты были разделены на три клинические траектории: ранняя смерть (в течение 14 дней), быстрое выздоровление (пребывание в ОРИТ < 14 дней) и ПКС (≥ 14 дней пребывания в ОРИТ с продолжающейся дисфункцией органов по критериям SOFA). Было показано, что частота ранней смерти была на удивление низкой (всего 4%), тогда как 63% пациентов быстро выздоровели. Однако у трети выживших пациентов сформировался ПКС с последующими тяжелыми функциональными и когнитивными нарушениями, от которых они не выздоравливали, а 40% из них умерли в течение 1 года.

Головной мозг новорожденных детей обладает большей нейробиологической пластичностью и теоретически лучше переносит последствия критического состояния. Однако практические результаты показывают, что у новорожденных, выживших после ПКС, отмечается высокая частота грубых когнитивных нарушений, детского церебрального паралича и инвалидности [30].

Ключевыми компонентами терапии ПКС и СПОН у детей и взрослых являются нутритивная, респираторная и гемодинамическая поддержка. Теоретическая целесообразность нутритивной поддержки основана на данных о патогенезе СПОН и ПКС, которые выявляются у детей во всех возрастных группах. При данной патологии нередко обнаруживается нарушение функции желудочно-кишечного тракта и его микробиома, причем некоторые исследователи считают их ключевым фактором патофизиологии критического состояния [7]. Ведущими факторами повреждения при этом являются интестинальная гиперпроницаемость, апоптоз эпителиоцитов, нарушение реологии слоя слизи и уменьшение его гидрофобности и, как следствие, развитие синдрома мальабсорбции и нарушение численности и видового состава микробиома [42]. У детей в критическом состоянии определяется множественный дефицит микронутриентов, ассоциированный с тяжелым течением СПОН и смертью. Например, M. Broman et al. (2018 г., 160 пациентов) выявил у детей в критическом состоянии на 5-е сут нахождения в ОРИТ новорожденных низкую концентрацию сывороточного селена, сочетающуюся с высокой фракцией глутатиона и коррелирующую с неблагоприятными исходами [13]. Метаанализ 17 РКИ (2 783 пациента) выявил дефицит витамина D у 54,8% детей, находящихся в ОРИТ новорожденных, низкий средний уровень 25 (ОН) D (объединенная разница 17,3 нмоль/л, 95% CI от -14,0 до -20,6), который был ассоциирован с риском смерти и тяжестью заболевания [27, 39]. F. V. Valla et al. (201 пациент) выявили у детей в критическом состоянии выра-

женный оксидативный стресс со снижением группы микронутриентов: селена, цинка, меди, витамина А, витамина Е, витамина С и β -каротина [58].

У взрослых и детей, находящихся в хроническом критическом состоянии, несмотря на энтеральное и парентеральное питание, теряется скелетная мышечная масса, что затрудняет последующую реабилитацию у выживших пациентов [23, 24]. Механизм потери мышечной массы у пациентов в критическом состоянии остается неясным, хотя очевидно, что скелетные мышцы пациента в критическом состоянии являются мишенью для гиперактивного иммунитета, связанного со СПОН и ПКС. Этот факт объясняет феномен неэффективности агрессивного энтерального и парентерального питания у таких пациентов и обосновывает изучение эффективности анаболических стероидов и белковых добавок при ПКС и в периоде реабилитации у выживших пациентов [50].

Скорость обеспечения энергией и белком новорожденного с ПКС и СПОН, по-видимому, является важной константой, которая нуждается в уточнении: по данным РКИ (1 844 пациента), достижение 60% целевых показателей доставки энергии или белка у детей в критическом состоянии в течение первых 7 дней после поступления в ОРИТ новорожденных связано с более низкой 60-дневной смертностью [10].

В то же время некоторые вопросы нутритивной поддержки у новорожденных с ПКС и СПОН остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Во-первых, новорожденные, в отличие от детей, имеют низкий запас питательных веществ и крайне быстро истощаются, поэтому нуждаются в других подходах к нутритивной поддержке. Во-вторых, ферментативная система и микробиом пищеварительного тракта у новорожденных существенно отличаются от таковых у детей старшего возраста и взрослых, что не позволяет экстраполировать на них данные об эффективности из других возрастных групп [5]. В-третьих, не ясно, имеет ли место истинный дефицит микронутриентов или наблюдается их перераспределение, обусловленное критическим состоянием [37]. В-четвертых, рекомендации по нутритивной поддержке при ПКС и СПОН у новорожденных детей основаны на консенсусе и мнениях экспертов, поэтому нуждаются в исследованиях, оценивающих эффективность ее разных комбинаций с точки зрения доказательной медицины.

В последнее десятилетие развитие гемодинамической поддержки у новорожденных с ПКС и СПОН идет в направлении поиска наиболее эффективных схем и дозировок инотропной терапии. Физиология новорожденного отличается от взрослого пациента, поэтому инотропная терапия у пациентов такой категории требует особых подходов [21]. В последние несколько лет в дополнение к допамину, добутамину и адреналину новорожденным в качестве средства гемодинамической поддержки

назначают милринон, норадреналин, вазопрессин, левосимендан [27]. Клинический потенциал этих препаратов у новорожденных все еще находится в стадии оценки, однако некоторые данные свидетельствуют об их преимуществах, которые можно использовать при ПКС и СПОН.

Милринон – ингибитор фосфодиэстеразы, оказывает положительное инотропное действие на сердце, умеренно увеличивает частоту сердечных сокращений, повышает ударный и минутный объемы сердца, снижает общее периферическое сопротивление сосудов и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения [40]. Чаще всего препарат назначается для лечения сердечно-легочной дисфункции в контексте легочной гипертензии и низкого уровня сердечного выброса у новорожденных при аномалиях развития сердечно-сосудистой и дыхательной системы, асфиксии, в периоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах и врожденной диафрагмальной грыже [47]. В то же время Кокрейновский обзор (8 РКИ) подчеркивает необходимость дальнейших исследований терапевтической и профилактической эффективности милринона, так как имеющихся данных недостаточно, чтобы выявить его преимущества по сравнению с плацебо, левосименданом или добутамином в отношении смертности, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, пребывания в больнице, ИВЛ [15].

Норэпинефрин действует в первую очередь на сосудистые и миокардиальные α_1 -рецепторы с легкой стимуляцией β_1 - и минимальным воздействием β_2 -адренорецепторов. За счет этого норэпинефрин оказывает преимущественное сужение периферических сосудов с минимальным инотропным эффектом [28]. Сегодня норэпинефрин используют у доношенных новорожденных с гипотензией, у которых имеется рефрактерный шок или низкий уровень сердечного выброса, особенно при тяжелой септицемии или кардиологических операциях [49]. В то же время для оценки терапевтической роли этого комбинированного применения агонистов α - и β -адренорецепторов у новорожденных при ПКС и СПОН необходимы дальнейшие исследования [32].

Вазопрессин оказывает различные эффекты на сердечно-сосудистую систему, которые обусловлены дозой и расположением V1-подтипа тканеспецифичных рецепторов, опосредующих сужение гладкомышечной оболочки сосудов, за исключением легочного круга кровообращения, где вазопрессин усиливает высвобождение оксида азота, вызывая расширение сосудов [14, 38]. Вазопрессин хорошо зарекомендовал себя в терапии рефрактерного шока у новорожденных, хотя метаанализ 2017 г. (8 РКИ, 224 пациентов) не показал его преимуществ в отношении выживаемости у детей [38].

Левосимендан – кардиотоническое средство, повышающее чувствительность тропонина к кальцию, оказывает положительный инотропный и сосудорасширяющий эффект, снижая преднагрузку и постна-

грузку сердца [44]. Метаанализ (33 РКИ, 3 470 пациентов), сравнивающий препараты инотропной терапии у взрослых в критическом состоянии при сепсисе, показал увеличение выживаемости при назначении левосимендана, добутамина, адреналина, вазопрессина и норадреналина в сочетании с добутамином, однако ранговый анализ продемонстрировал лучшую эффективность левосимендана [11]. Серия последующих исследований показала не столь однозначные результаты: метаанализ 10 РКИ (1 036 пациентов) не выявил снижения смертности на фоне левосимендана при тяжелом сепсисе; метаанализ 2019 г. (43 РКИ, 5 767 пациентов), сравнивающий левосимендан с другими инотропными препаратами в отношении 28-дневной смертности, выявил преимущество норадреналина в сочетании с добутамином [18, 19]. Несмотря на перспективность применения левосимендана у новорожденных при СПОН и ПКС, исследований его эффективности у данной категории больных в настоящее время не существует.

В респираторной поддержке новорожденных с ПКС и СПОН интересные данные получены в отношении эффективности ингаляционных легочных вазодилататоров при тяжелой гипоксемии, обусловленной неонатальной дыхательной недостаточностью. Сегодня с этой целью используют оксид азота и простаглицлин в виде аэрозольной ингаляции (эпопростенол, илопрост, трепростинил). Помимо легочного вазодилатирующего действия, ингаляционные легочные вазодилататоры потенциально могут использоваться для улучшения оксигенации, уменьшения воспаления и защиты альвеолцитов [52].

Оксид азота является основным эндогенным регулятором тонуса сосудов и может снижать давление в системе легочной артерии. В 2017 г. был опубликован метаанализ (17 РКИ), авторы которого пытались ответить на вопрос «Насколько эффективно добавление оксида азота к стандартной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных с гипоксемией, обусловленной легочной патологией?» Оксид азота показал эффективность при резистентной к другим видам терапии гипоксической дыхательной недостаточности и снижал потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [9]. Схожие данные были получены и в более позднем метаанализе 2019 г. (9 РКИ, 856 пациентов): применение оксида азота у новорожденных с гипоксемией снижало смертность новорожденных и потребность в ЭКМО [59]. В то же время остается еще много открытых вопросов, касающихся эффективности оксида азота при остром респираторном дистресс-синдроме, безопасности его использования; поэтому во многих рекомендациях, включая проект российских рекомендаций по лечению сепсиса у детей, его применение основывается на экспертном заключении [43]. Простаглицлин и его синтетические аналоги, а также милринон и левосимендан могут являться более

дешевыми альтернативами оксида азота, однако оценка их эффективности и безопасности в неонатологии находится в процессе изучения.

Перспективным направлением лечения ПКС у новорожденных является использование эфферентных методов, однако изучение их потенциала у пациентов данной категории началось относительно недавно. В китайском исследовании включение в лечение сорбционных технологий позволило добиться прогресса в лечении у 81% новорожденных с ПКС: через 6 ч от начала терапии увеличивался индекс оксигенации, значительно снижались дозы инотропных препаратов; через 12 ч улучшались показатели кислотно-щелочного состояния, креатинина и мочевины; через 24 ч значительно увеличивался почасовой диурез и стабилизировалось артериальное давление. Частота осложнений была невелика: у 6 детей отмечалась тромбоцитопения, у одного ребенка наблюдались окклюзионные проблемы [61].

Эффективность и целесообразность использования ЭКМО при ПКС у новорожденных с легочной патологией сегодня остаются неясными, так как данные литературы довольно противоречивы. В исследовании эффективности ЭКМО при тяжелой аденовирусной пневмонии у 542 пациентов разного возраста – взрослых, детей и новорожден-

ных, у последних наблюдалась значительно более высокая смертность [48]. Факторами, которые увеличивают выживаемость при проведении ЭКМО у новорожденных в критическом состоянии, являются отсутствие у пациентов внутрижелудочкового кровоизлияния и острой почечной недостаточности [31]. Многообещающие результаты получены в дальнейшем развитии технологии ЭКМО при создании «искусственной плаценты» (технология экстракорпорального жизнеобеспечения – ECLS) для экстремально недоношенных детей (дети с экстремально низкой массой тела), которая сейчас проходит фазу клинических испытаний [12].

Таким образом, проблема ПКС у новорожденных как одного из вариантов исхода полиорганной недостаточности в настоящее время практически не изучена. На прогрессирование органной дисфункции, требующей постоянной интенсивной терапии у новорожденных, может оказывать влияние множество различных факторов, однако их роль и значение остаются неясными.

Целесообразным представляется комплексный подход к терапии при СПОН, что позволит определить возможности совершенствования выхаживания и стратегические направления интенсивной терапии СПОН для предотвращения ПКС у новорожденных.

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

1. Григорьев Е. В., Шукевич Д. Л., Плотников Г. П. и др. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы) // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 48–57. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-48-57.
2. Сергеева В. А., Александрович Ю. С., Шабалов Н. П. и др. Влияние фетального воспалительного ответа на тяжесть течения раннего неонатального периода у новорожденных с внутриутробным инфицированием // Человек и его здоровье. – 2011. – № 1. – С. 80–88.
3. Сергеева В. А., Шабалов Н. П., Александрович Ю. С. и др. Взгляд на проблему респираторных нарушений у новорожденных с позиции синдрома фетального воспалительного ответа // Человек и его здоровье. – 2010. – № 2. – С. 125–130.
4. Сергеева В. А., Шабалов Н. П., Александрович Ю. С. и др. Предопределяет ли фетальный воспалительный ответ осложненное течение раннего неонатального периода? // Сибирский медицинский журнал. (Иркутск). – 2010. – № 2. – С. 75–80.
5. Старостина Л. С., Яблокова Е. А. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств // РМЖ. – 2017. – № 19. – С. 1335–1340.
6. Aguiar F. P., Westphal G. A., Dadam M. M. et al. Characteristics and predictors of chronic critical illness in the intensive care unit // Rev. Bras. Ter. Intensiva. – 2019. – № 31 (4). – P. 511–520. doi: 10.5935/0103-507X.20190088.
7. Assimakopoulos S. F., Triantos C., Thomopoulos K. et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment // Infection. – 2018. – Vol. 46, № 6. – P. 751–760. doi: 10.1007/s15010-018-1178-5.
8. Bagshaw S. M., Stelfox H. T., McDermid R. C. et al. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study // CMAJ. – 2014. – Vol. 186, № 2. – P. 95–102. doi: 10.1503/cmaj.130639.
1. Grigoriev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P. et al. Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personalization. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2019, no. 2, pp. 48–57. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-48-57.
2. Sergeeva V.A., Aleksandrovich Yu.S., Shabalov N.P. et al. Impact of fetal inflammatory response on severity of early neonatal period in newborns with prenatal infection. *Chelovek I Ego Zdorovye*, 2011, no. 1, pp. 80–88. (In Russ.)
3. Sergeeva V.A., Shabalov N.P., Aleksandrovich Yu.S. et al. A view of the problem of respiratory disorders in newborns from perspective of the fetal inflammatory response syndrome. *Chelovek i Ego Zdorovye*, 2010, no. 2, pp. 125–130. (In Russ.)
4. Sergeeva V.A., Shabalov N.P., Aleksandrovich Yu.S. et al. Does the fetal inflammatory response predetermine the complicated course of the early neonatal period? *Sibirsky Meditsinsky Journal, Irkutsk*, 2010, no. 2, pp. 75–80. (In Russ.)
5. Starostina L.S., Yablokova E.A. Features of the young children digestive system functioning: correction of the most frequent disorders. *RMJ*, 2017, no. 19, pp. 1335–1340. (In Russ.)
6. Aguiar F.P., Westphal G.A., Dadam M.M. et al. Characteristics and predictors of chronic critical illness in the intensive care unit. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2019, no. 31 (4), pp. 511–520. doi: 10.5935/0103-507X.20190088.
7. Assimakopoulos S.F., Triantos C., Thomopoulos K. et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection*, 2018, vol. 46, no. 6, pp. 751–760. doi: 10.1007/s15010-018-1178-5.
8. Bagshaw S.M., Stelfox H.T., McDermid R.C. et al. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study. *CMAJ*, 2014, vol. 186, no. 2, pp. 95–102. doi: 10.1503/cmaj.130639.

9. Barrington K. J., Finer N., Pennaforte T. et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 1, № 1. – CD000399. doi: 10.1002/14651858.CD000399.pub3.
10. Bechard L. J., Staffa S. J., Zurakowski D. et al. Time to achieve delivery of nutrition targets is associated with clinical outcomes in critically ill children // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2021. – № 28. – P. 244. doi: 10.1093/ajcn/nqab244.
11. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials // *J. Crit. Care.* – 2017. – № 37. – P. 91–98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010.
12. Blauvelt D. G., Abada E. N., Oishi P. et al. Advances in extracorporeal membrane oxygenator design for artificial placenta technology // *Artif. Organs.* – 2021. – № 45 (3). – P. 205–221. doi: 10.1111/aor.13827.
13. Broman M., Lindfors M., Norberg A. et al. Low serum selenium is associated with the severity of organ failure in critically ill children // *Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 1399–1405. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.014.
14. Budniok T., ElSayed Y., Louis D. Effect of vasopressin on systemic and pulmonary hemodynamics in neonates // *Am. J. Perinatol.* – 2021. – Vol. 38, № 12. – P. 1330–1334. doi: 10.1055/s-0040-1712999.
15. Burkhardt B. E., Rücker G., Stiller B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – № 3. – CD009515. doi: 10.1002/14651858.CD009515.pub2.
16. Cao X., Liao X. L., He X. L. et al. Predictors of long-term mortality and health related quality of life for elderly patients with sepsis // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2018. – № 49. – P. 140–144.
17. Carson S. S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill // *Respir. Care.* – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 848–856. doi: 10.4187/respcare.01736. PMID: 22663962.
18. Chang W., Xie J. F., Xu J. Y. et al. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 019338. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019338.
19. Cheng L., Yan J., Han S. et al. Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 168. doi: 10.1186/s13054-019-2427-4.
20. Demirkiran H., Kilic M., Tomak Y. et al. Evaluation of the incidence, characteristics, and outcomes of pediatric chronic critical illness // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 5. – P. e0248883. doi: 10.1371/journal.pone.0248883.
21. Dempsey E., Rabe H. The use of cardiotonic drugs in neonates // *Clin. Perinatol.* – 2019. – Vol. 46, № 2. – P. 273–290. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.010.
22. Efron P. A., Mohr A. M., Bihorac A. et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery // *Surgery.* – 2018. – Vol. 164, № 2. – P. 178–184. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.011.
23. Fenner B. P., Darden D. B., Kelly L. S. et al. Immunological endotyping of chronic critical illness after severe sepsis // *Front Med. (Lausanne).* – 2021. – № 7. – P. 616694. doi: 10.3389/fmed.2020.616694.
24. Girard K., Raffin T. A. The chronically critically ill: to save or let die? // *Respir. Care.* – 1985. – № 30. – P. 339–347.
25. Gorga S. M., Carlton E. F., Kohne J. G. et al. Consensus acute kidney injury criteria integration identifies children at risk for long-term kidney dysfunction after multiple organ dysfunction syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2021. – № 36 (6). – P. 1637–1646. doi: 10.1007/s00467-020-04865-0.
26. Holloway A. J., Spaeder M. C., Basu S. Association of timing of tracheostomy on clinical outcomes in PICU patients // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2015. – № 16. – P. 52–58. doi: 10.1097/PCC.0000000000000336.
27. Joynt C., Cheung P. Y. Cardiovascular supportive therapies for neonates with asphyxia – a literature review of pre-clinical and clinical studies // *Front. Pediatr.* – 2018. – № 6. – P. 363. doi: 10.3389/fped.2018.00363.
28. Joynt C., Cheung P. Y. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications // *Front. Pediatr.* – 2018. – № 6. – P. 86. doi: 10.3389/fped.2018.00086.
29. Kahn J. M., Le T., Angus D. C. et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43. – № 2. – P. 282–287. doi: 10.1097/CCM.0000000000000710.
30. Kim F., Polin R. A., Hooven T. A. Neonatal sepsis // *BMJ.* – 2020. – № 371. – P. 3672. doi: 10.1136/bmj.m3672.
31. Kirkland B. W., Wilkes J., Bailly D. K. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: risk factors associated with center volume and mortality // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2016. – № 17 (8). – P. 779–788. doi: 10.1097/PCC.0000000000000775.
9. Barrington K. J., Finer N., Pennaforte T. et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017, vol. 1, no. 1, CD000399. doi: 10.1002/14651858.CD000399.pub3.
10. Bechard L. J., Staffa S. J., Zurakowski D. et al. Time to achieve delivery of nutrition targets is associated with clinical outcomes in critically ill children. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2021, no. 28, pp. 244. doi: 10.1093/ajcn/nqab244.
11. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J. Crit. Care*, 2017, no. 37, pp. 91–98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010.
12. Blauvelt D. G., Abada E. N., Oishi P. et al. Advances in extracorporeal membrane oxygenator design for artificial placenta technology. *Artif. Organs.*, 2021, no. 45 (3), pp. 205–221. doi: 10.1111/aor.13827.
13. Broman M., Lindfors M., Norberg A. et al. Low serum selenium is associated with the severity of organ failure in critically ill children. *Clin. Nutr.*, 2018, vol. 37, no. 4, pp. 1399–1405. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.014.
14. Budniok T., ElSayed Y., Louis D. Effect of vasopressin on systemic and pulmonary hemodynamics in neonates. *Am. J. Perinatol.*, 2021, vol. 38, no. 12, pp. 1330–1334. doi: 10.1055/s-0040-1712999.
15. Burkhardt B. E., Rücker G., Stiller B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, no. 3, CD009515. doi: 10.1002/14651858.CD009515.pub2.
16. Cao X., Liao X. L., He X. L. et al. Predictors of long-term mortality and health related quality of life for elderly patients with sepsis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018, no. 49, pp. 140–144.
17. Carson S. S. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir. Care*, 2012, vol. 57, no. 6, pp. 848–856. doi: 10.4187/respcare.01736. PMID: 22663962.
18. Chang W., Xie J. F., Xu J. Y. et al. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 019338. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019338.
19. Cheng L., Yan J., Han S. et al. Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 168. doi: 10.1186/s13054-019-2427-4.
20. Demirkiran H., Kilic M., Tomak Y. et al. Evaluation of the incidence, characteristics, and outcomes of pediatric chronic critical illness. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 5, pp. e0248883. doi: 10.1371/journal.pone.0248883.
21. Dempsey E., Rabe H. The use of cardiotonic drugs in neonates. *Clin. Perinatol.*, 2019, vol. 46, no. 2, pp. 273–290. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.010.
22. Efron P. A., Mohr A. M., Bihorac A. et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery. *Surgery*, 2018, vol. 164, no. 2, pp. 178–184. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.011.
23. Fenner B. P., Darden D. B., Kelly L. S. et al. Immunological endotyping of chronic critical illness after severe sepsis. *Front Med. (Lausanne)*, 2021, no. 7, pp. 616694. doi: 10.3389/fmed.2020.616694.
24. Girard K., Raffin T. A. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir. Care*, 1985, no. 30, pp. 339–347.
25. Gorga S. M., Carlton E. F., Kohne J. G. et al. Consensus acute kidney injury criteria integration identifies children at risk for long-term kidney dysfunction after multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2021, no. 36 (6), pp. 1637–1646. doi: 10.1007/s00467-020-04865-0.
26. Holloway A. J., Spaeder M. C., Basu S. Association of timing of tracheostomy on clinical outcomes in PICU patients. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2015, no. 16, pp. 52–58. doi: 10.1097/PCC.0000000000000336.
27. Joynt C., Cheung P. Y. Cardiovascular supportive therapies for neonates with asphyxia – a literature review of pre-clinical and clinical studies. *Front. Pediatr.*, 2018, no. 6, pp. 363. doi: 10.3389/fped.2018.00363.
28. Joynt C., Cheung P. Y. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications. *Front. Pediatr.*, 2018, no. 6, pp. 86. doi: 10.3389/fped.2018.00086.
29. Kahn J. M., Le T., Angus D. C. et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 43, no. 2, pp. 282–287. doi: 10.1097/CCM.0000000000000710.
30. Kim F., Polin R. A., Hooven T. A. Neonatal sepsis. *BMJ*, 2020, no. 371, pp. 3672. doi: 10.1136/bmj.m3672.
31. Kirkland B. W., Wilkes J., Bailly D. K. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: risk factors associated with center volume and mortality. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2016, no. 17 (8), pp. 779–788. doi: 10.1097/PCC.0000000000000775.

32. Lee G., Kaiser J.R., Moffett B.S. et al. Efficacy of low-dose epinephrine continuous infusion in neonatal intensive care unit patients // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 51–55. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.51.
33. Loftus T.J., Filiberto A.C., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Cardiovascular and renal disease in chronic critical illness // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1601. doi: 10.3390/jcm10081601.
34. Loftus T. J., Mira J. C., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Sepsis and Critical Illness Research Center investigators: Protocols and standard operating procedures for a prospective cohort study of sepsis in critically ill surgical patients // *BMJ Open*. – 2017. – № 7. – P. 015136. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015136.
35. Lone N.I., Walsh T.S. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 102. doi: 10.1186/cc10117.
36. MacIntyre N.R., Epstein S. K., Carson S. et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, № 6. – P. 3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937.
37. Marino L. V., Valla F. V., Beattie R. M. et al. Micronutrient status during paediatric critical illness: A scoping review // *Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 39, № 12. – P. 3571–3593. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.015.
38. Masarwa R., Paret G., Perlman A. et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 21. – P. 1. doi: 10.1186/s13054-016-1589-6.
39. McNally J. D., Nama N., O'Hearn K. et al. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care*. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 287. doi: 10.1186/s13054-017-1875-y.
40. Mizuno T., Gist K. M., Gao Z. et al. Developmental pharmacokinetics and age-appropriate dosing design of milrinone in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery // *Clin. Pharmacokinet.* – 2019. – Vol. 58, № 6. – P. 793–803. doi: 10.1007/s40262-018-0729-3.
41. Muraskas J., Astrug L., Amin S. FIRS: Neonatal considerations // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – № 25 (4). – P. 101142. doi: 10.1016/j.siny.2020.101142.
42. Oami T., Chihade D. B., Coopersmith C. M. The microbiome and nutrition in critical illness // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 145–149. doi: 10.1097/MCC.0000000000000582.
43. Papazian L., Aubron C., Brochard L. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome // *Ann. Intens. Care*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9.
44. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J. et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 76, № 1. – P. 4–22. doi: 10.1097/FJC.0000000000000859.
45. Peterson-Carmichael S. L., Cheifetz I. M. The chronically critically ill patient: pediatric considerations // *Respir. Care*. – 2012. – № 57 (6). – P. 993–1002. doi: 10.4187/respcare.
46. Poisson K., Lin J. J., Chen A. et al. Case 2: respiratory failure and multiple organ system dysfunction in a 7-day-old infant // *Pediatr. Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 11. – P. 593–595. doi: 10.1542/pir.2017-0102.
47. Rahiman S., Kowalski R., Kwok S. Y. et al. Milrinone acts as a vasodilator but not an inotrope in children after cardiac surgery-insights from wave intensity analysis // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 11. – P. 1071–1078. doi: 10.1097/CCM.00000000000004622.
48. Ramanathan K., Tan C. S., Rycus P. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe adenoviral pneumonia in neonatal, pediatric, and adult patients // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2019. – № 20 (11). – P. 1078–1084. doi: 10.1097/PCC.0000000000002047.
49. Rizk M.Y., Lapointe A., Lefebvre F. et al. Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock // *Acta Paediatr.* – 2018. – Vol. 107, № 3. – P. 408–413. doi: 10.1111/apa.14112.
50. Rosenthal M. D., Kamel A. Y., Rosenthal C. M. et al. Chronic critical illness: application of what we know // *Nutr. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 39–45. doi: 10.1002/ncp.10024.
51. Shapiro M. C., Henderson C. M., Hutton N. et al. Defining pediatric chronic critical illness for clinical care, research, and policy // *Hosp. Pediatr.* – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 236–244. doi: 10.1542/hpeds.2016-0107.
52. Shivanna B., Gowda S., Welty S. E. et al. Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 10, № 10. – CD012963. doi: 10.1002/14651858.CD012963.pub2.
53. Sison S. M., Sivakumar G. K., Caufield-Noll C. et al. Mortality outcomes of patients on chronic mechanical ventilation in different care settings: 32. Lee G., Kaiser J.R., Moffett B.S. et al. Efficacy of low-dose epinephrine continuous infusion in neonatal intensive care unit patients. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.*, 2021, vol. 26, no. 1, pp. 51–55. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.51.
33. Loftus T.J., Filiberto A.C., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Cardiovascular and renal disease in chronic critical illness. *J. Clin. Med.*, 2021, vol. 10, no. 8, pp. 1601. doi: 10.3390/jcm10081601.
34. Loftus T.J., Mira J.C., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Sepsis and Critical Illness Research Center investigators: Protocols and standard operating procedures for a prospective cohort study of sepsis in critically ill surgical patients. *BMJ Open*, 2017, no. 7, pp. 015136. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015136.
35. Lone N.I., Walsh T.S. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 102. doi: 10.1186/cc10117.
36. MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S. et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest*, 2005, vol. 128, no. 6, pp. 3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937.
37. Marino L.V., Valla F.V., Beattie R.M. et al. Micronutrient status during paediatric critical illness: A scoping review. *Clin. Nutr.*, 2020, vol. 39, no. 12, pp. 3571–3593. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.015.
38. Masarwa R., Paret G., Perlman A. et al. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, pp. 1. doi: 10.1186/s13054-016-1589-6.
39. McNally J.D., Nama N., O'Hearn K. et al. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 287. doi: 10.1186/s13054-017-1875-y.
40. Mizuno T., Gist K.M., Gao Z. et al. Developmental pharmacokinetics and age-appropriate dosing design of milrinone in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery. *Clin. Pharmacokinet.*, 2019, vol. 58, no. 6, pp. 793–803. doi: 10.1007/s40262-018-0729-3.
41. Muraskas J., Astrug L., Amin S. FIRS: Neonatal considerations. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.*, 2020, no. 25 (4), pp. 101142. doi: 10.1016/j.siny.2020.101142.
42. Oami T., Chihade D.B., Coopersmith C.M. The microbiome and nutrition in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2019, vol. 25, no. 2, pp. 145–149. doi: 10.1097/MCC.0000000000000582.
43. Papazian L., Aubron C., Brochard L. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intens. Care*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9.
44. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J. et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2020, vol. 76, no. 1, pp. 4–22. doi: 10.1097/FJC.0000000000000859.
45. Peterson-Carmichael S.L., Cheifetz I.M. The chronically critically ill patient: pediatric considerations. *Respir. Care*, 2012, no. 57 (6), pp. 993–1002. doi: 10.4187/respcare.
46. Poisson K., Lin J.J., Chen A. et al. Case 2: respiratory failure and multiple organ system dysfunction in a 7-day-old infant. *Pediatr. Rev.*, 2019, vol. 40, no. 11, pp. 593–595. doi: 10.1542/pir.2017-0102.
47. Rahiman S., Kowalski R., Kwok S.Y. et al. Milrinone acts as a vasodilator but not an inotrope in children after cardiac surgery-insights from wave intensity analysis. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 11, pp. 1071–1078. doi: 10.1097/CCM.00000000000004622.
48. Ramanathan K., Tan C.S., Rycus P. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe adenoviral pneumonia in neonatal, pediatric, and adult patients. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2019, no. 20 (11), pp. 1078–1084. doi: 10.1097/PCC.0000000000002047.
49. Rizk M.Y., Lapointe A., Lefebvre F. et al. Norepinephrine infusion improves haemodynamics in the preterm infants during septic shock. *Acta Paediatr.*, 2018, vol. 107, no. 3, pp. 408–413. doi: 10.1111/apa.14112.
50. Rosenthal M.D., Kamel A.Y., Rosenthal C.M. et al. Chronic critical illness: application of what we know. *Nutr. Clin. Pract.*, 2018, vol. 33, no. 1, pp. 39–45. doi: 10.1002/ncp.10024.
51. Shapiro M.C., Henderson C.M., Hutton N. et al. Defining pediatric chronic critical illness for clinical care, research, and policy. *Hosp. Pediatr.*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 236–244. doi: 10.1542/hpeds.2016-0107.
52. Shivanna B., Gowda S., Welty S.E. et al. Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2019, vol. 10, no. 10, CD012963. doi: 10.1002/14651858.CD012963.pub2.
53. Sison S.M., Sivakumar G.K., Caufield-Noll C. et al. Mortality outcomes of patients on chronic mechanical ventilation in different care settings:

- A systematic review // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. 06230. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06230.
54. Skurupii D. A., Sonnyk E. G., Sizonenko V. M. Multiorgan failure syndrome in newborns: role of social and anatomico-functional features (literature review) // *Wiad Lek.* – 2018. – Vol. 71, № 3. – P. 777–780.
 55. Stortz J. A., Mira J. C., Raymond S. L. et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2018. – Vol. 84, № 2. – P. 342–349. doi: 10.1097/TA.0000000000001758.
 56. Temsah M. H., Abouammoh N., Al-Eyadhy A. et al. Predictors and direct cost estimation of long stays in pediatric intensive care units in Saudi Arabia: a mixed methods study // *Risk Manag. Health Policy*. – 2021. – № 14. – P. 2625–2636. doi: 10.2147/RMHP.S311100.
 57. Troch R., Schwartz J., Boss R. Slow and steady: a systematic review of icu care models relevant to pediatric chronic critical illness // *J. Pediatr. Intens. Care.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 233–240. doi: 10.1055/s-0040-1713160.
 58. Valla F. V., Bost M., Roche S. et al. Multiple micronutrient plasma level changes are related to oxidative stress intensity in critically ill children // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 455–463. doi: 10.1097/PCC.0000000000001626.
 59. Wang X., Li B., Ma Y. et al. Effect of NO inhalation on ECMO use rate and mortality in infants born at or near term with respiratory failure // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 41. – P. 17139. doi: 10.1097/MD.00000000000017139.
 60. Wynn J. L., Kelly M. S., Benjamin D. K. et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis // *Am. J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 34, № 7. – P. 633–639. doi: 10.1055/s-0036-1597130.
 61. Zhang W. F., Chen D. M., Wu L. Q. et al. Clinical effect of continuous blood purification in treatment of multiple organ dysfunction syndrome in neonates // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 31–36. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.007.
 62. Zimmerman J. J., Banks R., Berg R. A. et al. Critical illness factors associated with long-term mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, № 3. – P. 319–328. doi: 10.1097/CCM.0000000000004122.
- A systematic review. *Heliyon*, 2021, vol. 7, no. 2, pp. 06230. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06230.
54. Skurupii D.A., Sonnyk E.G., Sizonenko V.M. Multiorgan failure syndrome in newborns: role of social and anatomico-functional features (literature review). *Wiad Lek.*, 2018, vol. 71, no. 3, pp. 777–780.
 55. Stortz J.A., Mira J.C., Raymond S.L. et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2018, vol. 84, no. 2, pp. 342–349. doi: 10.1097/TA.0000000000001758.
 56. Temsah M.H., Abouammoh N., Al-Eyadhy A. et al. Predictors and direct cost estimation of long stays in pediatric intensive care units in Saudi Arabia: a mixed methods study. *Risk Manag. Health Policy*, 2021, no. 14, pp. 2625–2636. doi: 10.2147/RMHP.S311100.
 57. Troch R., Schwartz J., Boss R. Slow and steady: a systematic review of icu care models relevant to pediatric chronic critical illness. *J. Pediatr. Intens. Care*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 233–240. doi: 10.1055/s-0040-1713160.
 58. Valla F.V., Bost M., Roche S. et al. Multiple micronutrient plasma level changes are related to oxidative stress intensity in critically ill children. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 19, no. 9, pp. 455–463. doi: 10.1097/PCC.0000000000001626.
 59. Wang X., Li B., Ma Y. et al. Effect of NO inhalation on ECMO use rate and mortality in infants born at or near term with respiratory failure. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 41, pp. 17139. doi: 10.1097/MD.00000000000017139.
 60. Wynn J.L., Kelly M.S., Benjamin D.K. et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis. *Am. J. Perinatol.*, 2017, vol. 34, no. 7, pp. 633–639. doi: 10.1055/s-0036-1597130.
 61. Zhang W.F., Chen D.M., Wu L.Q. et al. Clinical effect of continuous blood purification in treatment of multiple organ dysfunction syndrome in neonates. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2020, vol. 22, no. 1, pp. 31–36. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.007.
 62. Zimmerman J.J., Banks R., Berg R.A. et al. Critical illness factors associated with long-term mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock. *Crit. Care Med.*, 2020, vol. 48, no. 3, pp. 319–328. doi: 10.1097/CCM.0000000000004122.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Голомидов Александр Владимирович

ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С. В. Беляева»,
кандидат медицинских наук, заместитель главного
врача по педиатрии, врач – анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии и реанимации № 2.
650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22.
Тел.: +7 (3842) 39–63–96.
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru

Григорьев Евгений Валерьевич

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
доктор медицинских наук, профессор РАН,
заместитель директора по научной и лечебной работе.
г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6.
Тел.: +7 (384) 264–27–18.
E-mail: grigoriev@hotmail.com

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»
Министерства образования РФ,
650000, г. Кемерово, Красная, д. 6.
Тел.: +7 (384) 273–28–39.

Мозес Вадим Гельевич

доктор медицинских наук, профессор,
директор медицинского института.
E-mail: vadimmoses@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Aleksandr V. Golomidov

Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital,
Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician
in Pediatrics, Anesthesiologist and Emergency Physician
of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 2.
22, Oktyabrskiy Ave.,
Kemerovo, 650000.
Phone: +7 (3842) 39–63–96.
Email: golomidov.oritn@yandex.ru

Evgeny V. Grigoriev

Kuzbass Cardiology Center,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of RAS, Deputy Director for Research and Therapy.
6, Sosnovy Rd,
Kemerovo.
Phone: +7 (384) 264–27–18.
Email: grigoriev@hotmail.com

Kemerovo State University, the Russian Ministry of Education,
6, Krasnaya St.,
Kemerovo, 650000.
Phone: +7 (384) 273–28–39.

Vadim G. Moses

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director of Medical Institute.
Email: vadimmoses@mail.ru

Мозес Кира Борисовна

*ассистент кафедры поликлинической терапии
и сестринского дела с курсом ДПО.*

E-mail: kbsolo@mail.ru

Kira B. Moses

*Assistant of Department of Polyclinical Therapy and Nursing
with Professional Development Training.*

Email: kbsolo@mail.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 штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.)

В. Б. БЕЛОБОРОДОВ (МОСКВА), О. В. ГОЛОЩАПОВ (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), 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),
М. А. ПЕТРУШИН (ТВЕРЬ), Ю. С. ПОЛУШИН (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), Д. А. ПОПОВ (МОСКВА), В. А. РУДНОВ (ЕКАТЕРИНБУРГ),
С. В. СИДОРЕНКО (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), Д. В. СОКОЛОВ, И. В. ШЛЫК (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ), М. В. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН (СМОЛЕНСК),
С. В. ЯКОВЛЕВ (МОСКВА)

СВЕДЕНИЯ О СОСТАВЕ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ, РАЗРАБАТЫВАВШЕЙ РЕКОМЕНДАЦИИ:

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

Голощاپов Олег Валерьевич – к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий ОРИТ НИИ ДГОТ им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Гусаров Виталий Геннадьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, главный врач стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

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

Замятин Михаил Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой организации медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях ИУВ, директор федерального центра медицины катастроф ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Зубарева Надежда Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии № 1 Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по терапии ГКБ № 24, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Камышова Дарья Андреевна – заведующая отделением клинической фармакологии ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Климко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

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

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

Петрушин Максим Александрович – заведующий службой анестезиологии-реанимации областной клинической больницы, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Тверской области, Тверь

Полушин Юрий Сергеевич – академик РАН, д.м.н., профессор, президент Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Попов Дмитрий Александрович – д.м.н., заведующий лабораторией клинической микробиологии и антимикробной терапии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики ИПКВК И ПО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

Руднов Владимир Александрович – д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Уральского государственного медицинского университета, заместитель главного врача МАУ ГКБ № 40 по анестезиологии и реанимации, вице-президент МАКМАХ, председатель совета экспертов общественной организации «Российский Сепсис Форум», член координационного совета ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Екатеринбург

Сидоренко Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», заведующий отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра

инфекционных болезней ФМБА; профессор кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета, Санкт-Петербург

Соколов Дмитрий Васильевич – научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова 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 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Эйдельштейн Михаил Владимирович – к.б.н., старший научный сотрудник, руководитель лабораторного подразделения НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

Яковлев Сергей Владимирович – д.м.н., президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В большинстве регионов мира, в том числе и в России, продолжают распространяться штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к используемым в медицинских организациях антимикробным препаратам. Понятно, что это закономерно влияет как на эффективность антимикробной терапии, так и на тактику и стратегию ее применения не только у взрослых, но и у детей. Пандемия коронавирусной инфекции, кроме того, высветила нарастающие проблемы с лечением инвазивных микозов, подбором дозирования антибактериальных средств при использовании методов сорбционной и диализной терапии. Эти обстоятельства обусловили необходимость внести коррективы в Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов», которые были подготовлены группой ведущих российских экспертов в 2020 г. [1]. Представляемый вариант рекомендаций был утвержден 25.03.2022 г. на совместном заседании рабочей группы с представителями общественных организаций: 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». Данные рекомендации отражают междисциплинарное консенсусное мнение о подходах к диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. В их основу положены данные из публикаций, полученные в ходе рандомизированных исследований, а также положения, изложенные в международных клинических рекомендациях, имеющие высокую степень доказательности.

Изложенные в Рекомендациях 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., Голощапов О. В., 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., Петрушин М. А., Полушин Ю. С., Попов Д. А., Руднов В. А., Сидоренко С. В., Соколов Д. В., Шлык И. В., Эйдельштейн 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 штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 84-114. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114

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 (update 2022)

V. B. BELOBORODOV (MOSCOW), O. V. GOLOSCHAPOV (ST. PETERSBURG), 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), M. A. PETRUSHIN (TVER), YU. S. POLUSHIN (ST. PETERSBURG), D. A. POPOV (MOSCOW), V. A. RUDNOV (EKATERINBURG), S. V. SIDORENKO (ST. PETERSBURG), D. V. SOKOLOV (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 Faculty 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, Head of Anesthesiology and Intensive Care Faculty of Postgraduate Medical Training Institute of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Oleg V. Goloschapov – Candidate of Medical Sciences, Head of Intensive Care Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Assistant at Anesthesiology and Intensive Care Faculty

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

Mikhail N. Zamyatin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Emergency Medicine Faculty, Director of the Federal Center for Emergency Medicine of the Federal State Budgetary Institution "N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center", Moscow, Russia

Nadezhda A. Zubareva – Doctor of Medical Sciences, Professor of General Surgery Faculty of E.A. Vagner Perm State Medical University, 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 Faculty of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Darya A. Kamyshova – Head of Clinical Pharmacology Department of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

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

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

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

Maxim A. Petrushin – Head of the Anesthesiology Department of the Regional Clinical Hospital, Chief Anesthesiologist-Reanimatologist of the Tver Region, Tver, 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, St. Petersburg, Russia

Dmitriy A. Popov – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy, Professor of the Faculty of Anesthesiology and Intensive Care Medicine with Clinical Laboratory Diagnostics course, Federal State Budgetary Institution "A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery", Moscow, 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, 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 Faculty of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of Federal Medical Biological Agency; Professor of Medical Microbiology Faculty of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Dmitriy V. Sokolov – Researcher of Efferent Hemocorrection Group, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care

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

Strains of microorganisms characterized by resistance to antimicrobial drugs used in medical organizations continue to spread in most regions of the world including Russia. It is clear that it affects both the effectiveness of antimicrobial therapy and tactics and strategy of its use not only in adults patients but also in children. The pandemic of coronavirus infection, in addition, highlighted the growing problems in treatment of invasive mycoses, the dose adjustment of antibiotics during sorption and dialysis therapy methods. These circumstances made it necessary to make adjustments to Guidelines on Diagnostics and Antimicrobial Therapy of Infections Caused by Multiresistant Strains of Microorganisms, which were prepared by a group of leading Russian experts in 2020 [1]. The submitted version of the recommendations was approved on 25.03.2022 at a joint meeting of the working group with representatives of public organizations: 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. These recommendations reflect an interdisciplinary consensus opinion on approaches to the diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multiresistant microorganisms. They are based on data from publications obtained from randomized trials as well as based on international clinical guidelines with a high degree of evidence.

It is rational to use the Guidelines for determining the tactics of empirical and etiotropic therapy of the most severe infections.

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

For citations: Beloborodov V. B., Goloschapov O. V., 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., Petrushin M. A., Polushin Yu. S., Popov D. A., Rudnov V. A., Sidorenko S. V., Sokolov D. 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" (update 2022). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 2, P. 84-114. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114

Для корреспонденции:

ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
Шлык Ирина Владимировна
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

Correspondence:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.
Irina V. Shlyk
Email: irina_shlyk@mail.ru

Содержание рекомендаций

1. Современные проблемы и распространение антибиотикорезистентности в Российской Федерации

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 [7]. 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 [64].

В России эта проблема также имеет место. При экстраполяции данных многоцентрового исследования распространенности нозокомиальных инфекций в стационарах «ЭРГИНИ» на общее количество госпитализированных пациентов, количество нозокомиальных инфекций в РФ, согласно экспертной оценке, составляет около 2,3 млн случаев в год [13].

Характеристика наиболее проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций, а также методов идентификации приведена ниже. С текущей ситуацией (а также с динамикой) по структуре возбудителей бактериальных инфекций и их устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) можно ознакомиться на открытом онлайн-ресурсе «Карта антибиотикорезистентности» – <https://amrmap.ru>.

Enterobacterales

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 составляла 48,2%, в 2020 г. она достигла 53,2%. Энтеробактерии характеризуются высоким уровнем устойчивости к АМП. На сегодняшний день наибольшее клиническое значение имеет высокая распространенность резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к цефалоспорином и карбапенемам [41]. По данным ранее проведенных исследований, устойчивость к цефалоспорином среди госпитальных штаммов энтеробактерий в России достигла уровня > 80%, главным образом вследствие эпидемического распространения штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), преимущественно СТХ-М-15. Результаты предыдущих исследований показали отчетливую тенденцию к повышению уровня резистентности к карбапенемам среди нозокомиальных энтеробактерий, в том числе опосредованную продукцией карбапенемаз. Наиболее частыми видами энтеробактерий, вызывающими нозокомиальные инфекции в 2018–2019 гг., являлись *K. pneumoniae* (26,7%) и *E. coli* (14,6%). Большинство нозокомиальных изолятов энтеробактерий в 2018–2019 гг. являлись резистентными (в подавляющем большинстве за счет продукции

БЛРС) к оксимино-β-лактамам: к цефотаксиму – 74,1% (*K. pneumoniae* – 88,4%, *E. coli* – 64,4%), цефтазидиму – 63,0% (*K. pneumoniae* – 84,0%, *E. coli* – 45,7%), цефепиму – 60,9% (*K. pneumoniae* – 83,7%, *E. coli* – 41,0%) и азтреонаму – 65,6% (*K. pneumoniae* – 83,9%, *E. coli* – 55,4%) [<https://amrmap.ru/?id=vmgwR36vt04vt10>]. В 2020 г. устойчивость *K. pneumoniae* и *E. coli* к цефтазидиму составила 85,3 и 45,1% соответственно. Резистентность нозокомиальных изолятов энтеробактерий в 2018–2019 гг. к карбапенемам (имипенему, меропенему и эртапенему) составила соответственно 18,8% (*K. pneumoniae* – 31,1%, *E. coli* – 4,3%), 20,3% (*K. pneumoniae* – 35,1%, *E. coli* – 4,4%) и 36,6% (*K. pneumoniae* – 63,8%, *E. coli* – 6,5%) [<https://amrmap.ru/?id=vmgwR36vt04vt10>]. В 2020 г. частота устойчивости к карбапенемам повысилась: к меропенему и эртапенему были резистентны 50,4 и 68,7% штаммов *K. pneumoniae* и 4,7 и 5,8% штаммов *E. coli* соответственно. В 2018–2019 гг. у 31,8% изолятов энтеробактерий была выявлена продукция карбапенемаз (*K. pneumoniae* – 55,6%, *E. coli* – 0,04%). Из них большинство (62,9%) относилось к молекулярному классу D группы OXA-48; 27,3% – к классу В группы NDM-1; 4,4% – к классу А группы KPC; 3,8% одновременно продуцировали NDM и OXA-48 карбапенемазы, 1,1% – одновременно KPC и OXA-48 карбапенемазы [11, <https://amrmap.ru/?id=6ILer58j205j210>]. Большинство карбапенемазопродуцирующих изолятов *K. pneumoniae* относилось к международным клоном высокого риска: CG395, CG11, CG147 и CG307. Наиболее высокую активность в отношении нозокомиальных энтеробактерий показали цефтазидим/авибактам (доля резистентных к нему изолятов, в основном за счет продукции карбапенемаз группы NDM, в 2018–2019 гг. составила 10,4%) и азтреонам/авибактам (МПК₅₀ и МПК₉₀ составили 0,06 и 0,25 мг/л соответственно) [<https://amrmap.ru/?id=SPzyV13kf44kf06>]. Среди не-β-лактамов антибиотиков наиболее высокую активность *in vitro* проявлял колистин, резистентными к которому в 2018–2019 гг. были 14,3% изолятов [<https://amrmap.ru/?id=frRma55ri45ri06>]. Отмечена относительно высокая активность тигециклина в отношении *E. coli* (6,7% резистентных изолятов) при достаточно умеренной его активности в отношении *K. pneumoniae* (МПК₅₀ и МПК₉₀ 1 и 4 мг/л соответственно) [<https://amrmap.ru/?id=0LvZ4117M487M06>].

Проблемой также является не только антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов энтеробактерий, но и рост устойчивости штаммов, вызывающих внебольничные инфекции. Так, в 2018–2019 гг. к цефотаксиму, цефтазидиму и цефепиму были устойчивы 32,2; 22,6 и 19,7% изолятов *E. coli*, выделенных у взрослых пациентов с внебольничными инфекциями, в основном за счет продукции БЛРС; частота устойчивости к амоксициллину/клавуланату составляла 41,4%, к ципрофлоксацину – 37,2%, к тигециклину – 7,0%, к цефтолозану/тазобактаму – 3,8%, к эртапенему – 1,0% [<https://amrmap.ru/?id=DWtlP37nc22nc08>].

В 2020 г. ситуация с антибиотикорезистентностью внебольничных изолятов значимо не изменилась.

Pseudomonas aeruginosa – один из наиболее распространенных возбудителей нозокомиальных инфекций. Доля изолятов этого микроорганизма среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2018–2019 гг. составляла 16,5% (в 2020 г. – 21,9%), он является вторым-третьим по частоте встречаемости видом после *Klebsiella pneumoniae* и в ряде стационаров *Acinetobacter* spp.

Частота устойчивости к антибиотикам в 2018–2019 гг. составляла (в порядке убывания *in vitro* активности): к колистину – 5,6%, цефтазидиму/авибактаму – 40,1%, азтреонаму – 40,4%, цефтолозану/тазобактаму – 42,9%, амикацину – 46,7%, меропенему – 52,5%, цефепиму – 52,8%, цефтазидиму – 55,0%, имипенему – 57,9%, пиперациллину/тазобактаму – 61,1%, ципрофлоксацину – 63,2% [<https://amrmap.ru/?id=VsCh7022q112q09>]. У 42,4% изолятов выявлены гены приобретенных карбапенемаз, из них: металло-β-лактамазы (МБЛ) групп VIM и IMP – 83,2 и 0,8% соответственно; сериновые карбапенемазы группы GES-5 – 15,2%; одновременно МБЛ и сериновые карбапенемазы продуцировали 0,8% изолятов [<https://amrmap.ru/?id=P4C8S48UD11UD09>]. Продуценты МБЛ проявляли высокую устойчивость ко всем антибиотикам, кроме азтреонама и полимиксинов; продуценты GES-5 – к большинству препаратов, кроме цефтазидима/авибактама и полимиксинов. Карбапенемазпродуцирующие штаммы относились в основном к международным клонам высокого риска: CC235 и CC654 [11, www.AMRmap.ru].

Acinetobacter spp. (в основном *Acinetobacter baumannii*) в настоящее время является одним из наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций. Доля изолятов *Acinetobacter* spp. среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций, выделенных в рамках исследования в 2018–2019 гг., составила 15,1%. *A. baumannii* в 2018–2019 гг. являлся четвертым по частоте встречаемости видом (14,3%) после *K. pneumoniae* (26,7%), *P. aeruginosa* (16,5%) и *E. coli* (14,6%). В 2020 г. *A. baumannii* составил 16,7% от всех возбудителей нозокомиальных инфекций, оставаясь на 4-м месте. *A. baumannii* и родственные виды обладают значительно более низкой природной чувствительностью к большинству β-лактамов антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, что ограничивает выбор препаратов, потенциально применимых для терапии инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp.

Устойчивость к карбапенемам (имипенему и меропенему) в 2018–2019 гг. составила 88,4 и 85,5% соответственно [<https://amrmap.ru>].

[ru/?id=RqPL409wO13wO09](https://amrmap.ru/?id=RqPL409wO13wO09)]. У 90,5% изолятов *A. baumannii* выявлено наличие генов приобретенных карбапенемаз, в основном относящихся к молекулярному классу D (98,6%): OXA-24/40 – 60,5%, OXA-23 – 35,6%, OXA-24/40+OXA-23 – 2,4%. Металло-карбапенемазы группы NDM составляли 1,3%, сериновые карбапенемазы группы GES-5 – 0,1% [<https://amrmap.ru/?id=EFAiB4993139309>]. Большинство продуцентов карбапенемаз относились к международным клонам высокого риска: CC92/208OXA/CC2PAS, CC944OXA/CC78PAS и CC109/231OXA/CC1PAS. Подавляющее большинство изолятов *A. baumannii* в 2018–2019 гг. были устойчивыми к ципрофлоксацину (98,1%), амикацину (91,8%) и гентамицину (82,7%). Частота резистентности к тобрамицину и триметоприму/сульфаметоксазолу была различной у штаммов разных генотипов, в целом составляя 64,5% для тобрамицина и 52,8% для ко-тримоксазола. Наиболее высокой активностью *in vitro* обладали полимиксины (1,1% резистентных изолятов) [<https://amrmap.ru/?id=nG5jp4856145609>]. Штаммы других видов *Acinetobacter* spp. были более чувствительны к различным антибиотикам [11, www.AMRmap.ru].

Staphylococcus aureus. По результатам проведенного в 2018–2019 гг. многоцентрового исследования, доля *Staphylococcus aureus* в структуре бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций составляла 7,7%, данный возбудитель занимает 5-е место после *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *Escherichia coli* [<https://amrmap.ru/?id=YGQdd000O916O909>]. Таким образом, роль *S. aureus* в этиологии нозокомиальных инфекций снизилась в сравнении с более ранним периодом.

Основной проблемой антибиотикорезистентности *S. aureus* является устойчивость к β-лактамам антибиотикам. Так, в проведенных ранее многоцентровых российских исследованиях доля метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) составляла от 24,9 до 66,9%. В 2018–2019 гг. метициллинорезистентными были 30,3% изолятов. Наибольшей активностью обладали гликопептиды и липопептиды (ванкомицин, телаванцин, даптомицин), оксазолидиноны (линезолид, тедизолид), анти-MRSA цефемы (цефтаролин) и глицилциклины (тигекцилин), к которым были чувствительны все исследованные штаммы (8,2% изолятов были чувствительны при увеличенной экспозиции к цефтаролину). Также высокую активность демонстрировали триметоприм-сульфаметоксазол, фузидиевая кислота и рифампицин (0,4; 0,9 и 2,9% устойчивых штаммов соответственно). Остальные антибиотики проявляли умеренную и низкую активность [11, www.AMRmap.ru].

Перечень полирезистентных возбудителей, рассматриваемых в рамках данных рекомендаций¹, мо-

¹ – Энтеробактерии (представители порядка Enterobacterales), продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС, альтернативная аббревиатура – ESBL); Энтеробактерии (представители порядка Enterobacterales), продуцирующие карбапенемазы; *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам; *Acinetobacter* spp., устойчивые к карбапенемам; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Staphylococcus aureus*, устойчивые к β-лактамам антибиотикам, за исключением анти-MRSA-цефемов (метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* – MRSA); *Enterococcus* spp., устойчивые к ванкомицину (VRE); *Streptococcus pneumoniae*, устойчивые к пенициллину; *Candida* spp., устойчивые к флуконазолу; *Aspergillus* spp.; Возбудители мукормикозов.

жет быть изменен в последующих редакциях рекомендаций при изменении эпидемической ситуации.

2. Методы выявления наиболее значимых фенотипов/детерминант антибиотикорезистентности

Данные рекомендации предназначены для использования в повседневной практике клинических микробиологических лабораторий и не содержат описания методов выявления механизмов резистентности для экспертных и научных лабораторий. Рекомендации также не содержат описания процедур выявления бессимптомного носительства полирезистентных микроорганизмов [9].

2.1. Выявление устойчивости к карбапенемам представителей порядка *Enterobacterales*

Фенотипическое определение чувствительности

Определение чувствительности к карбапенемам и другим АМП, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, дискодиффузионным методом 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) [6]. При использовании коммерческих систем следует руководствоваться инструкциями изготовителей. Современные критерии интерпретации результатов оценки чувствительности к биопенему отсутствуют, в качестве суррогатного маркера можно использовать результат определения чувствительности к имипенему.

Механизмы устойчивости *Enterobacterales* к карбапенемам можно разделить на две большие группы: связанные и не связанные с продукцией карбапенемаз. Карбапенемазы – это β -лактамазы, гидролизующие пенициллины, большинство цефалоспоринов и в различной степени карбапенемы и монобактамы (последние не гидролизуются металло- β -лактамазами). Подавляющее число карбапенемаз энтеробактерий принадлежат к трем группам ферментов – KPC, OXA-48 и NDM, первые две из которых являются сериновыми β -лактамазами, последняя – металло- β -лактамазами. Дифференциация различных карбапенемаз между собой является значимой не только с точки зрения эпидемиологии, но и дает клинически важную информацию ввиду различий в чувствительности к антибиотикам, в особенности к новым ингибиторозащищенным β -лактамам. Карбапенемазы являются предметом особого беспокойства, так как они могут быть причиной устойчивости практически ко всем β -лактамам и быстро распространяются. Производители некоторых карбапенемаз (например, OXA-48-подобных) могут быть чувствительны к цефалоспорином 3–4-го поколения. Однако в настоящее время большинство карбапенемазопродуцирующих изолятов являются также и ко-производителями ферментов, гидролизующих цефалоспорины, таких как БЛРС СТХ-М-типа, и поэтому характеризуются

устойчивостью и к цефалоспорином. Кроме того, карбапенемазопродуцирующие штаммы часто обладают механизмами устойчивости к широкому спектру АМП, а инфекции, вызываемые карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, характеризуются высоким уровнем летальности [8, 25, 50].

Согласно рекомендациям EUCAST, выявление механизма резистентности бактерий имеет значение для организации инфекционного контроля и общественного здравоохранения и не влияет на интерпретацию результатов оценки чувствительности бактерий к карбапенемам.

Если продуцент карбапенемаз проявляет фенотипическую чувствительность к карбапенемам, то в отчете лаборатории его необходимо оценивать как чувствительный, что соответствует рекомендации лечения карбапенемами.

Однако столь категоричная позиция разделяется не всеми экспертами. Данные об эффективности лечения инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам патогенами, продуцирующими и не продуцирующими карбапенемазы, ограничены и неоднородны [27, 35]. Недостаточно изучена эффективность отдельных антибиотиков в отношении инфекций, вызванных производителями различных карбапенемаз. Перечисленные факты свидетельствуют в пользу целесообразности детекции карбапенемазной активности и типирования карбапенемаз. Исследования включают следующие этапы: а) выявление изолятов, подозрительных на продукцию карбапенемаз; б) выявление продукции карбапенемаз; в) определение типа карбапенемаз.

Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, могут быть ниже установленных клинических пограничных значений для резистентных штаммов [26, 33, 60]. Для выявления изолятов, подозрительных на продукцию карбапенемаз, EUCAST рекомендует использовать значения «эпидемиологической пограничной точки отсечения» (ECOFF) для меропенема: диаметре зоны подавления роста < 28 мм при использовании дискодиффузионного метода или МПК меропенема > 0,125 мг/л.

Выявление продукции карбапенемаз у энтеробактерий

В данных рекомендациях представлены только методы выявления карбапенемаз, доступные в настоящее время и наиболее приемлемые для использования в клинической практике [8].

Метод инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method – CIM)

CIM представляет собой простой, малозатратный и эффективный тест для выявления продукции карбапенемаз у грамотрицательных бактерий [61]. Принцип 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 дискодиффузионным 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 (8 ч при 35°С) с исследуемой бактериальной культурой. На практике выявить первые признаки роста контрольного штамма и зонообразования можно уже через 4–5 ч.

Оригинальный СИМ-тест не позволяет дифференцировать сериновые и металло-β-лактамазы, а также проводить точное типирование карбапенемаз и выявлять ко-продукцию нескольких ферментов. Для дифференцировки карбапенемаз предложена модификация метода инаktivации карбапенемов с ЭДТА (eСИМ) [53].

Типирование карбапенемаз

Задачу типирования карбапенемаз решают иммунохроматографические и молекулярно-биологические методы. Общим недостатком этих методов является невозможность выявления карбапенемаз, не входящих в состав используемых систем. В этой связи постановка СИМ-теста приобретает важное значение. Положительный результат СИМ-теста при отрицательных результатах иммунохроматографических и/или молекулярных тестов позволяет заподозрить продукцию редких или новых карбапенемаз.

Иммунохроматографические тесты

Иммунохроматографические тесты отличаются высокой чувствительностью, скоростью получения результата (около 15 мин) и возможностью определения типа фермента [38, 62]. Данные тест-системы по своей специфичности практически не уступают молекулярным методам, при этом они не требуют аппаратного обеспечения и выигрывают по времени получения результата у всех доступных в настоящее время методов. Существуют тесты как для детекции одного вида ферментов (в частности, КРС, ОХА-23),

так и для наиболее актуального в настоящее время комплекса (КРС, ОХА-48, VIM, IMP, NDM).

Молекулярно-биологические методы выявления генов карбапенемаз

Кроме выявления генов карбапенемаз непосредственно в клиническом материале, молекулярные методы могут использоваться для верификации результатов, полученных фенотипическими и аналитическими методами. Большинство доступных в настоящее время на практике молекулярных методов определения устойчивости к карбапенемам базируется на технологии real time ПЦР.

Наличие генов карбапенемаз не во всех случаях коррелирует с фенотипической резистентностью к карбапенемам, поэтому использование молекулярно-генетических методов не заменяет фенотипические методы определения чувствительности.

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

2.2. Выявление устойчивости к карбапенемам у *Pseudomonas aeruginosa*

Фенотипическое определение чувствительности

Определение чувствительности *P. aeruginosa* к карбапенемам и другим АМП, 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» [6].

Карбапенемы, к которым следует определять чувствительность *P. aeruginosa*: меропенем (обязательно), имипенем (обязательно), дорипенем (опционально, если чувствительность к дорипенему не определяется, чувствительность к нему оценивается по результатам определения чувствительности к меропенему).

Таблица 1. Сравнительная характеристика наиболее распространенных методов определения продукции карбапенемаз и их типирования

Table 1. Comparative characteristics of the most commonly used methods for determining the production of carbapenemase and their typing

Метод	Исследуемый материал	Преимущества	Ограничения
Метод инаktivации карбапенемов (СИМ-тест)	Чистая культура микроорганизма	Простота выполнения. Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Низкая стоимость. Позволяет предположить наличие редких или новых карбапенемаз	Необходимость выделения чистой культуры микроорганизма. Длительность выполнения (18–24 ч). «Классический» СИМ-тест не позволяет дифференцировать тип карбапенемаз (модифицированный eСИМ позволяет дифференцировать сериновые и металлоферменты)
Иммунохроматографические тесты	Чистая культура микроорганизма	Простота выполнения. Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Быстрое получение результата. Позволяют определять тип карбапенемаз	Отсутствие возможности выявления новых вариантов карбапенемаз
Молекулярно-генетические методы	Нативный клинический материал. Чистая культура микроорганизма	Быстрое получение результата. Возможность проведения исследования с использованием нативного клинического материала. Позволяют определять тип карбапенемаз	Необходимость наличия специального оборудования и обученного персонала. Сравнительно высокая стоимость оборудования и расходных материалов. Отсутствие возможности выявления новых вариантов карбапенемаз

Выявление продукции карбапенемаз у P. aeruginosa
Выявление продукции карбапенемаз у *P. aeruginosa* имеет в основном эпидемиологическое значение. Исключение – методы быстрой детекции карбапенемаз в клиническом материале (молекулярно-биологические методы), которые могут использоваться для принятия клинического решения до получения результатов определения чувствительности фенотипическими методами.

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

Фенотипическое определение чувствительности Acinetobacter spp.

Определение чувствительности *Acinetobacter* spp. к карбапенемам и другим АМП, 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» [6].

Карбапенемы, к которым следует определять чувствительность *Acinetobacter* spp.: меропенем (обязательно), имипенем (обязательно), чувствительность к дорипенему оценивается по результатам определения чувствительности к меропенему.

Выявление продукции карбапенемаз у Acinetobacter spp.

Выявление продукции карбапенемаз у *Acinetobacter* spp. имеет исключительно эпидемиологическое и научное значение и не рекомендуется в рутинной практике для выбора режима антибиотикотерапии у конкретного пациента.

2.4. Выявление БЛРС у энтеробактерий

БЛРС (соответствующая англоязычная аббревиатура – ESB_L) – ферменты, гидролизующие большинство пенициллинов и цефалоспоринов, в том числе цефалоспорины 3–4-го поколения, а также монобактамы (азтреонам), но не цефамицины (цефокситин, цефотетан) или карбапенемы. Большинство БЛРС относятся к β-лактамазам класса А и подавляются ингибиторами β-лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом, авибактамом) [19].

Наиболее частыми продуцентами БЛРС являются *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, однако продукция БЛРС встречается и у всех других клинически значимых видов энтеробактерий. Распространенность БЛРС-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 [28].

Подавляющее большинство БЛРС являются приобретенными ферментами, кодируемыми расположенными на плазмидах генами. Для приобретенных БЛРС характерен различный уровень экспрессии, они существенно отличаются по таким биохимическим характеристикам, как, например, активность

в отношении различных β-лактамов. Вариации в уровне экспрессии и свойствах конкретного фермента, а также наличие других механизмов резистентности (других β-лактамаз, выведения молекул антибиотика из клетки, нарушения проницаемости) приводят к большому разнообразию фенотипов резистентности среди БЛРС-продуцирующих изолятов [34].

Рекомендуемые методы выявления БЛРС у энтеробактерий

Для выявления БЛРС используются различные фенотипические методы выявления синергизма между оксимино-β-лактамами (цефотаксим, цефтазидим, цефепим, азтреонам) и ингибитором β-лактамаз класса А – клавулановой кислотой. К числу таких методов относятся метод комбинированных дисков, двойных дисков и методы определения МПК в присутствии и без ингибитора. Чувствительность и специфичность этих методов на практике зависят от вида микроорганизма, наличия дополнительных ферментов, гидролизующих оксимино-β-лактамы, и от технических факторов. Вследствие значительного генетического разнообразия БЛРС их универсальная детекция с использованием молекулярно-генетических методов является затруднительной. Однако существующие тест-системы позволяют выявлять наиболее часто встречающиеся БЛРС группы CTX-M [48].

2.5. Выявление метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Staphylococcus aureus (MRSA) – изоляты *S. aureus*, имеющие дополнительный пенициллин-связывающий белок (РВР2а или недавно открытый альтернативный РВР2, кодируемый геном *mecC*), к которым β-лактамы (за исключением цефтаролина) имеют низкую степень сродства. Для выявления резистентности к метицилину/оксацилину могут использоваться как фенотипические – определение МПК, дискодиффузионный метод или латексная агглютинация для выявления белка РВР2а, так и молекулярно-генетические методы (ПЦР).

Выявление метициллинорезистентности фенотипическими методами

Препаратом выбора для определения чувствительности к β-лактамам (кроме цефтаролина) дискодиффузионным методом является 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-биологическими методами

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

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

2.6. Выявление устойчивости *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* к ванкомицину

Enterococcus faecium или *Enterococcus faecalis* считаются устойчивыми к ванкомицину (VRE) при МПК ванкомицина > 4 мг/л. Применение гликопептидов (ванкомицина, телаванцина, тейкопланина) при инфекциях, вызванных такими штаммами, малоэффективно.

Фенотипические методы выявления устойчивости *E. faecium* и *E. faecalis* к гликопептидам (ванкомицину). Определение чувствительности энтерококков к гликопептидам фенотипическими методами (дискодиффузионный метод, метод микроразведения в бульоне, метод градиентных тестов) рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» [6]. В качестве индикаторного значения используется чувствительность к ванкомицину.

Молекулярно-биологические 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 [31].

3. Принципы рационального использования АМП

Главные принципы рациональной антимикробной терапии (АМТ) были сформулированы еще в период поиска и внедрения в клинику первых антибиотиков в середине прошлого века:

- 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 на макроорганизм.

Реализация этих принципов является единственным действенным механизмом ограничения использования АМП, поскольку обеспечивает основу для исключения неэффективного, бесполезно-

го, 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 АМТ [56].

3.1. Констатация развития инфекции

Антибактериальная терапия не должна проводиться без клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции [29]. 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.

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, бактериологического и в ряде случаев молекулярно-биологического исследования [29]. Обязательным является исследование биоматериала из локуса инфекции, при тяжелом течении инфекции дополняется исследованием крови из периферической вены. В случае, если очевидных или потенциальных очагов инфекции несколько, забор биоматериала осуществляется из всех предполагаемых локусов. Взятие крови для микробиологического исследования осуществляется трехкратно 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 последовательно сначала из периферической вены, далее из катетера с минимальной временной задержкой) [5]. Если у пациента имеет место тяжелая инфекция², а для получения биоматериала из инфекционного очага требуется длительное время (бронхоскопия, оперативное вмешательство, инвазивная манипуляция и т. д.), АМП назначаются сразу после забора крови на посев, а биоматериал из инфекционного локуса получают, как только это будет возможно.

² Здесь и далее под тяжелой инфекцией понимается тяжелое течение пневмонии, сепсис, септический шок.

3.3. Выбор оптимального АМП

Практически всегда назначение АБТ представляется собой процесс выбора определенных препаратов на основе анамнеза, эпидемиологических данных, клинической картины заболевания, предполагаемого инфекционного локуса, характера предшествующих медицинских манипуляций, учета данных локальной резистентности флоры, предшествующего применения антибиотиков – такой подход называется эмпирическим (основанным на опыте) выбором АМП или эмпирической АБТ. Коррекция АБТ после получения микробиологических данных или начало АБТ на основе наличия микробиологических данных называется целенаправленной АБТ, то есть назначением АБТ, активной против вероятного возбудителя с учетом выявленных механизмов резистентности.

При эмпирическом выборе назначение 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 АМТ и его реализации на практике детально изложена в Российских клинических рекомендациях «Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи» [10]. При назначении стартовой эмпирической АМТ обязательной является стратификация пациентов в соответствии с риском наличия резистентности возбудителей к различным группам антибиотиков.

При эмпирической АМТ всегда сохраняется вероятность ее избыточности или неэффективности, поэтому период ее проведения должен быть максимально коротким, а при правильной организации работы и использовании современных методов лабораторных исследований не превышать 48–72 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. Такую терапию можно будет считать оптимальной [2, 4].

При проведении целенаправленной терапии учитывают следующие аспекты.

- Активность спектра действия АМП в отношении установленного возбудителя или возбудителей. Используемый АМП должен обладать активностью в отношении возбудителя при максимально возможном узком спектре действия. 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 очаге инфекции при назначении в дозах, соответствующих официальной инструкции к препарату. Применение АМП в дозах ниже терапевтических недопустимо.

- При повышении МПК у проблемных микроорганизмов для получения клинического эффекта антибиотика необходимо увеличить его концентрацию в крови и очаге (для концентрационно-зависимых АМП) или увеличить кратность и/или продолжительность его введения (для антибиотиков с времязависимой фармакокинетикой). В этом случае назначение антибиотиков в дозах, превышающих рекомендуемые в официальной инструкции, может осуществляться по решению врачебной комиссии, которое фиксируется в медицинской документации пациента.

- В ряде случаев у пациентов с жизнеугрожающими тяжелыми инфекциями (септический шок, вентилятор-ассоциированная пневмония) показано назначение комбинации АМП, обладающих синергичным эффектом [17, 29].

- При проведении эмпирической и целенаправленной 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 ЛС и т. д.).

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 синдрома системной воспалительной реакции, 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 получение результатов микробиологического исследования, требующих коррекции антибактериальной терапии. У пациентов в тяжелом состоянии, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), наряду с оценкой динамики состояния по балльным шкалам (SOFA, MODS), в качестве информативных показателей адекватности антибактериальной терапии может быть использована динамика количественного 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 обычно достаточно для уменьшения микробной нагрузки ниже критического уровня. Исключение составляют инфекции, требующие более длительной терапии (такие как инфекционный эндокардит, туберкулез, гнойный менингит, инфекции костей и суставов, инфекции, вызванные неферментирующими полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, бактериемия, вызванная *S. aureus*, кандидемия и инвазивный кандидоз – ИК), а также инфекции у пациентов с иммунологическим дефицитом, включая нейтропению.

Условиями отмены АМТ являются клинические признаки эффективности терапии, адекватная хирургическая санация очага инфекции (если необходимо), уменьшение проявлений синдрома системной воспалительной реакции, снижение уровня ПКТ до 80% от исходного уровня к 4-м сут или нормализация его значения [29]. 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 конечном итоге это ухудшает состояние пациента и снижает эффективность лечения.

4. Алгоритм назначения эмпирической АМТ с учетом стратификации пациентов по риску антибиотикорезистентности

Наибольшее число назначений антибиотиков происходит эмпирически без или до определения чувствительности микроорганизма, вызвавшего инфекцию. Адекватная эмпирическая АМТ 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 эмпирической АМТ должен быть основан на знании ряда факторов, определяющих особенности этиологической структуры возбудителей инфекции. К ним относятся:

- 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, основным из которых является неблагоприятная локальная эпидемиология антибиотикорезистентности.

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 карбапенемазы, энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, неферментирующие грамотрицательные бактерии – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia* complex, обладающие множественной устойчивостью к антибиотикам, а также метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ванкомицинорезистентные штаммы *Enterococcus* spp.

4.1. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов

4.1.1. Факторы риска инфекции, вызванных энтеробактериями – продуцентами БЛРС [10, 14, 36, 57]:

- госпитализация в течение предшествующих 3 мес. или текущая госпитализация;
- прием антибиотиков (цефалоспорины III–IV поколения, 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 (ХБП).

4.1.2. Факторы риска инфекций, вызванных MRSA [10, 20, 40, 42]:

- высокая распространенность MRSA в отделении, где находится пациент;
- предшествующая (в течение 3 мес.) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур (особенно с имплантацией искусственных материалов и/или устройств);
- прием антибиотиков широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения) по любому поводу в течение предшествующих 3 мес.;

- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- в/в наркомания;
- наличие трофических язв или пролежней.

4.1.3. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной *P. aeruginosa* [10, 15, 21, 32, 43, 45, 63]:

- длительное нахождение в ОРИТ;
- предшествующая терапия цефалоспоридами, фторхинолонами и карбапенемами;
- ИВЛ > 4 сут;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- наличие уретрального катетера.

4.1.4. Факторы риска инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями [10, 44, 49]:

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

4.2. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

Всех пациентов с инфекцией целесообразно стратифицировать с учетом факторов риска наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов в соответствии с подходами, описанными в клинических рекомендациях по СКАТ [10, 24]. В рекомендациях СКАТ 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 этот факт, факторы риска могут варьировать по своей значимости и срокам реализации в зависимости от конкретного лечебного учреждения, особенностей пациента и его анамнеза, а уровень устойчивости нозокомиальных возбудителей к антибиотикам может сильно отличаться в разных лечебных учреждениях, целесообразно создание локальных программ СКАТ и протоколов эмпирической АМТ, основанных на данных об антибиотикорезистентности в конкретном стационаре. Формирование таких протоколов поможет повысить эффективность проводимой эмпирической АМТ, снизить количество осложнений, добиться уменьшения доли антибиотикорезистентных микроорганизмов, сократить использование антибиотиков и расходы медицинской организации.

5. Схемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами

Целенаправленная АМТ должна начинаться с момента микробиологической идентификации возбудителя инфекции и должна 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. Возможные схемы АМТ инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, с указанием режимов дозирования АМП указаны в приложении 1.

6. Рекомендации по дозированию АМП 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 CrCl ≥ 130 мл/мин [58]. Поэтому при повышении МПК возбудителя к АМП для поддержания эффекта на прежнем уровне для антибиотиков с концентрационно-зависимым антимикробным действием (в частности, аминогликозидов, фторхинолонов) необходимо увеличить их концентрацию в крови, а для антибиотиков с времязависимым действием (β -лактамы антибиотика) – кратность и/или продолжительность введения каждой дозы.

Это объясняет сложившуюся практику назначения некоторых АМП в дозах, превышающих рекомендуемые в медицинской инструкции, а также соответствующее 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 25–30 мг/кг в первые сутки, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 ч (при выделении штаммов MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК > 1 мг/л) ванкомицин является субоптимальной опцией для терапии). Следует помнить, что максимально разрешенная по инструк-

ции суточная доза даптомицина составляет 6 мг/кг, хотя в отдельных публикациях имеются данные о применении препарата при ангиогенных инфекциях в более высоких дозах: 10–12 мг/кг в сутки. [4]. 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 карбапенеморезистентными энтеробактериями и ацинетобактером.

Более адекватный эффект аминогликозидов прогнозируется при применении гентамицина в дозе 7 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 30-минутной инфузии. Антимикробное действие β -лактамов является концентрационно-независимым и определяется временем сохранения терапевтических концентраций антибиотика (выше МПК) в течение интервала дозирования. Поэтому при необходимости увеличения суточной дозы β -лактама большее значение может иметь увеличение кратности введения препарата, чем величины 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 и оригинального меропенема, однако имеются клинические данные, свидетельствующие об эффективности такого введения и других оригинальных карбапенемов, цефтазидима, цефепима, пиперациллина/тазобактама и других препаратов. При проведении продленных инфузий следует принимать во внимание стабильность антибиотика в инфузионном растворе.

7. Антибактериальная терапия инфекций в особых случаях

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

Правила выбора АМП у пациентов детского возраста в целом строятся на тех же позициях, что и у взрослых пациентов. В то же время при проведении АМП у детей необходимо учитывать ряд принципиальных особенностей.

1. Многие АМП 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 у лиц 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 ципрофлоксацина 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.

2. У многих АМП имеются существенные возрастные особенности фармакокинетики, обусловленные анатомо-физиологической незрелостью детского организма в первые месяцы жизни, в особенности у недоношенных новорожденных. 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 АМП. 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, гематоксичности) в связи с повышением концентрации в крови из-за замедления метаболизма препарата в печени, что требует мониторинга его концентрации в крови [51].

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

Режимы дозирования АМП 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 жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) необходимо оформлять консилиумом.

7.2. Применение АМП у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, а также при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)

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) для АМП, метаболизирующихся в печени, следует предусмотреть коррекцию дозы.

При почечной недостаточности период полувыведения многих АМП может удлиниться 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 уменьшить суточные дозы антибиотиков, а также в ряде случаев 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 в крови и тканях.

Дозирование АМП у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, зависит [14, 16]:

- от вида экстракорпоральной процедуры (гемодиализ, гемофильтрация, гемосорбция и т. д.);

- модальности ЗПТ (интермиттирующий, продленный или продолжительный диализ); скорость выведения препарата в различных модалностях выглядит следующим образом: ПВВГДФ > ПВВГД > ПВВГФ > PIRRT ≥ ИГД;

- дозы эффлюента (сумма потоков диализирующего, замещающего раствора и чистой ультрафильтрации);
- площади и свойств фильтра для проведения экстракорпоральной гемокоррекции (коэффициент просеивания или точка отсечки);
- распределения препарата в крови и тканях и степени связывания его с белками;
- уровня сывороточного альбумина пациента;
- остаточной функции почек.

Коррекция дозы АМП у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью приведена в приложении 3.

У пациентов, которым проводят ЭКМО, значительные изменения фармакокинетики лекарственного средства (ЛС) могут происходить из-за взаимодействия с контуром ЭКМО путем секвестрации лекарств, изменения клиренса их элиминации [35, 39].

В табл. 2 представлены режимы дозирования при ЭКМО некоторых антибиотиков, составленные на основании экспертных данных, строгие общепринятые рекомендации на данный счет в настоящее время отсутствуют.

7.3. Применение АМП у беременных и при кормлении грудью

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

- необходимо использовать ЛС только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма;
- 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 АМП необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода;

Таблица 2. Режимы дозирования антимикробных средств при проведении ЭКМО

Table 2. Dosing regimens for antimicrobial agents during ECMO

Препарат	Режим дозирования
Меропенем	1 г в/в нагрузочная доза (30–60 мин), затем 1 г в/в каждые 8 ч в виде продленной инфузии
Имипенем/циластатин	1 г (в пересчете на имипенем) каждые 6 ч в/в в виде продленной инфузии
Пиперацillin/тазобактам	4,5 г в/в нагрузочная доза (30–60 мин), затем 4,5 г в/в каждые 6 ч в виде продленной инфузии
Цефепим	1 г в/в каждые 8 ч в виде продленной инфузии
Цефтазидим	2 г в/в нагрузочная доза (30–60 мин), затем 2 г в/в каждые 8 ч в виде продленной инфузии
Ванкомицин	25–30 мг/кг в/в нагрузочная доза, затем 12,5–20,0 мг/кг в/в каждые 12 ч
Амикацин	30 мг/кг в/в каждые 24 ч
Гентамицин	7–10 мг/кг в/в каждые 24 ч

- выбор АМП, пути введения, определение дозы должны соответствовать инструкции по применению ЛС.

8. Профилактика, диагностика и лечение инвазивных микозов

8.1. Диагностика и лечение ИК

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 (КРИТ), составила 57%. Большинство случаев ИК возникает у больных в ОРИТ, а также у онкологических и гематологических пациентов.

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. В последние годы в стационарах РФ отмечены всплески внутрибольничного кандидоза, обусловленного полирезистентным патогеном *C. auris*. Вид *Candida* spp. коррелирует с чувствительностью к противогрибковым ЛИ *in vitro*. Например, *C. albicans* обычно чувствителен к флуконазолу, а не-*albicans Candida* часто устойчивы. В российских ОРИТ чувствительность к флуконазолу снижена у 21% возбудителей ИК. *C. auris* устойчив к флуконазолу, может быть резистентен к вориконазолу и амфотерицину В. 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 ЛС, тяжелое состояние больного (медиана АРАСНЕ II – 13, SOFA – 6), хирургическое лечение или перфорация желудочно-кишечного тракта, инфицированный панкреонекроз, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), 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 ЛС повышение температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$ выявляют у 82% больных, синдром множественной органной дисфункции – у 48%, ДВС – 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 в сутки для взрослого пациента) при посеве повышает эффективность диагностики ИК. Среднее время выявления *Candida* spp. при посеве крови составляет 3 сут и может достигать 8 сут для *C. glabrata*. При выделении возбудителя ИК должны быть определены его вид и чувствительность *in vitro* стандартным методом. Быстрые методы диагностики ИК (Т2*Candida* 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 могут служить 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 1-е сут, затем 50 мг/сут). Назначение для профилактики инвазивного микоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, равно 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 ЛС, ЦВК, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикостероидов 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, спинномозговая жидкость и пр.) в течение 24 ч следует назначить противогрибковое ЛС и заменить ЦВК (не по проводнику). Анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин – препараты выбора для целенаправленной терапии всех

вариантов ИК, кроме менингита и эндофтальмита. Триазольные ЛС (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 деэскалационной терапии после стабилизации состояния больного на фоне применения эхинокандина. Липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В применяют при неэффективности, непереносимости или недоступности эхинокандинов. Амфотерицин В, позаконазол и итраконазол не рекомендованы для лечения ИК (приложение 4) [3, 46].

8.2. Диагностика и лечение инвазивного аспергиллеза

Инвазивный аспергиллез (ИА), обусловленная *Aspergillus* spp. инфекция, становится все более распространенным в ОРИТ. В зависимости от профиля отделения и фонового заболевания у пациента частота его может составлять 0,5–20,0%. Кроме того, ИА – хорошо известное осложнение интенсивной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, а также трансплантации органов и тканей.

Aspergillus spp. – повсеместно распространенные многоклеточные нитчатые грибы, которые образуют септированные гифы диаметром 2,5–4,5 мкм, дихотомически (Y-образно) ветвящиеся под острым углом. Основные возбудители ИА в ОРИТ: *A. fumigatus* (50–70%), *A. flavus* (10–20%) и *A. niger* (10–20%); другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже. Возбудители ИА чувствительны к вориконазолу, изавуконазолу, позаконазолу, анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину, резистентны к флуконазолу. *A. fumigatus* и *A. niger* чувствительны к амфотерицину В, а *A. flavus*, *A. terreus* и *A. nidulans* могут быть резистентны.

Факторы риска развития ИА у больных в ОРИТ:

- применение системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров до и во время пребывания в ОРИТ;
- тяжелые респираторные вирусные инфекции (грипп, COVID-19);
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- онкологические заболевания вне ремиссии;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- хроническая печеночная недостаточность;
- нейтропения $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или лимфоцитопения $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- использование ЭКМО.

Внутрибольничные вспышки ИА могут быть связаны с высокой концентрацией конидий *Aspergillus* spp. в воздухе при проведении ремонта, а также поражении этими грибами гипсокартона, системы вентиляции, аппаратов ИВЛ и пр.

Инфицирование пациентов обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus* spp. с вдыхаемым воздухом, другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, при

ожогах и пр.) имеют меньшее значение. От человека к человеку ИА не передается.

Первичное поражение легких определяют у 90–100% больных ИА в ОРИТ, придаточных пазух носа – у 5–10%. *Aspergillus* spp. ангиотропны, способны проникать в сосуды и вызывать тромбозы. У 5–20% больных ИА в ОРИТ выявляют очаги диссеминации с поражением различных органов, например головного мозга (4–12%), кожи и подкожной клетчатки, печени, почек и пр.

Клинические признаки ИА у больных в ОРИТ неспецифичны. У большинства пациентов отмечают рефрактерную к антибиотикам лихорадку (65–100%), кашель (65–90%) и нарастание дыхательной недостаточности (65–90%), реже – «плевральные» боли в груди (10–45%) или кровохарканье (10–30%). Поэтому ИА часто диагностируют поздно, нередко посмертно. По данным аутопсии, 53–60% случаев ИА у пациентов в ОРИТ не выявляют при жизни, при этом частота недиагностированных случаев ИА значительно выше у негематологических пациентов.

Ранние клинические признаки аспергиллеза риносинусита (повышение температуры тела, односторонние боли в области пораженной придаточной пазухи, появление темного отделяемого из носа) неспецифичны, их часто принимают за проявления бактериальной инфекции. Быстрое прогрессирование процесса приводит к появлению боли в области орбиты глаза и нарушению зрения, а также разрушению твердого и мягкого неба с появлением черных струпьев.

Основными вариантами церебрального аспергиллеза являются абсцесс и кровоизлияние в вещество головного мозга, менингит развивается редко. Клинические проявления (головная боль, головокружение, тошнота и рвота, очаговые неврологические симптомы и нарушение сознания) неспецифичны. Летальность при ИА у больных в ОРИТ составляет 50–70%.

Диагностика. У больных с факторами риска ИА следует исключить при лихорадке, рефрактерной к адекватной антибактериальной терапии ≥ 3 дней, или нового эпизода лихорадки после нормализации температуры тела ≥ 2 дней, нарастании дыхательной недостаточности, а также появлении кровохарканья, боли в груди или шума трения плевры. При ИА при компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии легких выявляют двусторонние (80–90%) или односторонние очаги консолидации (70–85%) либо деструкции (10–50%), а также гидроторакс (20–25%). При наличии указанных клинических и радиологических признаков ИА показана бронхоскопия с получением бронхоскопического лаважа (БАЛ) из пораженного сегмента. Если пациенту обеспечивают респираторную поддержку через интубационную трубку, возможно повторное получение трахеального аспирата (ТА) или небронхоскопического лаважа (НБЛ).

Микробиологическое исследование БАЛ, НБЛ или ТА должно включать тест на галактоманнан,

микроскопию с окраской калькофлюором белым и посев на среду Сабуро. У больных без нейтропении тест на галактотоманн в сыворотке крови отличается высокой специфичностью, но низкой чувствительностью.

Диагноз ИА устанавливают при наличии клинических и радиологических признаков, положительных результатов теста на галактотоманн (сыворотка крови – индекс оптической плотности (ИОП) $> 0,5$, БАЛ – ИОП $> 1,0$, НБЛ или ТА – ИОП $> 1,0$ при повторном определении), микроскопии и посева БАЛ, НБЛ или ТА, а также при гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения. Даже при диссеминированном ИА возбудителя очень редко выделяют при посеве крови.

У больных в ОРИТ достаточно часто (20–30%) выявляют сочетание ИА с другими инвазивными микозами (пневмоцистная пневмония, ИК, мукормикоз и пр.).

Лечение (приложение 4). ИА состоит из антифунгальной терапии, устранения или снижения выраженности факторов риска и хирургического удаления пораженных тканей. Ранняя антифунгальная терапия – обязательное условие успешного лечения ИА. Препараты выбора – вориконазол (в/в 6 мг/кг 2 р/сут в 1-е сут, затем 4 мг/кг 2 р/сут) и изавуконазол (в/в 200 мг 3 р/сут в 1–2-е сут, затем 200 мг/сут). При их использовании следует учитывать межлекарственные взаимодействия. При выраженной дисфункции почек противопоказано в/в введение вориконазола, определение его концентрации в плазме крови повышает эффективность и снижает токсичность. После стабилизации состояния пациента возможно применение этих ЛС перорально. Альтернативные ЛС (липосомальный АмВ в/в 3 мг/кг в сутки, липидный комплекс АмВ в/в 5 мг/кг в сутки и каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут) назначают при невозможности применения вориконазола или изавуконазола. Оценку эффективности стартовой терапии следует провести в течение первой недели лечения. При отсутствии убедительных клинических и КТ-признаков эффективности следует перейти на альтернативные препараты. Комбинации антимикотиков в начале лечения обычно не используют, их применение возможно при неэффективности стартовой терапии и сочетанных микозах. Продолжительность противогрибковой терапии – 4–6 нед.

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, а также отменой или снижением дозы стероидов или иммуносупрессоров.

Хирургическое лечение. Основное показание для лобэктомии или резекции пораженного участка легкого – высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). При аспергиллезе центральной нервной системы (ЦНС) удаление или дренирование очага поражения повышает вероятность выживания больного. Кроме того, получение

материала из очага поражения может способствовать установлению диагноза [59].

8.3. Диагностика и лечение мукормикоза

Во время пандемии COVID-19 значительно увеличилась частота мукормикоза, который до этого диагностировали преимущественно у онкогематологических больных. При COVID-19 мукормикоз возникает реже (0,5–1,5% у пациентов в ОРИТ), чем ИА и ИК. Возбудители мукормикоза (*Rhizopus* spp., *Lichthemia* spp., *Mucor* spp. и пр.) чувствительны *in vitro* только к амфотерицину В, изавуконазолу и позаконазолу, устойчивы к остальным доступным противогрибковым ЛС. Летальность при COVID-ассоциированном мукормикозе составляет около 50%. Основные фоновые заболевания при развитии у пациентов с COVID-19 и мукормикозом – сахарный диабет, гематологические и онкологические болезни. Факторы риска развития мукормикоза при COVID-19 – применение высоких доз глюкокортикостероидов, использование биологических иммуносупрессоров, длительная лимфопения, декомпенсированный сахарный диабет. Для ковидного мукормикоза характерно поражение околоносовых пазух с очень быстрым развитием диссеминации, с частым поражением ЦНС, органов зрения и легких.

Мукормикоз следует исключить у больных COVID-19 с указанными факторами риска при появлении симптомов синусита, более в области околоносовых пазух и орбиты, нарушении зрения и пр. При диагностике мукормикоза важна КТ не только пораженного органа (околоносовых пазух), но и КТ легких и брюшной полости. Диагноз подтверждают выявлением мукормицетов при микроскопии, посеве и гистологическом исследовании материала из очага поражения. Исследование биоптата более информативно, чем аспирата. При микроскопии полученного материала следует использовать калькофлюор белый. Гифы мукормицетов несептированные, диаметр 6–25 мкм, число ветвлений более 45. При выделении возбудителя мукормицета в культуре показано определение рода. При гистологическом исследовании следует использовать окраски по Грокотту, гематоксилин-эозин и PAS. Определение диаметра гиф позволяет дифференцировать возбудителей мукормикоза (6–25 мкм) и аспергиллеза (3–5 мкм).

Для стартового лечения мукормикоза используют липосомальный АмВ (в/в 5–10 мг/кг в сутки) или липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг в сутки). Амфотерицин В деоксихолат (1,0–1,5 мг/кг в сутки) менее эффективен и более токсичен; его применение возможно только при отсутствии липидных форм препарата. Изавуконазол или позаконазол назначают при невозможности (почечная недостаточность и пр.) или неэффективности применения указанных форм амфотерицина В, а также после стабилизации состояния пациента. Важные условия успешного лечения – хирургическое удаление пораженных тканей, стабилизации фоновых заболеваний и уменьшение степени иммуносупрессии (отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов и пр.) [22].

9. Критерии качества оказания помощи с использованием ЛС для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (табл. 3)

Таблица 3. Критерии качества оказания помощи с использованием ЛС для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами

Table 3. Quality criteria of care with the use of drugs to treat infections caused by multiresistant microorganisms

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Наличие обоснования в медицинской документации для проведения АМТ (инфекция, вызванная условно-патогенными микроорганизмами, вынесенная в основной, сопутствующий диагноз или осложнение с соответствующим кодом МКБ)	Да/Нет
2	Наличие результатов микробиологического исследования биологического материала из очага инфекции с выделением как минимум одного из полирезистентных возбудителей и определением чувствительности возбудителя к АМП	Да/Нет
3	Определена продукция карбапенемаз при выявлении карбапенеморезистентных штаммов Enterobacterales	Да/Нет
4	Проведена коррекция антибактериальной терапии (при необходимости) с учетом результатов бактериологического исследования	Да/Нет
5	При выявлении полирезистентных бактерий и грибов режимы антимикробной терапии назначены в соответствии с данными методическими рекомендациями	Да/Нет
6	Проведена коррекция дозы антибактериальных препаратов с учетом тяжести состояния больного (при необходимости)	Да/Нет
7	Проведена ежедневная оценка эффективности антибактериальной терапии с учетом выраженности воспалительной реакции, органной дисфункции по шкалам	Да/Нет

Приложение 1. Схемы АМТ инфекций, вызванных полирезистентными возбудителям

(* – под тяжелыми формами инфекции понимаются пневмония тяжелого течения, сепсис, септический шок)

Инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами				
Инфекции, вызванные MRSA и MR-CNS				
№	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	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 – у пациентов без сепсиса при инфекциях, кроме пневмонии – стандартный режим дозирования; у пациентов с сепсисом или пневмонией – увеличение дозы по решению врачебной комиссии (ВК) – нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 ч [42]. При МПК ванкомицина ≥ 1 мг/л применение ванкомицина не рекомендовано [52]. Прим. Оптимальным способом выбора режима дозирования ванкомицина является его коррекция на основании терапевтического лекарственного мониторинга. Не рекомендован при инфекциях, вызванных MSSA и MR-CNS
2	Тейкопланин	400 мг каждые 12 ч для первых 3 доз, затем 400 мг в/в 1 р/сут	Нет	Прим. Профиль безопасности более благоприятный, чем у ванкомицина. Возможно не только в/в, но и в/м введение
3	Линезолид	600 мг × 2 р/сут в/в	Да	Прим. Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите неоптимально
4	Цефтаролина фосамил	600 мг × 2 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции* рекомендовано повышение режима дозирования до 600 мг × 3 р/сут по решению ВК
5	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 [18, 30]. При бактериальных эндокардитах, ассоциированных с имплантацией внутрисердечных устройств, возможна комбинация с цефтаролином по решению ВК
6	Телаванцин	10 мг /кг × 1 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	Прим. Не рекомендуется при клиренсе креатинина < 50 мл/мин
7	Тедизолид	200 мг × 1 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	-
8	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 (за исключением пневмонии, бактериемии и ИМП)
Инфекции, вызванные ванкомицинорезистентными энтерококками (VRE)				
9	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
10	Линезолид	600 мг × 2 р/сут в/в	Да	Прим. Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите неоптимально
11	Тедизолид	200 мг × 1 р/сут в/в инфузия в течение 1 ч	Да	-

12	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
13	Далтомицин	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. При эндокардите желательно в комбинации с цефтаролином или ампициллином
Инфекции, вызванные пенициллинорезистентными пневмококками (ПРП)				
1	Цефтаролина фосамил	600 мг × 2 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	Прим. Предпочтительная терапевтическая опция
2	Линезолид	600 мг × 2 р/сут в/в	Да	-
3	Моксифлоксацин	400 мг × 1 р/сут в/в или внутрь	Да	-
4	Ванкомицин	1,0 г × 2 р/сут в/в в течение 1 ч	Да	-
5	Тейкопланин	400 мг × 2 р/сут в/в первые сутки (при тяжелых инфекциях – первые 3 дозы), затем 400 мг × 1 р/сут в/в или в/м	Нет	Прим. Профиль безопасности более благоприятный, чем у ванкомицина. Возможно не только в/в, но и в/м введение
Инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами				
Инфекции, вызванные полирезистентными штаммами Enterobacterales				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)				
№	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
1	Эртапенем	1 г × 1 р/сут в/в	Да	Прим. Более высокий риск устойчивости по сравнению с другими карбапенемами. При тяжелых инфекциях* предпочтительно использование других карбапенемов. Потенциальное преимущество более высокого режима дозирования – 1 г × 2 р/сут в/в, при этом превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК. Обосновано применение в монотерапии
2	Меропенем	1 г × 3 р/сут	Да	Прим. При тяжелых инфекциях* возможно – 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). Обосновано применение в монотерапии
3	Дорипенем	1 г × 3 р/сут в/в	Нет	Прим. При тяжелых инфекциях* предпочтительно введение в виде продленной инфузии (в течение 4 ч, в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно). Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК. Обосновано применение в монотерапии
4	Имипенем/циластатин	0,5–1,0 г × 4 р/сут в/в	Да	Прим. При тяжелых инфекциях* предпочтительный режим дозирования 1 г × 4 р/сут в/в. Обосновано применение в монотерапии
5	Биапенем	0,6 г × 2–3 р/сут в/в	Нет	Прим. Обосновано применение в монотерапии. Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
5	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. Препарат для альтернативного выбора при невозможности использования β-лактамов антибиотиков. Не рекомендуется использовать при пневмонии, бактериемии, инфекциях мочевых путей. Обосновано применение в монотерапии
6	Цефепим/сульбактам	1–2 г × 3 р/сут в/в или в/м	Нет	Прим. Большинство штаммов <i>K. pneumoniae</i> устойчиво. При лечении тяжелых инфекций* использовать только при известной чувствительности к пиперациллину/тазобактаму или цефтолозану/тазобактаму
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами ¹				
1	Амикацин	15–20 мг/кг × 1 р/сут в/в	Да	Прим. Возможно применение совместно с одним из «базовых» препаратов при доказанной или предполагаемой бактериемии, сепсисе, септическом шоке. Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату) [54]. Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК

2	Гентамицин	5–7 мг/кг × 1 р/сут в/в	Да	Прим. Возможно применение совместно с одним из «базовых» препаратов при доказанной или предполагаемой бактериемии, сепсисе, септическом шоке. Возможно в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату). Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
3	Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 ч × 4 р/сут	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции* возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 ч × 4 р/сут под контролем уровня Na ⁺ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [37]. Использовать в комбинации с одним из базовых препаратов при сепсисе, септическом шоке
<i>Escherichia coli</i> , продуцирующие БЛРС				
№	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
1	Эртапенем	1 г × 1 р/сут в/в	Да	Прим. Более высокий риск устойчивости по сравнению с другими карбапенемами. При жизнеугрожающих инфекциях предпочтительно использование других карбапенемов. В случае использования при тяжелых инфекциях возможно использование режима дозирования 1 г × 2 р/сут в/в, при этом превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК. Обосновано применение в монотерапии
2	Цефепим /сульбактам	1–2 г × 2–3 р/сут в/в или в/м	Нет	Прим. При тяжелых инфекциях* использовать только в случае известной чувствительности возбудителя к пиперациллину/тазобактаму или при невозможности назначения карбапенемов. Обосновано применение в монотерапии
3	Пиперациллин /тазобактам	4,5 г × 3–4 р/сут в/в	Нет	-
4	Меропенем	1 г × 3 р/сут	Да	Прим. При тяжелых инфекциях* предпочтительный режим дозирования – 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). Обосновано применение в монотерапии
5	Дорипенем	0,5 г × 3 р/сут в/в	Нет	Прим. При тяжелых инфекциях* 1 г 3 р/сут предпочтительно введение в виде продленной инфузии (в течение 4 ч, в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно). Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК. Обосновано применение в монотерапии
6	Имипенем/ циластатин	0,5 г × 4 р/сут в/в	Да	Прим. При тяжелых инфекциях* предпочтительный режим дозирования 1 г × 4 р/сут в/в. Обосновано применение в монотерапии
7	Биापенем	0,6 г × 2–3 р/сут в/в	Нет	Прим. Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
8	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. Препарат альтернативного выбора при невозможности назначения β-лактамных антибиотиков при интраабдоминальных инфекциях и инфекциях кожи и мягких тканей (без сепсиса/септического шока). Не рекомендуется использовать при пневмонии, бактериемии, инфекциях мочевых путей
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами ¹				
1	Амикацин	15–20 мг/кг × 1 р/сут в/в	Да	Прим. Возможно применение совместно с одним из «базовых» препаратов при тяжелых формах инфекции*. Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату). Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
2	Гентамицин	5–7 мг/кг × 1 р/сут в/в	Да	Прим. Возможно применение совместно с одним из «базовых» препаратов при тяжелых формах инфекции*. Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату). При превышении дозы, рекомендованной инструкцией к препарату, решение принимается ВК

3	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 уровня Na ⁺ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [37]. Использовать в комбинации с одним из базовых препаратов при сепсисе, септическом шоке
Карбапенеморезистентные штаммы ² Enterobacterales (<i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp. и др.)				
№	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
1	Цефтазидим /авибактам	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 типов КРС и/или ОХА-48. В случае сочетанной продукции КРС и/или ОХА-48 + MBL показана комбинированная терапия цефтазидим/авибактам + азтреонам [47]
2	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. В комбинированном режиме Прим. В случае тяжелого течения инфекции* возможно применение высоких доз по решению ВК: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг × 2 р/сут [18, 23]. Не рекомендовано применение в монотерапии при пневмонии, бактериемии, инфекциях мочевых путей [47]
3	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. Возможно применение при устойчивости к эртапенему и имипенему и сохраненной чувствительности к меропенему [12, 18, 66]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
4	Дорипенем	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. Возможно применение при устойчивости к эртапенему и имипенему и сохраненной чувствительности к дорипенему и/или меропенему [12, 18, 47, 66]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами ¹				
1	Азтреонам	По 2,0 г × 3 р/сут в/в (длительность инфузии – 2 ч)	Нет	УП. Комбинация с цефтазидимом/авибактамом при инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими MBL, с обязательным условием введения одновременно с цефтазидимом/авибактамом через разные порты катетера или через различный венозный доступ
2	Полимиксин В	2,5 мг/кг в сутки в/в, доза делится на два введения	Да	УП. Избегать одновременного назначения с аминогликозидами, колистиметатом натрия и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Прим. Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистином
3	Колистиметат натрия	9 млн ЕД/сутки в/в, делится на 2–3 введения	Нет	УП. Избегать одновременного назначения с аминогликозидами, полимиксином и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Предпочтительнее полимиксина В только при инфекциях мочевыводящих путей, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов – полимиксин В. Прим. При жизнеугрожающих инфекциях нагрузочная доза составляет 9 млн ЕД, затем суточная доза 9 млн ЕД/сут в/в в 2–3 введения
4	Амикацин	15–20 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 [55]. Избегать одновременного назначения с полимиксином В и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности. Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату)
5	Гентамицин	5–7 мг/кг × 1 р/сут в/в	Да	Прим. Избегать одновременного назначения с полимиксином В и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности. Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату)
6	Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 ч × 4 р/сут	Да	Прим. В случае тяжелого течения инфекции* возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 ч × 4 р/сут под контролем уровня Na ⁺ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [37]
Карбапенеморезистентные (CPR) штаммы ² <i>P. aeruginosa</i> [18] Примеры схем терапии вынесены в примечание к таблице ³				

№	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
1	Цефтолозан/ тазобактам	1,5 г в/в × 3 р/сут в/в в течение 120 мин (при лечении нозокомиальной пневмонии – 3 г × 3 р/сут каждые 8 ч в/в в течение 120 мин)	Да	УП. При инфекции, вызванной CPR <i>P. aeruginosa</i> при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами (вероятны другие механизмы антибиотикорезистентности). При подтвержденной чувствительности <i>in vitro</i> возможно проведение монотерапии
2	Цефтазидим/ авибактам	2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин каждые 8 ч	Да	УП. При подтвержденной чувствительности <i>in vitro</i> возможно проведение монотерапии
3	Азтреонам	2 г × 4 р/сут в/в	Нет	УП. При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> , продуцирующей карбапенемазы группы MBL
4	Полимиксин В	2,5 мг/кг в сутки в/в, доза делится на два введения	Да	УП. Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности. Прим. Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистином
5	Колистиметат натрия	9 млн ЕД/сут в/в, делится на 2–3 введения		УП. Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и полимиксином ввиду увеличения риска нефротоксичности. Предпочтительнее полимиксина В только при ИМВП, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов – полимиксин В. Прим. При тяжелых формах инфекции нагрузочная доза 9 млн ЕД, затем суточная
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами ¹				
1	Фосфомицин	4 г × 4 р/сут в/в инфузия в течение 1 ч	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 уровня Na ⁺ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП)
2	Амикацин	15–20 мг/кг × 1 р/сут в/в в течение 30 мин	Да	УП. Может быть использован в качестве монотерапии при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей и наличии чувствительности [55]. Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
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 устойчивости к эртапенему и имипенему и сохраненной чувствительности к меропенему [12, 18, 66]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
4	Дорипенем	1 г в течение 4 часов × 3 раза в сут в/в (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно)	Нет	УП. При устойчивости к эртапенему и имипенему и сохраненной чувствительности к дорипенему [12, 18, 66]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
5	Имипенем/ Циластатин	1 г 4 р/сут в/в	Да	При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции (I) [38]
Карбапенеморезистентные штаммы штаммы ² <i>Acinetobacter</i> spp. Примеры схем терапии вынесены в примечание к таблице ⁴				
№	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Примечание
Базовые препараты				
1	Полимиксин В	2,5 мг/кг в сут в/в, доза делится на два введения	Да	УП. Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности. Возможно комбинированное применение с сульбактамсодержащими препаратами. Прим. Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистином
2	Колистиметат натрия	9 млн ЕД/сут в/в, делится на 2–3 введения	Нет	УП. Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и полимиксином ввиду увеличения риска нефротоксичности. Предпочтительнее полимиксина В только при инфекциях мочевыводящих путей, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов – полимиксин В. Возможно комбинированное применение с сульбактамсодержащими препаратами. Прим. При тяжелых формах инфекции нагрузочная доза 9 млн. ЕД, затем суточная
3	Ампициллин/ сульбактам	По 2 г (по сульбактаму) × 4 р/сут в/в	Да	УП. Только в составе комбинированной терапии

4	Цефепим/ сульбактам	По 2 г (по сульбактаму) × 3–4 р/сут в/в	Да	УП. Только в составе комбинированной терапии. Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
5	Цефоперазон/ сульбактам	По 2 г (по сульбактаму) × 3 р/сут в/в	Да	УП. Только в составе комбинированной терапии. Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами ¹				
1	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг × 2 р/сут	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
2	Ко-тримоксазол	10–15 мг/кг в сутки (по триметоприму) в 2–3 введения	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
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 устойчивости к эртапенему и имипенему и сохраненной чувствительности к меропенему в составе комбинированной терапии с двумя другими АМП [12, 18, 47, 66]. Прим. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК
4	Дорипенем	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 устойчивости к эртапенему и имипенему и сохраненной чувствительности к дорипенему в составе комбинированной терапии с двумя другими АМП [12, 18, 47, 66]
5	Амикацин	20–30 мг/кг × 1 р/сут в/в в течение 30 мин [55]	Да	Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> [https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/]				
№	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечание
1	Ко-тримоксазол	10–15 мг/кг в сутки (по триметоприму) в 2–3 введения, в/в	Да	УП. При нетяжелых инфекциях возможна монотерапия, при тяжелых инфекциях* – в комбинации с тигециклином или левофлоксацином. Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
2	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг × 2 р/сут	Да	УП. При нетяжелых инфекциях возможна монотерапия, при тяжелых инфекциях – в комбинации с ко-тримоксазолом или левофлоксацином. Прим. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
3	Левифлоксацин	500 мг × 2 р/сут в/в	Да	УП. При нетяжелых инфекциях возможна монотерапия, при тяжелых инфекциях – в комбинации с ко-тримоксазолом или тигециклином
4	Цефтазидим/ авибактам	По 2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин каждые 8 ч		УП. Только одновременно с азтреонамом (2 г × 3 р/сут) через разные порты катетера или через различный венозный доступ. Прим. При неэффективности других режимов терапии

Примечания:

- В комбинации с базовыми препаратами используются 1–2 препарата из данного перечня.
- Карбапенемрезистентные штаммы – штаммы, резистентные хотя бы к одному из перечисленных карбапенемов (эртапенему, имипенему, меропенему).
- Примеры комбинаций АМП при терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентной (CPR) *P. aeruginosa*:
- цефтазидим/авибактам + азтреонам или амикацин или фосфомицин;
- цефтолозан/тазобактам + амикацин или полимиксин В или колистиметат натрия или фосфомицин;
- азтреонам + полимиксин В или колистиметат натрия или амикацин;
- полимиксин В или колистиметат натрия + меропенем или дорипенем ± фосфомицин.
- Примеры комбинаций АМП при терапии инфекций, вызванных штаммами CPR *Acinetobacter* spp.:
- полимиксин В или колистиметат натрия + ампициллин/сульбактам или цефепим/сульбактам или цефоперазон/сульбактам + тигециклин;
- полимиксин В или колистиметат натрия ± тигециклин ± ко-тримоксазол;
- полимиксин В или колистиметат натрия + ко-тримоксазол или тигециклин ± меропенем или дорипенем;
- тигециклин + амикацин ± меропенем или дорипенем.

Приложение 2. Дозы АМП, применяемых для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями у детей

№	МНН	Возрастная категория	Рекомендуемые дозы АМП
1	Ванкомицин	0–18 лет	40–60 мг/кг в сутки в 3–4 в/в введения
2	Линезолид	0–12 лет	10 мг/кг в/в 3 р/сут
		12–18 лет	10 мг/кг в/в 2 р/сут
3	Цефтаролин	0–2 лет	10 мг/кг в/в 3 р/сут
		2–18 лет	12 мг/кг в/в 3 р/сут
4	Цефтазидим /авибактам	3 месяца – 6 месяцев	40 мг/кг (по цефтазидиму) 3 р/сут, в/в инфузия в течение 2 ч
		6 месяцев – 18 лет	50 мг/кг (по цефтазидиму) 3 р/сут, в/в инфузия в течение 2 ч (разовая доза по цефтазидиму – не более 2 г)
5	Азтреонам	9 месяцев – 18 лет	30 мг/кг 3–4 р/сут
6	Полимиксин В	0–1 год	4 мг/кг в сутки в 2 введения
			1,5–2,5 мг/кг в сутки в/в в 2 введения
7	Меропенем	3 месяца – 12 лет	10–20 мг/кг 3 р/сут (максимальная суточная доза – 120 мг/кг)
8	Имипенем	3 месяца – 18 лет	15 мг/кг 4 р/сут
9	Фосфомицин	С 0 месяцев	200–400 мг/кг в сутки (разделенные на 3 введения)
10	Тигециклин	8–11 лет	1,2 мг/кг в/в 2 р/сут
			50 мг в/в 2 р/сут
11	Цефоперазон/сульбактам	С 0 месяцев	40–80 мг/кг в сутки в 2–4 введения; при тяжелых инфекциях – по 160 мг/кг в сутки. Максимальная суточная доза сульбактама не должна превышать 80 мг/кг в сутки
12	Цефепим/сульбактам	2 месяца – 18 лет	50 мг/кг (по цефепиму) в/в 2 раза в сутки
13	Триметоприм/сульфаметоксазол	С 3 до 12 лет	6 мг/кг в сутки по триметоприму в два в/в введения
			960 мг в/в 2–3 р/сут
14	Пиперацillin/тазобактам	С 2 лет	100/12,5 мг/кг в/в 3 р/сут
15	Амикацин	С 0 месяцев	10–15 мг/кг в/в 1 раз в сутки. Новорожденным и недоношенным детям 10 мг/кг в сутки, затем 7,5 мг/кг в сутки

Приложение 3. Дозирование АМП у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью [16]

АМП	Изменение дозировки при клиренсе креатинина			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени	ИНД/ИГД (интермиттирующий гемодиализ)	CRRT /НЗПТ (непрерывная ЗПТ)
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин	< 10 мл/мин			
Пенициллины						
Ампициллин/ сульбактам	100% дозы каждые 6–8 ч	100% дозы каждые 12 ч	100% дозы каждые 24–48 ч	-	1,5–3,0 г каждые 12–24 ч ежедневно, в дни ИГД после сеанса	3 г каждые 6–8 ч
Пиперациллин/ тазобактам	100% дозы каждые 6 ч	60–70% дозы каждые 6 ч	60–70% дозы каждые 8 ч	-	2,25 г каждые 12 ч. Тяжелые инфекции: 2,25 г каждые 8 ч	Длительная инфузия: 4,5 г каждые 8 ч длительность введения 4 ч
Цефалоспорины						
Цефепим/ сульбактам	100% дозы каждые 12 ч	100% дозы каждые 16–24 ч	100% дозы каждые 24–48 ч	-	0,5–1,0 г каждые 24 ч ежедневно, но в дни ИГД после сеанса альтернативная схема: 2 г – вводить только после ИГД	2 г нагрузочная, затем 1 г каждые 8 ч (длительность введения 4 ч)
Цефоперазон/ сульбактам	100% дозы каждые 12 ч	50% дозы каждые 12 ч	25% дозы каждые 12 ч	+	начальная доза 2 г (макс. доза 3 г); поддерживающая доза 1 г каждые 12 ч (максимальная доза 1,5 г каждые 12 ч), в день ИГД – после процедуры	

Цефотаксим/ сульбактам	100% дозы каждые 6 ч	100% дозы каждые 8–12 ч	100% дозы каждые 24 ч	-	начальная доза 2 г (макс. доза 3 г); поддерживающая доза 1 г каждые 12 ч (максимальная доза 1,5 г каждые 12 ч), в день ИГД – после процедуры-	2 г каждые 12 ч (каждые 6 ч для пациентов с тяжелой инфекцией)
Цефтазидим/ авибактам	100% дозы каждые 8–12 ч	50–75% дозы каждые 12–24 ч	25-50% дозы каждые 24–48 ч	-	1 г каждые 24–48 ч ежедневно, но в дни ИГД после сеанса	1,25 г каждые 8 ч 2,5 г каждые 8 ч
Цефтолазан/ тазобактам				-	750 мг нагрузочная доза, затем поддерживающая доза 150 мг каждые 8 ч	1,5 – 3,0 г в/в каждые 8 ч
Карбапенемы						
Имипенем	100% дозы каждые 6 ч	50% дозы каждые 8–12 ч	25–50% дозы каждые 12 ч	-	250–500 мг каждые 12 ч	1 г нагрузочная доза, затем поддерживающая 500 мг каждые 6 ч
Меропенем	100% дозы каждые 6 часов	50% дозы каждые 12 ч	50% дозы каждые 24 ч	-	1 г каждые 24 ч ежедневно, в день ИГД вводить после сеанса	2 г каждые 12 ч
Дорипенем	100% дозы каждые 8 ч	50% дозы каждые 8 ч	50% каждые 12 ч	-	Нагрузочная доза: 0,5 г каждые 12 ч Поддерживающая: 0,5 г каждые 24 ч	Нагрузочная 1,5–2,0 г, затем поддерживающая 1 г каждые 8 ч
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	+	1 г каждые 24 ч, тяжелые инфекции/менингит: 1 г каждые 12 ч	2 г нагрузочная доза, затем поддерживающая 1 г каждые 8 ч или 2 г каждые 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	-	5,0–7,5 мг/кг только после ИГД	10 мг/кг нагрузочная, затем поддерживающая 7,5 мг/кг каждые 24–48 ч. Тяжелые инфекции/ множественная лекарственная устойчивость: 25 мг/кг каждые 48 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% дозы каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10–35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20–60% дозы каждые 24 ч	-	Грамотрицательные: 2 мг/кг нагрузочная доза, затем поддерживающая 1,5 мг/кг после ИГД. Грамположительные: 1 мг/кг каждые 48–72 ч; рассмотреть возможность повторной дозировки, когда уровень < 1 мг/л	Грамотрицательные: 1,5–2,5 мг/кг каждые 24–48 ч Грамположительные: 1 мг/кг каждые 24 ч, затем по концентрации
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	-	Начальная доза 120–160 мг (для тяжелых инфекций 2–3 мг/кг) Поддерживающая доза 120–160 мг только после диализа (1,5 мг/кг). Контроль уровня во время курса (непосредственно перед диализом). Поддерживающая доза обычно вводится в день диализа после процедуры	Начальная доза 160–240 мг (2–3 мг/кг) Поддерживающая доза 120 мг (1,5–2,5 мг/кг) каждые 24–48 ч или как только концентрация < 3–5 мг/л
Тетрациклины						
Тетрациклин	100% дозы каждые 6 ч	100% дозы каждые 12–24 ч	250 мг 4 раза в день	Не приме- няется	250 мг 4 раза в день	250 мг 4 раза в день
Хинолоны/Фторхинолоны						
Левифлоксацин	100% дозы каждые 12–24 ч	Нагрузочная доза, затем 50% дозы каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 25% дозы каждые 24 ч	-	Начальная доза 500–750 мг. Поддерживающая доза 250 мг каждые 24 ч (давать в день после диализа)	Начальная доза 500–750 мг. Поддерживающая доза 500–750 мг каждые 24 ч
Моксифлоксацин	100% дозы каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	+	400 мг каждые 24 ч	400 мг каждые 24 ч

Гликопептиды						
Ванкомицин	> 80 мл/мин – 100% дозы каждые 6–12 ч, 50–80 мл/мин – 100% дозы 1 раз в каждые 24–72 ч	100% дозы 1 раз в каждые 3–7 дней	100% дозы 1 раз в каждые 7–14 дней	-	15–20 мг/кг × 1 р/сут, затем повторная доза в соответствии с алгоритмом	20 мг/кг × 1 р/сут, затем 15 мг/кг каждые 24 ч или в виде 24-часовой непрерывной инфузии
Линкозамиды						
Клиндамицин	100% дозы каждые 6 ч	100% дозы каждые 6 ч	100% дозы каждые 6 ч	+	600–900 мг каждые 8 ч При в/в введении – вводить медленно	600–900 мг каждые 8 ч При в/в введении – вводить медленно
Оксазолидиноны						
Линезолид	100% дозы каждые 12 ч	100% дозы каждые 12 ч	100% дозы каждые 12 ч	+	600 мг каждые 12 ч Около 30% дозы выводится при 3-часовом гемодиализе	600 мг каждые 12 ч
Нитроимидазолы						
Метронидазол	100% дозы каждые 6–8 ч	100% дозы каждые 8 ч	50% дозы каждые 8–12 ч	+	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 6–8 ч
Полимиксины						
Полимиксин В	1,0–1,5 мг/кг каждые 24 ч	1,0–1,5 мг/кг каждые 48–72 ч	1 мг/кг каждые 5 дней	-	1,0–1,5 мг/кг каждые 24 ч	Дозировка представлена в единицах (10 000 ЕД = 1 мг). Нагрузочная доза 20 000–25 000 ЕД/кг, затем 12 500–15 000 ЕД/кг каждые 12 ч (максимальная доза: 25 000 ЕД/кг в день)
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол						
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол	100% дозы каждые 24 ч	50% дозы каждые 24 ч	30 мг/кг 2 раза в день	Не применяются	5–8 ампул (400 мг/80 мг каждая) каждые 24 ч (в день ИГД после процедуры)	5–10 ампул (400/80 мг каждая) каждые 12 ч
Противогрибковые препараты						
Амфотерицин В	100% дозы каждые 24 ч	100% дозы каждые 24 ч	100% дозы каждые 36 ч	Не применяется	3–5 мг/кг в день	3–5 мг/кг в день
Итраконазол	100% дозы каждые 12–24 ч	100% дозы каждые 12–24 ч	50–100% дозы каждые 12–24 ч	+	100% дозы каждые 12–24 ч	100% дозы каждые 12–24 ч
Кетоконазол	100% дозы каждые 12–24 ч	100% дозы каждые 12–24 ч	100% дозы каждые 12–24 ч	Не применяется	100% дозы каждые 24 ч	Не выводится диализом, дозировать как при нормальной функции почек
Флуконазол	100% дозы каждые 24 ч	50% дозы каждые 24 ч	50% дозы каждые 24 ч	+	Дозирование по показаниям; 200–800 мг только после сеанса ИГД	Если обычная доза составляет 200 мг в день, то используйте 400 мг в день. Если 400 мг в день, то 800 мг каждые 24 ч в 1–2 приема. Если 800 мг в день, то 1 200 мг каждые 24 ч в 2 приема

Приложение 4. Схемы лекарственной терапии ИК и кандидемии, аспергиллеза (ИА) и мукормикоза у взрослых и детей

№	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Примечание
1	Анидулафунгин	взрослые: в/в в 1-е сут 200 мг, затем по 100 мг 1 р/сут дети старше 1 месяца: в/в в 1-е сут 3 мг/кг (не более 200 мг), затем 1,5 мг/кг 1 р/сут (не более 100 мг)	Нет	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
2	Каспофунгин	взрослые: в/в в 1-е сут 70 мг, затем по 50 мг 1 р/сут дети: в/в в 1-е сут 70 мг/м ² , затем 50 мг/м ² 1 р/сут	Да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК. ИА – при невозможности назначения вориконазола

3	Микафунгин	взрослые: в/в 100 мг 1 р/сут дети с массой тела < 40 кг: в/в 2 мг/кг 1 р/сут дети с массой тела > 40 кг в/в 100 мг 1 р/сут	Да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
4	Вориконазол	взрослые: в/в в 1-е сут 6 мг/кг 2 раза, затем по 4 мг/кг 2 р/сут дети с 2 до 12 лет: в/в в 1-е сут 9 мг/кг 2 р/сут, затем 8 мг/кг 2 р/сут	Да	Препарат выбора для лечения аспергиллеза. ИК, вызванный чувствительными к вориконазолу <i>Candida spp.</i> , менингит и эндофтальмит, деэскалационная терапия
5	Изавуконазол	взрослые: в/в в 1–2-е сут 200 мг 3 раза, затем 200 мг/сут	Нет	Препарат выбора для терапии аспергиллеза. Лечение мукормикоза при невозможности или неэффективности применения липидных форм амфотерицина В, а также после стабилизации состояния пациента
6	Флуконазол	взрослые: в/в или перорально в 1-е сут 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки дети: в/в или перорально в 1-е сут 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки	Да	Клинически стабильный пациент, возбудитель – <i>C. albicans</i> или другие чувствительные к флуконазолу <i>Candida spp.</i> , менингит и эндофтальмит, деэскалационная терапия
7	Липосомальный амфотерицин В	взрослые: в/в 3–10 мг/кг в сутки дети старше 1 месяца: в/в 3–10 мг/кг в сутки	Да	Препарат выбора для лечения мукормикоза. Лечение ИК, ИА – при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов, вориконазола и изавуконазола
8	Липидный комплекс амфотерицина В	взрослые: в/в 5 мг/кг в сутки дети: в/в 5 мг/кг в сутки	Да	Препарат выбора для лечения мукормикоза. Лечение ИК, ИА при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов, вориконазола и изавуконазола

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 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 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.
- 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. 28–24.
- 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.
- Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Орлова О.А., Петрова Л.В., Камышова Д.А., Деметренко М.В., Табоян Я.С., Пивкина А.И., Грищенко Е.А. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 277–286. DOI: 10.36488/cmasc.2020.4.277-286.
- Найтговзина 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. <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/36040>.
- Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации // Интернет-портал главного внештатного специалиста Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности. – <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
- 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/>
- Попов Д. А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2 – С. 125–133.
- 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., Edelshteyn M.V., Yakovlev S.V. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 52–83. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.
- 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. *Meditinsky Alfavit*, 2016, vol. 33, no. 4, *Neotlozhnaya Meditsina*, pp. 28–24. (In Russ.)
- Diagnostika i lecheniye mikozov 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.
- Karpov O.E., Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Orlova O.A., Petrova L.V., Kamyshova D.A., Dementienko M.V., Gaboyan Ya.S., Pivkina A.I., Gritsenko E.A. Management of antimicrobial resistance in a hospital: current state and future prospects. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 277–286. (In Russ.) doi: 10.36488/cmasc.2020.4.277-286.
- 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, Obuchenie, Vestnik VShOUZ*, 2018, no. 1 (11), pp. 17–26. <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/36040>.
- Opredeleyeniye chuvstvitelnosti k antimikrobnym preparatam. Klinicheskiye rekomendatsii*. [Drug susceptibility testing. Guidelines]. Webpage of Chief Specialist of the Ministry of Health of Russia on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
- 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. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>
- Popov D.A. Comparative characteristics of modern methods for carbapenemase products. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2019, vol. 21, no. 2, pp. 125–133. (In Russ.)

9. Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud» <https://monitoring.amrcloud.net/docs>.
10. 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 и др. – М.: Издательство «Перо», 2018. – 156 с.
11. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2015-2016 г. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – С. 147–159.
12. Штейнберг Л.Л., Упницкий А.А., Белоусов Ю.Б. Особенности применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 27–32.
13. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., с соавт. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61. – С. 5–6.
14. 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. doi:10.18231/2394-5478.2018.0001.
15. 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. doi:10.1128/AAC.50.1.43-48.2006.
16. Ashley C., Dunleavy A. The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners. 5th edition. CRC Press Taylor & Francis Group, 2019 Paperback: 1108 pp. – ISBN-10: 9781138624511.
17. 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. doi: 10.1097/MCC.0000000000000235.
18. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the intensive care unit // Virulence. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 267–279. doi: 10.1080/21505594.2015.1134072.
19. 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. doi: 10.1128/AAC.39.6.1211.
20. 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. PMID: 27668900.
21. 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. doi:10.1016/j.jhin.2004.03.021.
22. Cornely O., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // The Lancet Infect Dis. – 2019. – Vol. 12. – P. e405–e421 doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
23. 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. – R90. doi:10.1186/cc13858.
24. 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. doi: 10.1086/510393.
25. 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. doi: 10.1093/jac/dkp029.
26. 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. doi: 10.1128/JCM.02117-12.
27. Duin D., Arias C. A., Komarow L., Chen L. et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study // The Lancet Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 731–741. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30755-8.
9. *Prakticheskoye rukovodstvo po monitoringu antibiotikorezistentnosti s ispolzovaniyem platformy AMRcloud*. [A practical guide to monitoring antibiotic resistance using the AMRcloud platform]. <https://monitoring.amrcloud.net/docs>.
10. *Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy 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 et al., eds., Moscow, Izdatelstvo Pero Publ., 2018, 156 p.
11. Romanov A.V., Dekhnic A.V., Sukhorukova M.V. et al. Antibiotic resistance in nosocomial strains of Enterobacteriaceae in hospitals of Russia: results of multi-center epidemiological study of MARATHON in 2015-2016. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2019, vol. 21, pp. 147-159. (In Russ.)
12. 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.)
13. 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.)
14. 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. doi:10.18231/2394-5478.2018.0001.
15. 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. doi:10.1128/AAC.50.1.43-48.2006.
16. Ashley C., Dunleavy A. The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners. 5th edition. CRC Press Taylor & Francis Group, 2019 Paperback: 1108 pp. ISBN-10: 9781138624511.
17. 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. doi: 10.1097/MCC.0000000000000235.
18. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the intensive care unit. *Virulence*, 2016, vol. 7, no. 3, pp. 267–279. doi: 10.1080/21505594.2015.1134072.
19. 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. doi: 10.1128/AAC.39.6.1211.
20. 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. PMID: 27668900.
21. 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. doi:10.1016/j.jhin.2004.03.021.
22. Cornely O., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.*, 2019, vol. 12, pp. e405–e421 doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
23. 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, R90. doi:10.1186/cc13858.
24. 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 Infection Diseases*, 2007, vol. 44, no. 2, pp. 159–177. doi: 10.1086/510393.
25. 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. doi: 10.1093/jac/dkp029.
26. 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. doi: 10.1128/JCM.02117-12.
27. Duin D., Arias C. A., Komarow L., Chen L. et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *Lancet Infectious Diseases*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 731–741. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30755-8.

28. 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). <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011>.
29. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2021 // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181–1247. doi: [org/10.1007/s00134-021-06506-y](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y).
30. 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. doi: [10.1093/cid/cit582](https://doi.org/10.1093/cid/cit582).
31. 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. doi: [10.1007/s10096-011-1306-y](https://doi.org/10.1007/s10096-011-1306-y).
32. 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. PMID: 21500452.
33. Giske C.G., Gezelius L., Samuelsen O. 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. doi: [10.1111/j.1469-0691.2010.03294.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03294.x).
34. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2008. – Vol. 14. – P. 11–32. doi: [org/10.1111/j.1469-0691.2007.01854.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01854.x).
35. Gomez F., Veita J., Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the Adult Population - Persistent Challenges and Practical Guides // *Antibiotics*. – 2022. – № 11, 338. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030338>.
36. 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. doi: [org/10.1093/ofid/ofy357](https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357).
37. Grabein B., Graninger W., Baño J. 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. doi: [10.1016/j.cmi.2016.12.005](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.005).
38. 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. doi: [10.1007/s10096-018-3432-2](https://doi.org/10.1007/s10096-018-3432-2).
39. Hahn J., Choi J.H., Chang M.J. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2017. – № 42. – P. 661–671. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12636>.
40. Haley C.C., Mittal D., LaViolette A., 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. doi: [10.1128/JCM.00315-07](https://doi.org/10.1128/JCM.00315-07).
41. Hovan M.R., Narayanan N., Cedarbaum V., Bhowmick T., Kirn T.J. Comparing Mortality in Patients with Carbapenemase-Producing Carbapenem Resistant Enterobacterales and non-Carbapenemase-Producing Carbapenem Resistant Enterobacterales Bacteremia // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2021. – P. 115505. doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505).
42. 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. – P. e1100. doi: [10.1097/MD.0000000000001100](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001100).
43. 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. doi: [10.1016/j.jgar.2018.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.02.005).
44. Nicolas-Chanoine M.H., Vigan M., Laouenan C., et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control-control study // *European Journal of Clinical Microbiology*
28. 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). <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011>.
29. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2021. *Intensive Care Med.*, 2021, vol. 47, no. 11, pp. 1181–1247. doi: [org/10.1007/s00134-021-06506-y](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y).
30. 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. doi: [10.1093/cid/cit582](https://doi.org/10.1093/cid/cit582).
31. 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. doi: [10.1007/s10096-011-1306-y](https://doi.org/10.1007/s10096-011-1306-y).
32. 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. PMID: 21500452.
33. Giske C.G., Gezelius L., Samuelsen O. 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. doi: [10.1111/j.1469-0691.2010.03294.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03294.x).
34. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation. *Clinical Microbiology and Infection*, 2008, vol. 14, pp. 11–32. doi: [org/10.1111/j.1469-0691.2007.01854.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01854.x).
35. Gomez F., Veita J., Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the Adult Population - Persistent Challenges and Practical Guides. *Antibiotics*, 2022, no. 11, 338. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030338>.
36. 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. doi: [org/10.1093/ofid/ofy357](https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357).
37. Grabein B., Graninger W., Baño J. 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. doi: [10.1016/j.cmi.2016.12.005](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.005).
38. 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. doi: [10.1007/s10096-018-3432-2](https://doi.org/10.1007/s10096-018-3432-2).
39. Hahn J., Choi J.H., Chang M.J. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2017, no. 42, pp. 661–671. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12636>.
40. Haley C.C., Mittal D., LaViolette A., 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. doi: [10.1128/JCM.00315-07](https://doi.org/10.1128/JCM.00315-07).
41. Hovan M.R., Narayanan N., Cedarbaum V., Bhowmick T., Kirn T.J. Comparing Mortality in Patients with Carbapenemase-Producing Carbapenem Resistant Enterobacterales and non-Carbapenemase-Producing Carbapenem Resistant Enterobacterales Bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2021, pp. 115505. doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505).
42. 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, pp. e1100. doi: [10.1097/MD.0000000000001100](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001100).
43. 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. doi: [10.1016/j.jgar.2018.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.02.005).
44. Nicolas-Chanoine M.H., Vigan M., Laouenan C., et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control-control study. *European Journal of Clinical Microbiology &*

- & Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 383–393. doi: 10.1007/s10096-018-3438-9.
45. 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. doi: 10.1002/cncr.21115.
46. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 62. – P. e1–e50. doi: 10.1093/cid/civ933.
47. Paul M., Carrara E., Retamar P., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine) // *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
48. Platteel T.N., Stuart J.C., Voets G.M. et al. Evaluation of a commercial microarray as a confirmation test for the presence of extended-spectrum β -lactamases in isolates from the routine clinical setting // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2011. – Vol. 17, № 9. – P. 1435–1438. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03567.x.
49. 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: doi.org/10.1016/j.ajic.2017.04.271.
50. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactam
51. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics. – 2012. 1058 pp. ISBN-10: 158110703X.
52. Rybak M.J., Pharm D., Le J., et al. Therapeutic monitoring of Vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists // *American Journal of Health-System Pharmacy*. – 2020. – Vol. 77, Is. 11. – P. 835–864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
53. 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.
54. Sørås 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.
55. 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. doi.org/10.1093/cid/ciq146.
56. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2014. 44 Edition. 243 pp. ISBN-10: 1930808801.
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. doi: 10.1590/s1413-86702011000600016.
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. doi: 10.1097/CCM.0000000000000029.
59. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdag S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2018. – Vol. 24 (Suppl. 1). – P. e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
60. 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. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03299.x.
61. Van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., 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. doi: 10.1371/journal.pone.0123690.
62. Van Dijk K., Voets G.M., Scharringa J. 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. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60285-8/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60285-8/pdf).
63. 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
- Infectious Diseases*, 2019, vol. 38, no. 2, pp. 383–393. doi: 10.1007/s10096-018-3438-9.
45. 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. doi: 10.1002/cncr.21115.
46. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, vol. 62, pp. e1–e50. doi: 10.1093/cid/civ933.
47. Paul M., Carrara E., Retamar P., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
48. Platteel T.N., Stuart J.C., Voets G.M. et al. Evaluation of a commercial microarray as a confirmation test for the presence of extended-spectrum β -lactamases in isolates from the routine clinical setting. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, vol. 17, no. 9, pp. 1435–1438. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03567.x.
49. 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: doi.org/10.1016/j.ajic.2017.04.271.
50. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactam.
51. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics. 2012, 1058 pp. ISBN-10: 158110703X.
52. Rybak M.J., Pharm D., Le J., et al. Therapeutic monitoring of Vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2020, vol. 77, is. 11, pp. 835–864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
53. 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.
54. Sørås 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.
55. 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. doi.org/10.1093/cid/ciq146.
56. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2014. 44 Edition. 243 pp. ISBN-10: 1930808801.
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. doi: 10.1590/s1413-86702011000600016.
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. doi: 10.1097/CCM.0000000000000029.
59. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdag S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2018, vol. 24, suppl. 1, pp. e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
60. 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. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03299.x.
61. Van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., 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. doi: 10.1371/journal.pone.0123690.
62. Van Dijk K., Voets G.M., Scharringa J. 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. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60285-8/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60285-8/pdf).
63. 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

- patients // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2010. – Vol. 54, № 5. doi:10.1128/AAC.01131-09.
64. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
 65. 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. doi: 10.1128/JCM.02087-10.
 66. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0201667.
 67. 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.
 68. 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. <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/results-of-antimicrobial-stewardship-programme-implementation-in-multidisciplinary-hospital>.
- hospitalized patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, vol. 54, no. 5. doi:10.1128/AAC.01131-09.
 64. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
 65. 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. doi: 10.1128/JCM.02087-10.
 66. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0201667.
 67. 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.
 68. 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. <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/results-of-antimicrobial-stewardship-programme-implementation-in-multidisciplinary-hospital>.

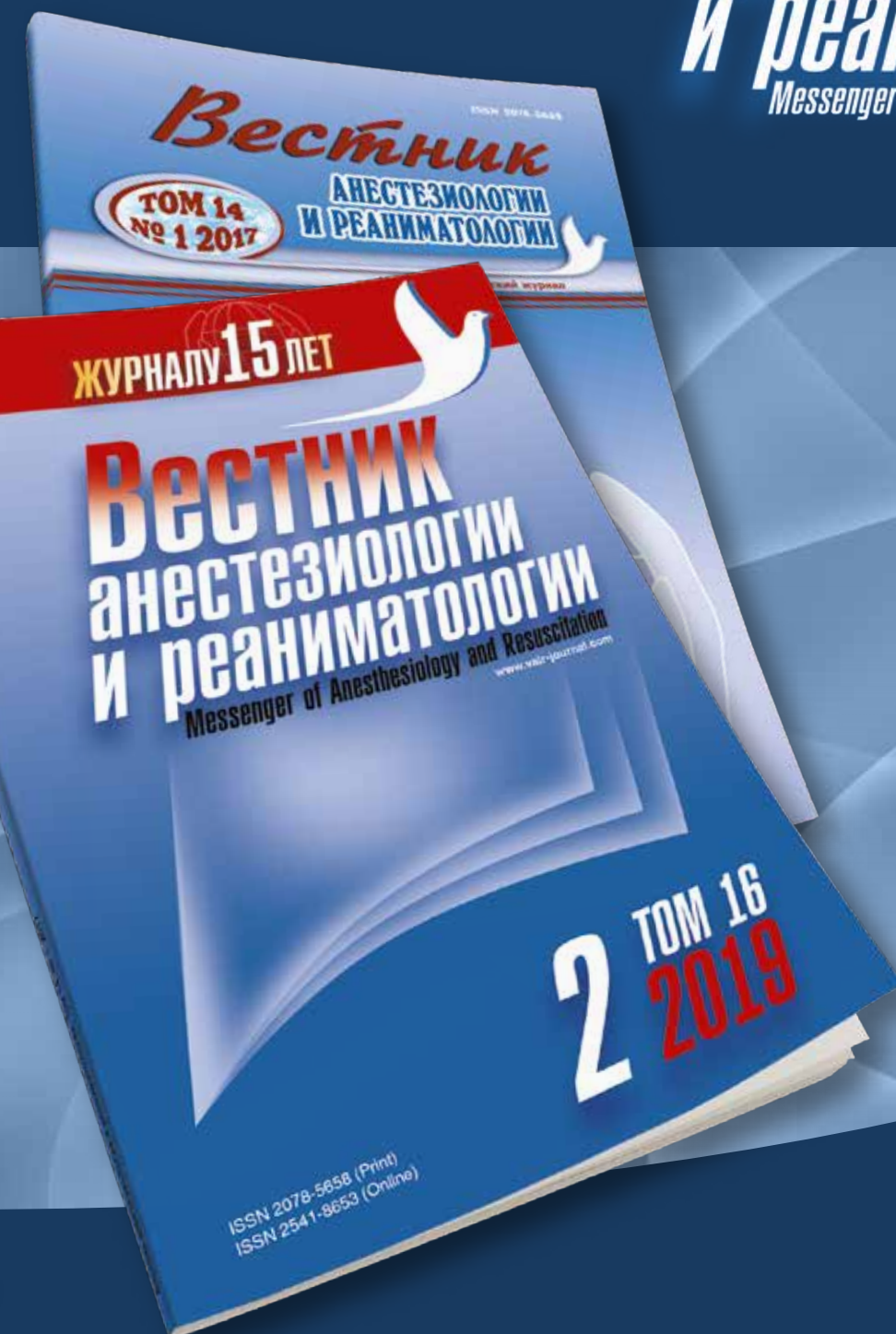
ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Научно-практический
журнал

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



Вестник **анестезиологии** **и реаниматологии** *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*



Оформить подписку
можно следующими
способами:

1. Через ГК «Урал-Пресс»
индекс – 20804
2. На сайте объединенного каталога
«Пресса России»
<http://www.pressa-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