

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



ВЕСТНИК **анестезиологии** **и реаниматологии**

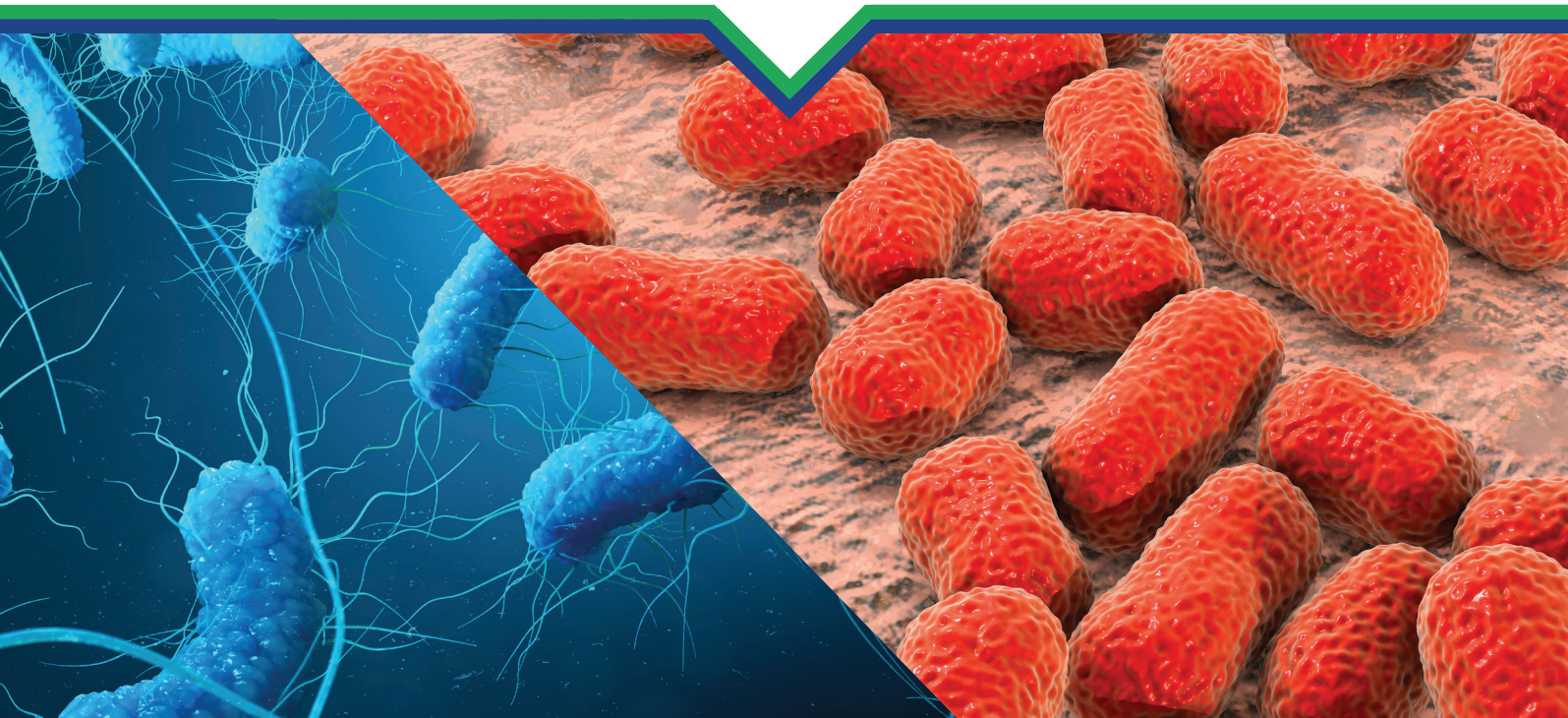
Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

www.vair-journal.com

2 **ТОМ 22**
2025

МАКСИКТМ®-АФ

ЦЕФЕПИМ 1000 мг + СУЛЬБАКТМ 1000 мг



ОБОСНОВАННЫЙ ВЫБОР ДЛЯ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ¹⁻⁵



- Оригинальная комбинация^{1,2}
- На 60% снижает риск развития суперинфекции^{3,4}
- На 6 суток уменьшает длительность пребывания в ОРИТ^{3,4}
- Карбапенем - сберегающая терапия при лечении тяжелых инфекций¹⁻⁴

Инструкция
по медицинскому
применению



1. ИМПМ МАКСИКТМ®-АФ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> дата доступа 11.09.23. 2. Патент МАКСИКТМ®-АФ (цефепим/сульбактам 1:1) Электронная версия <https://bd.patentsu/2377000-2377999/pat/servi/servi04bb.htm>. 3. Суворова М.П., Быков А.О., Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Сычев И.Н., Мирзахамидова С.С., Бурмистрова Е.Н. Эффективность, безопасность и риск селекции резистентной микрофлоры при лечении тяжелых инфекций в стационаре препаратом с действующими веществами цефепим + [сульбактам] по сравнению с препаратами карбапенемов. Анестезиология и реаниматология. 2020;3:58-68 <https://www.mediasphera.ru/issues/anesteziologya-i-reanimatologiya/2020/3/downloads/ru/1020175632020031059>. 4. С.В. Яковлев, М.П. Суворова, А.О. Быкова Цефепим/сульбактам-новый инновационный отечественный антибиотик для лечения тяжелых инфекций в стационаре и реализации карбапенем-замещающей стратегии сдерживания антибиотикорезистентности. Антибиотики и химиотерапия. 2021;66:3-4с18-34. 5. Государственный реестр лекарственных средств https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=1b5a28c0-703e-4038-bf84-6b24a05da64e. Дата доступа. 19.08.2024.

Информация предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.
Препарат имеет противопоказания, перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению и/или общей характеристикой лекарственного препарата Максиктам-АФ ЛП 005253 от 29.02.2024
Претензии принимаются ООО «АлФарма» 127247, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Восточное Дегунино, ш. Дмитровское, д. 100, стр. 2, помещ. 4541r4, +7 495 744 30 00.
Дополнительная информация по Фармаконадзору доступна на сайте ООО «АлФарма»: <https://al-farma.com/farmakonadzor/>
М-082/РМ-02.2025
На правах рекламы

АФ
ALPHARMA



**ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И. П. ПАВЛОВА**

**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
И РЕАНИМАТОЛОГОВ»**

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

академик РАН, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Александрович Юрий Станиславович

д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Власенко Алексей Викторович

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

Выжигина Маргарита Александровна

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

Горобец Евгений Соломонович

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

Еременко Александр Анатольевич

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

Киров Михаил Юрьевич

член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Северный государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, Российская Федерация

Козлов Игорь Александрович

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

Кондратьева Екатерина Анатольевна

д. м. н., ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» –
филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Лаврентьева Афина

д. м. н., 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, Российская Федерация

Лихванцев Валерий Владимирович

д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского;
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого Московского
государственного медицинского университета, Москва, Российская Федерация

Ломиворотов Владимир Владимирович

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

Неймарк Михаил Израйлевич

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

Никола Владимир Владимирович

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

Остерманн Марлиес

PhD, Больница Гая и Томаса, Лондон, Великобритания

Проценко Денис Николаевич

д. м. н., доцент, ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ГБУЗ ММЦ «Коммунарка»,
Москва, Российская Федерация

Пырегов Алексей Викторович

д. м. н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»,
Московская область, Балашиха, Российская Федерация

Риммеле Томас

д. м. н., профессор, Университет Клода Бернара, Лион, Франция

Руднов Владимир Александрович

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

Субботин Валерий Вячеславович

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

Храпов Кирилл Николаевич

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

Шаповалов Константин Геннадьевич

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

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, Российская
Федерация

Яворовский Андрей Георгиевич

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

Messenger of Anesthesiology and Resuscitation

Vestnik anesteziologii i reanimatologii



2 Vol. 22
2025

PAVLOV UNIVERSITY

RUSSIAN FEDERATION OF ANESTHESIOLOGISTS AND REANIMATOLOGISTS

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 University, Saint Petersburg, Russia

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Editorial Board

Sergey N. Avdeev

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

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint 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, B. V. Petrovsky National Research Center of Surgery,
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. Yeremenko

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

Mikhail Yu. Kirov

Correspondent Member of RAS, 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. Vladimirsky Moscow Regional Research
Clinical Institute, Moscow, Russia

Giovanni Landoni

MD, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Athina Lavrentieva

MD, PhD, 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, V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology; 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, Altaisky State Medical University,
Barnaul, Russia

Vladimir V. Nikoda

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

Marlies Ostermann

PhD, MD, Guy's and Thomas' Hospital, London, UK

Thomas Rimmele

MD, PhD, Professor of Claude Bernard University, Lyon, France

Denis N. Protsenko

Doctor of Medical Sciences, Docent, Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow multidisciplinary Clinical center «Kommunarka», Moscow, Russia

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha,
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 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 22, № 2, 2025

Основан в 2003 г.

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций серия ПИ № ФС77-86085 от 06 октября 2023 г.

Периодичность – 6 раз в год**Тираж** – 1 000 экз.

Издатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Ответственный за выпуск

академик РАН, д. м. н., профессор Ю. С. Полушин

Корректор

В. В. Бутакова

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. А. Чиркова

Контакты с редакцией:

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

Редакция журнала «Вестник анестезиологии и реаниматологии»;

E-mail: vestnikanestean@gmail.com; Тел.: +7 (499) 130 23 28Подписан в печать 07.04.2025. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 23,75. Заказ № 61/25.

Отпечатано с готового оригинал-макета

в «Типографии ИП Шевченко В. И.», п. Янино-1, ул. Новая, д. 2Б.

Подписка через ГН «Урал-Пресс»: индекс 20804.**Тел.:** +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

Для публикации в журнале статья должна быть в электронном варианте загружена через online-форму на сайт журнала: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

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 22, no. 2, 2025

Founded in 2003

Registration Certificate ПИ № ФС77-86085 as of October 06, 2023 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 6 issues per year**Run:** 1 000 copies.

Publisher: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 6-8, Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022

Publication Manager

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor Yu. S. Polushin

Corrector

V. V. Butakova

Layout and Computer Design

A. A. Chirkova

Editorial office contacts:

6-8 Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Editorial Board of the journal «Messenger of Anesthesiology and Resuscitation»;

E-mail: vestnikanestean@gmail.com; Phone: +7 (499) 130 23 28Passed for printing 07.04.2025. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.

Conventional printed sheets 23,75. Order № 61/25.

Printed from the original layout in the «Printing press of private entrepreneur I. P. Shevchenko», 2B New street, Yanino-1 village.

Distribution through Ural-Press subscription: index 20804.**Phone:** +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

For publication in the journal the article must be electronically uploaded via an online form to the journal's website: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

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

- Теплов В. М., Косарева М. А., Прасол Д. М., Котлярский А. Ф., Карпова Е. А., Багненко С. Ф.**
Прекращение реанимационных мероприятий – все ли так просто? 6
- Сергиенко С. К.**
Развитие концепции смерти мозга: обзор международных данных 11
- Белькова Ю. А., Куркова А. А., Рачина С. А., Козлов Р. С., Бочанова Е. Н., Елохина Е. В., Зырянов С. К., Игнатенко О. В., Ларин Е. С., Мелконян Г. Г., Мищенко В. М., Овсянкин А. В., Палютин Ш. Х., Поплавская О. Г., Попов Д. А., Портнягина У. С., Решетько О. В., Стреж Ю. А., Сычев И. Н.**
Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в ОРИТ российских многопрофильных стационаров: результаты проекта Global-PPS 2022 26
- Кочоян И. Ш., Обухова А. А., Зарипова З. А.**
Использование классических параметров кардиореспираторного нагрузочного тестирования с целью выявления пациентов с высоким риском развития осложнений в торакальной хирургии 40
- Медведев А. Ю., Лейдерман И. Н., Еремеева О. Г., Зуков Р. А.**
Влияние предоперационной нутритивной поддержки на основные показатели компонентного состава тела и питательного статуса у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском в абдоминальной онкохирургии 47
- Евреинов В. В.**
Сравнительная оценка безопасности поддержания анестезии пропофолом или севофлураном при реконструктивных операциях на тазобедренном суставе у детей с тяжелыми формами церебрального паралича 59
- Неймарк М. И., Клостер Е. А., Булганин А. А., Завьялов А. Е.**
Пути оптимизации инфузионной терапии при диабетическом кетоацидозе 68
- Абрамова Н. Н., Аврусин И. С., Козлова О. П., Фирсова Л. А., Кулешова А. Г., Кондратьев Г. В., Александрович Ю. С., Иванов Д. О., Костик М. М.**
Анализ факторов риска летального исхода у пациентов педиатрических отделений интенсивной терапии с иммуновоспалительными заболеваниями 76

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В АКУШЕРСТВЕ

- Zahraa F. Sharba, Suhad T. Zamil, Suaad T. Zamil**
Сравнительная противорвотная эффективность метоклопрамида, ондансетрона и пиридоксина для профилактики тошноты и рвоты у пациенток, перенесших кесарево сечение в условиях спинномозговой анестезии 88
- Письменский С. В., Пырегов А. В., Баев О. Р., Трошин П. В., Тысячный О. В., Нитченко А. В., Золотарева Л. С.**
Оценка маточно-плацентарного кровотока методом тканевой оксиметрии при нейроаксиальной аналгезии родов 95
- Безнощенко О. С., Острик К. А., Парфенова О. А., Силаев Б. В.**
Эндогенный гепариноподобный синдром: серия наблюдений в акушерстве 108

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Козлов А. И., Кузнецова А. А., Зайцев А. Ю., Дубровин К. В., Светлов В. А.**
Эпидуральная аналгезия в колоректальной хирургии – пережиток прошлого? (обзор литературы) 117
- Новиков Д. И., Зайцев А. Ю., Филин А. В., Метелин А. В.**
Целеориентированная терапия коагулопатии при трансплантации печени детям (обзор литературы) 127
- Ироносков В. Е., Иванов Д. О., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Агафонова А. В.**
Профессиональный стресс как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф у персонала отделений анестезиологии-реанимации (обзор литературы) 139

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Белобородов В. Б., Голощапов О. В., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., Замятин М. Н., Золотухин К. Н., Зубарева Н. А., Зырянов С. К., Камышова Д. А., Климко Н. Н., Козлов Р. С., Кулабухов В. В., Матинян Н. В., Петрушин М. А., Полушин Ю. С., Попов Д. А., Пырегов А. В., Руднов В. А., Сидоренко С. В., Соколов Д. В., Сычев И. Н., Шлык И. В., Эйдельштейн М. В., Яковлев С. В.**
Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года) 149

TABLE OF CONTENTS

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

<i>Teplov V. M., Kosareva M. A., Prasol D. M., Kotlyarsky A. F., Karpova E. A., Bagnenko S. F.</i> Termination of resuscitation measures – is it that simple?	6
<i>Sergienko S. K.</i> Development of the concept of brain death: international data review	11
<i>Belkova Yu. A., Kurkova A. A., Rachina S. A., Kozlov R. S., Bochanova E. N., Elokhina E. V., Zyryanov S. K., Ignatenko O. V., Larin E. S., Melkonyan G. G., Mishchenko V. M., Ovsyankin A. V., Palyutin Sh. K., Poplavskaya O. G., Popov D. A., Portnyagina U. S., Reshetko O. V., Strezh Yu. A., Sychev I. N.</i> Point prevalence multicenter survey of antimicrobial prescribing patterns in intensive care units of Russian hospitals: the results of Global-PPS 2022	26
<i>Kochoyan I. Sh., Obukhova A. A., Zaripova Z. A.</i> Applying of classic parameters of cardiorespiratory exercise testing to identify high-risk patients in thoracic surgery	40
<i>Medvedev A. Yu., Leyderman I. N., Ereemeeva O. G., Zukov R. A.</i> Effect of preoperative nutritional support on the main indicators of body composition and nutritional status in patients with high operative and anesthetic risk in abdominal oncological surgery	47
<i>Evreinov V. V.</i> Comparative safety assessment of maintenance of anesthesia with propofol or sevoflurane in reconstructive surgery on the hip joint in children with severe forms of cerebral palsy	59
<i>Neimark M. I., Kloster E. A., Bulganin A. A., Zavyalov A. E.</i> Ways to optimize infusion therapy for diabetic ketoacidosis.	68
<i>Abramova N. N., Avrusin I. S., Kozlova O. P., Firsova L. A., Kuleshova A. G., Kondratyev G. V., Aleksandrovich Yu. S., Ivanov D. O., Kostik M. M.</i> Analysis of risk factors for lethal outcome in patients of pediatric intensive care units with immuno-inflammatory diseases	76

ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE IN OBSTETRICS

<i>Zahraa F. Sharba, Suhad T. Zamil, Suaad T. Zamil</i> Comparative antiemetic efficacy of metoclopramide, ondansetron and pyridoxine for the prevention nausea and vomiting in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia	88
<i>Pismensky S. V., Pyregov A. V., Baev O. R., Troshin P. V., Tysyachnyi O. V., Nitchenko A. V., Zolotareva L. S.</i> Evaluation of the utero-placental blood flow by the method of tissue oxymetry at the neuroaxial analgesia of childbirth.	95
<i>Beznoshchenko O. S., Ostrik K. A., Parfenova O. A., Silaev B. V.</i> Endogenous heparin-like syndrome in obstetrics: a series of observations in obstetrics	108

LITERATURE REVIEW

<i>Kozlov A. I., Kuznetsova A. A., Zaitsev A. Y., Dubrovin K. V., Svetlov V. A.</i> Is epidural analgesia in colorectal surgery a relic of the past? (narrative review)	117
<i>Novikov D. I., Zaitsev A. Yu., Filin A. V., Metelin A. V.</i> Goal-oriented therapy of coagulopathy in liver transplantation in children (literature review)	127
<i>Ironosov V. E., Ivanov D. O., Pshenishnov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Agafonova A. V.</i> Occupational stress as a risk factor for cardiovascular accidents in medical staff of anesthesiology and intensive care units (review)	139

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

<i>Beloborodov V. B., Goloshchapov O. V., Gusarov V. G., Dekhnich A. V., Zamyatin M. N., Zolotukhin K. N., Zubareva N. A., Zyryanov S. K., Kamysheva D. A., Klimko N. N., Kozlov R. S., Kulabukhov V. V., Matinyan N. V., Petrushin M. A., Polushin Yu. S., Popov D. A., Pyregov A. V., Rudnov V. A., Sidorenko S. V., Sokolov D. V., Sychev I. N., Shlyk I. V., Eydelstein M. V., Yakovlev S. V.</i> Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms (updated 2024).	149
--	-----



Прекращение реанимационных мероприятий – все ли так просто?

В. М. ТЕПЛОВ^{1*}, М. А. КОСАРЕВА², Д. М. ПРАСОЛ¹, А. Ф. КОТЛЯРСКИЙ², Е. А. КАРПОВА¹, С. Ф. БАГНЕНКО¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 17.01.2025 г.; дата рецензирования 07.02.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Авторы поднимают проблему нормативно-правового регулирования мероприятий сердечно-легочной реанимации в Российской Федерации. В отечественном законодательстве есть пробелы в вопросах, касающихся критериев эффективности и временных рамок проводимых расширенных реанимационных мероприятий. Действующие протоколы констатации смерти, в частности, неприменимы при использовании экстракорпоральной мембранной оксигенации. Назрела необходимость совершенствования правового регулирования констатации смерти человека, в том числе разработки единого протокола, содержащего четкие критерии прекращения реанимационных мероприятий независимо от применяемых технологий. Это позволит сократить количество эвакуаций в стационар не имеющих шансов на возвращение к жизни больных, а также обеспечит правовую защиту медицинского персонала.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация, прекращение реанимационных мероприятий, экстракорпоральная мембранная оксигенация

Для цитирования: Теплов В. М., Косарева М. А., Прасол Д. М., Котлярский А. Ф., Карпова Е. А., Багненко С. Ф. Прекращение реанимационных мероприятий – все ли так просто? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 6–10. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-6-10>.

Termination of resuscitation measures – is it that simple?

VADIM M. TEPOV^{1*}, MARIA A. KOSAREVA², DENIS M. PRASOL¹, ALEXANDER F. KOTLYARSKY², ELENA A. KARPOVA¹, SERGEY F. BAGNENKO¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

Received 17.01.2025; review date 07.02.2025

ABSTRACT

Authors group raises the issue of legal regulation of cardiopulmonary resuscitation in the Russian Federation. Domestic legislation lacks clarity in matters concerning the effectiveness criteria and time frames of the extended resuscitation measures. The current protocols for declaration of death are not applicable in ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) conditions. Thus, there is a need to improve the legal regulation of issues of establishing a person's death, including the development of a united protocol, containing precise criteria for TOR (Termination of Resuscitation) measures, regardless of the technologies used. All this effort would reduce the number of hopeless, prospectless evacuations to hospitals, as well as ensure legal protection for medical personnel.

Keywords: cardiopulmonary resuscitation, termination of resuscitation measures, extracorporeal membrane oxygenation

For citation: Teplov V. M., Kosareva M. A., Prasol D. M., Kotlyarsky A. F., Karpova E. A., Bagnenko S. F. Termination of resuscitation measures – is it that simple? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 6–10. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-1-6-10.

* Для корреспонденции:
Вадим Михайлович Теплов
E-mail: vadteplov@mail.ru

* Correspondence:
Vadim M. Teplov
E-mail: vadteplov@mail.ru

С проблемой констатации смерти человека вследствие безуспешности реанимационных мероприятий рано или поздно сталкивается практически каждый медицинский работник, осуществляющий свою профессиональную деятельность в области экстренной медицины. Данный вопрос несет в себе серьезный морально-этический подтекст и, безусловно, должен иметь четкое нормативно-правовое регулирование. В принципе, для ситуаций, связанных с констатацией смерти человека на основании диагноза смерти мозга, правовые аспекты зафиксированы довольно четко (ФЗ № 323 от 21 ноября 2011 г. и связанные с ним подзаконные акты, в частности Постановление Правительства РФ от 20 сентября 2012 г. № 950, Приказ МЗ РФ от 25 декабря 2014 г. № 908н [2, 3, 8]). В то же время вопросы констатации смерти человека вследствие остановки сердца (а это встречается в клинической

практике гораздо чаще), представлены в этих документах одной короткой фразой: «при неэффективности реанимационных мероприятий, направленных на восстановление жизненно важных функций, в течение 30 минут». Четкого определения, что подразумевается под этим «восстановлением», в нормативных актах не сформулировано. Лишь методические указания № 2000/104 «Сердечно-легочная реанимация», утвержденные МЗ РФ 22.06.2000 г., следующим образом описывают эффективные реанимационные мероприятия: «если сонные артерии пульсируют в такт массажным толчкам, зрачки сужаются (вначале отмечаются анизокория, деформация), кожа носогубного треугольника розовеет, появляются первые самостоятельные вдохи...» [1]. Представленная клиническая картина свидетельствует скорее о качественном проведении непрямого массажа сердца и поддержании газообмена, но

никак не об эффективности мероприятий, направленных на восстановление сердечной деятельности. Клиницист (кардиолог, анестезиолог-реаниматолог, врач или фельдшер скорой медицинской помощи и т. д.), регулярно сталкивающийся с необходимостью проведения сердечно-легочной реанимации, безусловно, понимает, когда ее надо начинать и как проводить, но он также должен иметь понятные критерии и сроки окончания. Объективным критерием успеха реанимационных мероприятий, безусловно, должно являться возобновление работы сердца. В то же время, достаточно часто в клинической практике наблюдаются ситуации, которые сложно интерпретировать: наджелудочковый ритм по ЭКГ без сердечного выброса, краткосрочное восстановление сердечной деятельности с повторной остановкой и т. д. Можно ли считать это успешной реанимацией и с какого момента? Что является краткосрочным: один комплекс QRS, тридцать секунд, минута, две? При повторной остановке отсчет получается вести от начала сердечно-легочной реанимации или от зафиксированного короткого эпизода ритма? Почему? Кроме отсутствия однозначного понимания тайминга, есть и масса других обстоятельств, оказывающих существенное влияние на необходимость начала и сроки проведения реанимационных мероприятий: возраст пациента, причины остановки сердца, условия, при которых она наступила, наличие свидетелей, своевременность начала базовой сердечно-легочной реанимации в рамках первой помощи и многое другое. Без четкого правового регулирования медицинский работник, столкнувшийся с данной проблемой, особенно вне медицинской организации, вынужденно оказывается в ситуации дефицита правового и морально-этического регулирования, что может привести к принятию неправильного решения со сложными последствиями. Одновременно с этим единообразный подход к реанимационным мероприятиям потенциально выживаемых пациентов и тех, чье спасение невозможно вследствие неизлечимого основного заболевания, или чей шанс был упущен из-за неоказания первой помощи, обесценивает труд специалиста, ведет к его профессиональному выгоранию.

Следующий вопрос, требующий регулирования, касается целесообразности и обоснованности медицинской эвакуации пациента в состоянии клинической смерти в медицинскую организацию. В последние годы существенное развитие получили электромеханические устройства для непрямого массажа сердца, позволяющие обеспечивать качественное его выполнение на протяжении длительного промежутка времени, что в совокупности с ИВЛ дает новые возможности по протезированию жизненно важных функций, в том числе и при транспортировке пациента с рефрактерной остановкой кровообращения. В то же время, готовность многих стационаров в нашей стране и внутренняя логистика организации их работы не позволяют обеспечить объем медицинской помощи, превы-

шающий рамки расширенной сердечно-легочной реанимации, которая и без того проводится бригадой скорой медицинской помощи на месте происшествия. Множество публикаций свидетельствуют о бесперспективности эвакуации пациентов с невосстановленным сердечным ритмом даже с использованием электромеханических устройств для непрямого массажа сердца [9, 13]. Кардиомассажер, являясь «bridge»-технологией, должен быть именно мостом между мероприятиями расширенной сердечно-легочной реанимации и чем-то большим, что может предложить стационар для спасения [5, 6]. В противном случае, благодаря использованию современных технологий, ситуация, по сути, трансформируется в процесс перекладывания ответственности по констатации смерти с бригады скорой медицинской помощи на реаниматолога больницы. Еще больше вопросов возникает при использовании вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации с механической поддержкой кровообращения в рамках расширенной сердечно-легочной реанимации (ВА-ЭКМО-СЛР) в стационарных условиях [4, 7]. Данная технология пока не получила в нашей стране широкого распространения вследствие высокой стоимости оборудования и расходных материалов, отсутствия инфраструктурных возможностей и энтузиастов по внедрению метода в скоромощных стационарах. К тому же клиники, ее применяющие, при констатации смерти сталкиваются с неоднозначностью положений приказа МЗ РФ N 908н от 25 декабря 2014 г., на основании которых иницируется Протокол диагностики смерти мозга человека. Пункт 2 Приложения № 1 данного приказа предусматривает, что *«смерть мозга человека наступает при полном и необратимом прекращении всех функций головного мозга, регистрируемом при работающем сердце и искусственной вентиляции легких»* [3]. При использовании ВА-ЭКМО возникает казуистическая ситуация: при полностью протезированной работе сердца и искусственном поддержании газообмена у фактически умершего по сердечному и мозговому механизму пациента невозможно констатировать смерть в рамках существующего правового поля.

Перечисленные проблемы активно обсуждаются во всем мире. Профессиональные сообщества многих стран для стандартизации прекращения реанимационных мероприятий при их бесперспективности разрабатывают протоколы «Termination of Resuscitation» (TOR), в которых регламентированы научно обоснованные сроки проведения сердечно-легочной реанимации в зависимости от конкретной ситуации, что является защитой медицинского персонала как с этической, так и с правовой точки зрения [11, 14–16]. Значимое место в протоколах TOR занимает определение необходимости дальнейшей эвакуации пациента с рефрактерной остановкой кровообращения в стационар, так как это сопряжено с безопасностью бригады скорой медицинской помощи, медицинской и

экономической целесообразностью [10]. Решение о прекращении реанимационных мероприятий на месте принимается при жестком соблюдении целого ряда критериев: отсутствие свидетеля развития внезапной остановки сердца и факта своевременного (от 5 до 15 мин в различных странах) начала базовой сердечно-легочной реанимации (СЛР); вариант остановки кровообращения, на который нельзя воздействовать с помощью дефибриллятора; отсутствие эпизодов восстановления сердечного ритма в процессе реанимационных мероприятий на месте и т. д. [10, 11, 14–16].

Вопросы констатации смерти головного мозга также постоянно актуализируются. Большой многопрофильной международной группой экспертов в 2020 г. были сформулированы принципы, объединенные общим названием «The World Brain Death Project» (WBDP) – «Всемирный проект «смерть мозга». Был достигнут консенсус, в ходе которого разработаны клинические критерии, необходимые для определения смерти мозга при различных обстоятельствах, в том числе и у пациентов, получаю-

щих экстракорпоральную поддержку гемодинамики [12]. К сожалению, данный вопрос в отечественном правовом поле в настоящее время не проработан.

Развитие в последние годы в нашей стране системы первой помощи, включая ее правовое регулирование, создание отечественных кардиомассажеров и аппаратов ЭКМО, применение клинических рекомендаций для стандартизации качества медицинской помощи – все это требует совершенствования нормативной базы, четко определяющей критерии эффективности мероприятий СЛР, показания к их началу и окончанию в различных условиях, в том числе при применении современных технологий, с целью защиты медицинских работников от юридического преследования. Одним из путей решения этой проблемы является разработка отечественного протокола «Termination of Resuscitation». Также назрела необходимость гармонизация отечественного законодательства с международным опытом, представленным в упомянутом выше консенсусе WBDP. Без всесторонней объективизации момента смерти врачам сложно бороться за их жизнь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, написании, редактировании и проверке.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические указания № 2000/104 «Сердечно-легочная реанимация» (утв. Министерством здравоохранения РФ 22 июня 2000 г.). URL: <https://base.garant.ru/400546220> (дата обращения: 15.11.2024).
2. Постановление Правительства РФ от 20 сентября 2012 г. № 950 «Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека». URL: <https://base.garant.ru/70231774> (дата обращения: 15.11.2024).
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 25 декабря 2014 г. № 908н «О Порядке установления диагноза смерти мозга человека». URL: <https://base.garant.ru/71021232> (дата обращения: 15.11.2024).
4. Резник О. Н., Скворцов А. Е., Теплов В. М. и др. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в практике сердечно-легочной реанимации: обзор и перспективы технологии // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 4. – С. 92–97. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-4-92-97>.
5. Теплов В. М., Алексанин С. С., Комедев С. С. и др. Проблемы медицинской эвакуации и лечения в стационаре больных и пострадавших с внезапной остановкой кровообращения, развившейся вне медицинской организации // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2021. – № 2. – С. 89–94. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2021-0-2-89-94>.
6. Теплов В. М., Комедев С. С., Скворцов А. Е. и др. Экстренный пациент с невосстановленным сердечным ритмом как комплексная проблема догоспитального и госпитального этапов скорой медицинской помощи // Скорая медицинская помощь. – 2018. – № 4. – С. 17–21. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2018-19-4-17-21>.
7. Теплов В. М., Прасол Д. М., Коломойцев В. В. и др. Центр по лечению внезапной сердечной смерти: результаты пяти лет работы гемокоррекции // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 17–23. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-17-23>.

REFERENCES

1. Methodological guidelines No. 2000/104 «Cardiopulmonary resuscitation» (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on June 22, 2000) (In Russ.). URL: <https://base.garant.ru/400546220> (accessed 15.11.2024).
2. Decree of the Government of the Russian Federation of 20.09.2012 No. 950 «On the approval of the Rules for determining the moment of death of a person, including the criteria and procedure for determining the death of a person, the Rules for terminating resuscitation measures and the form of the protocol for establishing the death of a person» (In Russ.). URL: <https://base.garant.ru/70231774> (accessed 15.11.2024).
3. Order of the Ministry of Health of the RF of 25 Dec 2014 No. 908n «On the Procedure of establishing the human brain death» (In Russ.). URL: <https://base.garant.ru/71021232> (accessed 15.11.2024).
4. Reznik O. N., Skvortsov A. E., Teplov V. M. et al. The use of extracorporeal membrane oxygenation in the practice of cardio-pulmonary resuscitation: overview and prospects of the technology. *Grekov's Bulletin of Surgery*, 2018, vol. 177, no. 4, pp. 92–97. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-4-92-97>. (In Russ.).
5. Teplov V. M., Aleksanin S. S., Komedeve S. S. et al. Problems of medical evacuation and in-patient treatment of patients and injured with sudden arrest of circulation occurred outside medical institution. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, 2021, no. 2, pp. 89–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2021-0-2-89-94>.
6. Teplov V. M., Komedeve S. S., Skvortsov A. E. et al. Emergency patient with cardiac arrest as a complex pre-hospital and hospital problem. *Emergency medical care*, 2018, vol. 19, no. 4, pp. 17–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2018-19-4-17-21>.
7. Teplov V. M., Prasol D. M., Kolomoitsev V. V. et al. The center for the treatment of sudden cardiac death: the results of five years of work. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 17–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-17-23>.

8. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2024) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895 (дата обращения: 15.11.2024).
9. Belohlavek J., Smalcova J., Rob D. et al. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327, № 8. – P. 737–747. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1025>.
10. Cheong R. W., Li H., Doctor N. E. et al. Termination of Resuscitation Rules to Predict Neurological Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest for an Intermediate Life Support Prehospital System // *Prehospital Emergency Care*. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 623–629. <https://doi.org/10.3109/10903127.2016.1162886>.
11. Goto Y., Funada A., Maeda T. et al. Field termination-of-resuscitation rule for refractory out-of-hospital cardiac arrests in Japan // *Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73, № 3. – P. 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.12.002>.
12. Greer D. M., Shemie S. D., Lewis A. et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 11. – P. 1078–1097. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11586>.
13. Grunau B., Kime N., Leroux B. et al. Association of intra-arrest transport vs continued on-scene resuscitation with survival to hospital discharge among patients with out-of-hospital cardiac arrest // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 11. – P. 1058–1067. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14185>.
14. Millin M. G., Khandker S. R., Malki A. Termination of resuscitation of non-traumatic cardiopulmonary arrest: resource document for the National Association of EMS Physicians position statement // *Prehospital Emergency Care*. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 547–554. <https://doi.org/10.3109/10903127.2011.608872>.
15. Nas J., Kleinnibbelink G., Hannink G. et al. Diagnostic performance of the basic and advanced life support termination of resuscitation rules: A systematic review and diagnostic meta-analysis // *Resuscitation*. – 2020. – Vol. 148. – P. 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.12.016>.
16. Smits R. L. A., Södergren S. T. F., van Schuppen H. et al. Termination of resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest in women and men: An ESCAPE-NET project // *Resuscitation*. – 2023. – Vol. 185. – P. 109721. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2023.109721>.
8. Federal Law of 21.11.2011 No. 323-FZ (as amended and supplemented, entered into force on 15.11.2024) «On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation» (In Russ.). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895 (accessed: 15.11.2024).
9. Belohlavek J., Smalcova J., Rob D. et al. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2022, vol. 327, no. 8, pp. 737–747. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1025>.
10. Cheong R. W., Li H., Doctor N. E. et al. Termination of Resuscitation Rules to Predict Neurological Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest for an Intermediate Life Support Prehospital System. *Prehospital Emergency Care*, 2016, vol. 20, no. 5, pp. 623–629. <https://doi.org/10.3109/10903127.2016.1162886>.
11. Goto Y., Funada A., Maeda T. et al. Field termination-of-resuscitation rule for refractory out-of-hospital cardiac arrests in Japan. *Journal of Cardiology*, 2019, vol. 73, no. 3, pp. 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.12.002>.
12. Greer D. M., Shemie S. D., Lewis A. et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 11, pp. 1078–1097. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11586>.
13. Grunau B., Kime N., Leroux B. et al. Association of intra-arrest transport vs continued on-scene resuscitation with survival to hospital discharge among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 11, pp. 1058–1067. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14185>.
14. Millin M. G., Khandker S. R., Malki A. Termination of resuscitation of nontraumatic cardiopulmonary arrest: resource document for the National Association of EMS Physicians position statement. *Prehospital Emergency Care*, 2011, vol. 15, no. 4, pp. 547–554. <https://doi.org/10.3109/10903127.2011.608872>.
15. Nas J., Kleinnibbelink G., Hannink G. et al. Diagnostic performance of the basic and advanced life support termination of resuscitation rules: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Resuscitation*, 2020, vol. 148, pp. 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.12.016>.
16. Smits R. L. A., Södergren S. T. F., van Schuppen H. et al. Termination of resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest in women and men: An ESCAPE-NET project. *Resuscitation*, 2023, vol. 185, pp. 109721. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2023.109721>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России,
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»,
192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская,
д. 3, лит. А

Теплов Вадим Михайлович

д-р мед. наук, доцент, руководитель отдела скорой медицинской помощи, профессор кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.
E-mail: vadteplov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4299-4379,
SPIN-код: 8399-5204, тел.: +79219496448

Прасол Денис Михайлович

канд. мед. наук, зав. стационарным отделением скорой медицинской помощи, ассистент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.
E-mail: denis.prasol@gmail.com, ORCID: 0009-0005-4114-3504,
SPIN-код: 9626-8097

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov University,
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine,
3/5, lit. A, Budapeshtskaya str., Saint Petersburg, 192242, Russia

Teplov Vadim M.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medical Services, Professor of the Department of Emergency Medical Care and Injury Surgery, Pavlov University.
E-mail: vadteplov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4299-4379,
SPIN: 8399-5204, tel.: +79219496448

Prasol Denis M.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Inpatient Emergency Department, Assistant of the Departments of Emergency Medical Care and Injury Surgery, Pavlov University.
E-mail: denis.prasol@gmail.com, ORCID: 0009-0005-4114-3504,
SPIN: 9626-8097

Карпова Елена Александровна

главный врач клиники, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

E-mail: karpova68@mail.ru, ORCID: 0009-0009-0573-3477

Багненко Сергей Федорович

д-р мед. наук, академик РАН, профессор, ректор, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, главный внештатный специалист Минздрава России по скорой медицинской помощи.

E-mail: rector@1spbgtu.ru, ORCID: 0000-0002-6380-137X, SPIN-код: 3628-6860

Косарева Мария Александровна

врач анестезиолог-реаниматолог, врач скорой медицинской помощи, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе.

E-mail: masha-i-med@mail.ru, ORCID: 0009-0009-5128-6129

Котлярский Александр Фридрихович

зав. отделением анестезиологии и реанимации для взрослого населения № 1, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

E-mail: alexkotreanim@gmail.com, ORCID: 0009-0006-0515-4270, SPIN-код: 1847-1538

Karpova Elena A.

Head Physician of the Clinic, Assistant of the Department of Public Health with a Course of Economics and Health Management.

E-mail: karpova68@mail.ru, ORCID: 0009-0009-0573-3477

Bagnenko Sergey F.

Dr. of Sci. (Med.), Academician of the RAS, Professor, Rector, Pavlov University, Chief Freelance Specialist of the Russian Ministry of Health in Emergency Medical Care.

E-mail: rector@1spbgtu.ru, ORCID: 0000-0002-6380-137X, SPIN: 3628-6860

Kosareva Maria A.

Anesthesiologist and Intensivist, Emergency Physician, Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.

E-mail: masha-i-med@mail.ru, ORCID: 0009-0009-5128-6129

Kotlyarsky Alexander F.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for the Adult Population № 1, Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.

E-mail: alexkotreanim@gmail.com, ORCID: 0009-0006-0515-4270, SPIN: 1847-1538



Развитие концепции смерти мозга: обзор международных данных

С. К. СЕРГИЕНКО^{1, 2*}

¹ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Институт философии Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 21.01.2025 г.; дата рецензирования 15.02.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Концепция смерти мозга появилась в конце 1960-х гг. и продолжает совершенствоваться. В статье представлена краткая история развития идеи констатации смерти на основании неврологических критериев. Концепция принята во всем мире, но протоколы установления смерти мозга до сих пор вариативны. Новые методы лечения пациентов в критическом состоянии изменяют условия постановки диагноза. Совершенствование методов диагностики улучшает возможности подтверждающих тестов. Спорные случаи установления смерти мозга вызывают общественный резонанс и аргументированную критику противников концепции. Все эти факторы побуждают пересматривать некоторые положения концепции, терминологию и совершенствовать протоколы диагностики. В 2020 г. международная рабочая группа экспертов представила минимум клинических стандартов для установления смерти мозга/смерти на основании неврологических критериев с рекомендациями для различных клинических ситуаций. Некоторые страны уже приступили к реализации международных рекомендаций и пересмотру национальных протоколов диагностики. Широкая дискуссия, сопровождающая этот процесс, является важным вкладом в совершенствование концепции смерти мозга.

Ключевые слова: смерть мозга, смерть ствола головного мозга, смерть на основании неврологических критериев

Для цитирования: Сергиенко С. К. Развитие концепции смерти мозга: обзор международных данных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 11–25. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-11-25>.

Development of the concept of brain death: international data review

SERGEI K. SERGIENKO^{1, 2*}

¹ Mariinsky City Hospital, Saint Petersburg, Russia

² Institute of Philosophy of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Received 21.01.2025; review date 15.02.2025

ABSTRACT

The concept of brain death was introduced in the late 1960s and continues to develop. The article presents a brief history of the evolution of the idea of death by neurologic criteria. The concept is accepted worldwide, but there is still considerable variability in brain death determination protocols. New treatments for critical patients change the preconditions for brain death testing. The refinement of diagnostic techniques improves the capabilities of confirmatory tests. Controversial cases of determination of brain death cause public resonance and justified criticism of opponents of the concept. All these factors lead to review of some concept statements, terminology and update diagnostic protocols. In 2020, an international expert working group presented the minimum clinical standards for determination of brain death/death by neurologic criteria with guidance for various clinical circumstances. Some countries have already started to implement international recommendations and revise national diagnostic protocols. The extensive debate accompanying this process is an important contribution to the improvement of the concept of brain death.

Keywords: brain death, brainstem death, death by neurologic criteria

For citation: Sergienko S. K. Development of the concept of brain death: international data review. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 11–25. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-1-11-25.

* Для корреспонденции:
Сергей Константинович Сергиенко
E-mail: serserko58@mail.ru

* Correspondence:
Sergei K Sergienko
E-mail: serserko58@mail.ru

Введение

В современном мире смерть человека устанавливается на основании критериев биологической смерти или неврологических (смерть мозга). Констатация биологической смерти происходит чаще всего и обычно не вызывает больших сложностей. Общество безоговорочно принимает такой вид смерти и делегирует медикам функции установления ее, не вникая в критерии диагностики. Неврологическая смерть – редкий феномен и легитимность ее до сих пор оспаривается. Диагностика смерти мозга – достаточно длительный процесс, который осуществляется в строгом соответствии с регламентом, подготовленными специалистами, иногда с применением подтверждающих тестов. Не только родственники, но и медики, далекие от обсуждаемой

темы, часто отказываются признать умершим пациента с подтвержденным диагнозом смерти мозга, но бьющимся сердцем. Концепция смерти мозга была предложена западной медициной. Нужно признать, что и сегодня основной вклад в развитие и совершенствование представления о неврологической смерти вносят зарубежные коллеги. Идея смерти мозга всегда была предметом дискуссий, которые в последнее десятилетие стали особенно интенсивными. Спорные клинические случаи и факторы, затрудняющие диагностику смерти мозга, привлекли внимание критиков. Судебные иски, общественный резонанс, дискуссии юристов, биоэтиков и философов по поводу правомочности диагноза смерти мозга поставили перед профессионалами целый ряд неотложных вопросов. Международные и национальные инициативы для решения этих проблем

сопровождались многочисленными публикациями, научными обзорами, дискуссиями и реализовались появлением новых рекомендаций.

Порядок установления смерти мозга в Российской Федерации

При определении понятия смерти мозга в каждой стране руководствуются своими законами, протоколами, используют свою терминологию. В Российской Федерации определение момента смерти представлено в статье Федерального закона: «1. Моментом смерти человека является момент смерти его мозга или его биологической смерти (необратимой гибели человека). 2. Смерть мозга наступает при полном и необратимом прекращении всех его функций, регистрируемом при работающем сердце и искусственной вентиляции легких» [4]. Правила определения смерти более детально описаны в Постановлении Правительства [2]. Процедура диагностики смерти мозга проводится в строгом соответствии с Порядком установления смерти мозга, который изложен в Приказе МЗ РФ от 25.12.2014 № 908н и применяется в нашей стране с 2016 г. (далее Порядок) [3]. Главным разработчиком документа был Московский научный центр неврологии (М. А. Пирадов, Е. В. Гнедовская.). Знание и понимание «Порядка» является обязательным условием применения его на практике. В нашей стране диагноз смерти мозга устанавливает консилиум в составе анестезиолога-реаниматолога, невролога (стаж ≥ 5 лет), лечащего врача и, при необходимости, рентггенхирурга и нейрофизиолога (стаж ≥ 5 лет). Клинический диагноз должен быть точно сформулирован, причины гибели мозга установлены. Исключаются факторы, затрудняющие диагностику смерти мозга – интоксикация (к процедуре приступают по истечении 4 периодов полувыведения $T_{1/2}$ лекарственного препарата или иного вещества), воздействие препаратов, угнетающих сознание и мышечный тонус (по истечении одного $T_{1/2}$, если вводились с лечебной целью), гипотермия первичная и развившаяся вследствие смерти мозга (ректальная температура $> 34^\circ\text{C}$), шок и гиповолемия, артериальная гипотензия (АД сист. > 90 мм рт. ст.), метаболические и эндокринные комы. Если условия соблюдены, консилиум приступает к неврологическому осмотру, самому важному этапу установления диагноза. Клиническими критериями смерти мозга являются ареактивная кома (кома III ст., GCS 3 б., FOUR 0 б.), отсутствие стволовых рефлексов (двусторонний мидриаз > 5 мм, отсутствие фотореакций, корнеальных, окулоцефалических, окуловестибулярных, глоточных и кашлевых рефлексов). Проводится тест апноэтической оксигенации: после подготовки ($\text{PaO}_2 > 200$ мм рт. ст.) пациент отсоединяется от респиратора, оксигенация обеспечивается диффузией подаваемого через эндотрахеальную трубку увлажненного O_2 . Отсутствие спонтанного дыхания, несмотря на стимуляцию нарастающей гиперкапнией ($\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. ст. или

увеличение $\text{PaCO}_2 > 20$ мм рт. ст. при хронической гиперкапнии), подтверждает гибель дыхательного центра ствола головного мозга. Тест проводится однократно. С момента окончания теста начинается наблюдение с повторными неврологическими осмотрами каждые 6 часов. При первичном повреждении (черепно-мозговая травма, внутричерепные кровоизлияния, инфаркты мозга, опухоли мозга и т. д.) период наблюдения составляет 6 часов, при вторичном (аноксия различного генеза) – 24 часа, при интоксикациях – 72 часа. После завершающего осмотра устанавливается диагноз смерти мозга и на этом основании смерти человека. В соответствии с нашим Порядком для подтверждения диагноза могут использоваться два инструментальных метода: 1) электроэнцефалография (ЭЭГ) для оценки биоэлектрической активности мозга и 2) контрастная цифровая субтракционная панангиография четырех магистральных сосудов головы (общие сонные и позвоночные артерии) для определения состояния мозгового кровообращения (церебральная ангиография, ЦАГ). В большинстве случаев для установления диагноза смерти мозга достаточно неврологических осмотров и наблюдения, но в ситуациях, когда не все стволовые рефлексы доступны проверке (повреждение глазного яблока, барабанной перепонки, шейного отдела позвоночника), необходимо дополнительно выполнить оба подтверждающих теста (ПТ) – сначала ЭЭГ (30 мин непрерывной записи с оценкой реактивности), затем ЦАГ двукратно с интервалом 30 мин. Положительные тесты подтверждают диагноз смерти мозга и смерти человека. Порядок позволяет сократить время наблюдения, для чего дополнительно выполняется двукратная ЦАГ. В Порядке определены также правила установления смерти мозга у детей старше 1 года, главными отличиями которых являются более длительный период наблюдения при первичном повреждении (12 часов), обязательность выполнения ЭЭГ и соблюдение возрастных физиологических параметров.

Эволюция концепции смерти мозга в 1968–2010 гг.

До 60–70-х гг. XX в. смерть человека определяли по прекращению дыхания и сердечной деятельности. Появление палат интенсивной терапии и внедрение в клиническую практику аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в конце 1950-х гг. изменили естественный процесс умирания человека. Пациенты, которые ранее были обречены, стали выживать. Некоторые «выжившие» пациенты оставались в коме и, несмотря на лечение, через какое-то время умирали. В 1959 г. французские врачи P. Mollaret и M. Goulon описали пациентов в «запредельной коме» («coma depasse»), у которых отсутствовали стволовые рефлексы, спонтанное дыхание, отмечалась полиурия, артериальная гипотония, изоэлектрическая ЭЭГ. Пациенты зависели от респиратора, вазопрессоров и погибали в течение нескольких дней. Увеличение количества

таких пациентов со временем стало серьезной морально-этической и экономической проблемой. Блокировалась дефицитная койка, расходовались силы и средства, тщетность медицинских усилий была очевидна. Кроме того, эти обреченные пациенты стали крайне интересны зарождающейся трансплантологии, испытывавшей острую нехватку донорских органов. В 1968 г. для решения накопившихся вопросов в Harvard Medical School был создан Специальный Комитет (Harvard Ad Hoc Committee), куда вошли медики, теологи, юристы, биохимики, физиологи. Наибольший вклад в работу Комитета внесли главный инициатор созыва его профессор анестезиологии Н. Beecher, неврологи R. Schwab и R. Adams, а также трансплантолог J. Murrey. Результатом работы Комитета стали Гарвардские критерии смерти мозга (Harvard Criteria, 1968 г.): 1) отсутствие реакций на раздражения; 2) отсутствие движений и дыхания при отсоединении от респиратора на 3 мин; 3) отсутствие рефлексов; 4) изоэлектрическая ЭЭГ; 5) соблюдение следующих условий: подтверждение тестов через 24 часа, отсутствие гипотермии ($< 32,2^{\circ}$), отсутствие воздействия лекарств, угнетающих ЦНС [5]. Заявление Гарвардского комитета, что «необратимая кома является новым критерием смерти», стало отправной точкой развития концепции смерти мозга. В 1971 г. A. Mohandas и S. N. Chou опубликовали статью, в которой была отмечена ведущая роль повреждения стволовых отделов в гибели мозга, необходимость исключения метаболических нарушений, возможность сокращения времени наблюдения до 12 часов. Авторы подчеркивали важность клинической неврологической оценки, а не данных ЭЭГ [33]. Эти критерии, которые в литературе называют Миннесотскими (Minnesota Criteria, 1971 г.), побудили британских специалистов разработать более прагматичный протокол установления диагноза. Мультидисциплинарная рабочая группа Объединенного Комитета Королевских медицинских колледжей (The Joint Committee of the Royal Colleges of Physicians), предлагая нескольких редакций критериев (1976, 1979, 1995 гг.), полностью отказалась от понятия «смерть мозга», категорически настаивая на концепции «смерть ствола головного мозга» («Brain Stem Death») [10]. В 1980 г. Британский невролог С. Pallis опубликовал классическую работу «ABC of Brain Stem Death. From brain death to brain stem death», которая стала важным вкладом в теоретические представления о смерти мозга и смерти ствола головного мозга [36]. Часто эти понятия рассматриваются как синонимы, но это не так, о чем будет сказано далее. Великобритания и ряд стран по-прежнему придерживаются концепции «смерти ствола головного мозга». Для создания рекомендаций, основанных на доказательной базе, Национальный Институт Здоровья США (National Institutes of Health) предпринял проспективное многоцентровое исследование (Collaborative Study of Cerebral Death, девять центров, 503 пациента с

предполагаемой церебральной смертью), результаты которого были опубликованы в 1977 г. [7]. Структура новых рекомендаций (условия, критерии, подтверждающие тесты) стала стандартной схемой для следующих поколений документов. У пациента в коме должны быть выполнены все необходимые диагностические и лечебные мероприятия. Рекомендуется подтверждать отсутствие церебрального кровотока (ЦАГ 4 сосудистых бассейнов или радионуклидные методы), в случаях, когда: 1) какие-то стандартные критерии сомнительны или не могут быть проверены; 2) вводились седативные препараты; 3) необходимо ускорить процедуру. Спустя десятилетие после принятия Гарвардских критериев идея установления смерти человека по неврологическим критериям распространилась повсеместно, но по-прежнему с недоверием и настороженностью воспринималась обществом и профессионалами. Необходимо было законодательно утвердить легитимность нового вида смерти. В 1981 г. Комиссия президента США по изучению этических проблем в медицине и биомедицинских и поведенческих исследованиях (US President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research) совместно с Американской Медицинской Ассоциацией, Американской Ассоциацией Юристов, Комиссией по Унификации Законов опубликовали документ под названием «Установление смерти. Доклад о медицинских, правовых и этических вопросах при определении факта смерти» [15]. В Докладе был представлен обзор проблемы, определения основных понятий, медицинские рекомендации. Важнейшей частью документа стал Акт о единообразном определении смерти (Uniform Determination of Death Act, UDDA) – Закон, рекомендованный для принятия в юрисдикциях всех Штатов, декларировавший, что «Человек, у которого имеется или 1) необратимое прекращение циркуляторной или респираторной функции, или 2) необратимое прекращение всех функций всего мозга, включая ствол головного мозга, является умершим. Установление смерти должно быть выполнено в соответствии с принятыми медицинскими стандартами». Это определение смерти стало общепризнанным и основополагающим в концепции смерти мозга. Американская модель принята многими странами: законодательная дефиниция гарантирует законность установления смерти мозга, а соблюдение медицинских стандартов (протоколов, рекомендаций) исключает ошибки диагностики. На этом принципе основывается установление смерти мозга и в России. Схожее определение смерти из Федерального закона РФ приведено в начале статьи, медицинские детали процедуры изложены в Порядке. Для своего времени формулировка UDDA была совершенной, но две фразы из нее – «прекращение всех функций всего мозга» и «принятые медицинские стандарты» – в последующем стали причиной бесконечных дискуссий. В 80-х гг. основные усилия были направлены

на разработку медицинских стандартов. Вариант, предложенный Президентским докладом (US President's Commission Criteria, 1981), пополнил параметры диагностики [15]. Появилось требование исключить шок, затрудняющий установление диагноза, указана недопустимость позотонических реакций и судорог, в деталях описан апноэтический тест, время наблюдения (6–24 часов) и показания для ПТ. Наконец, в 1995 г. в журнале *Neurology* была опубликована статья, в которой Американская академия неврологии (American Academy of Neurology, ANN) представила обзор и основанные на принципах доказательной медицины рекомендации под названием «Практические параметры определения смерти мозга у взрослых» [37]. Эти критерии стали образцом для создания протоколов диагностики смерти мозга во всем мире, в том числе и нашего Порядка. Условия диагностики, неврологический осмотр, методика апноэтического теста почти соответствуют современным требованиям. Подчеркивается, что спинальные рефлексы, отсутствие сахарного диабета и артериальной гипотензии не противоречат диагнозу смерти мозга. В случаях лицевой травмы, предшествующих изменениях зрачка, лекарственной интоксикации, хронической ретенции CO₂ рекомендовано выполнение какого-либо подтверждающего теста – ЦАГ, ЭЭГ (30 мин непрерывной регистрации), транскраниальной доплерографии (отсутствие сигнала не может трактоваться в пользу диагноза из-за вероятности отсутствия акустического окна), радиоизотопной скинтиграфии, соматосенсорных вызванных потенциалов. Повторный неврологический осмотр проводится после 6 ч наблюдения (признается, что длительность произвольна). Последующие годы практического применения критериев ANN 1995 г. демонстрировали их надежность, что укрепило веру в правильность идеи смерти мозга. E. F. M. Wijdicks, основной автор Практических параметров 1995 г. и один из самых авторитетных экспертов в вопросах смерти мозга, с ностальгией вспоминает этот период, когда медики работали в «спокойной, сострадательной и сердечной обстановке сотрудничества... отражавшей первоначальные цели UDDA, которые вместе с рекомендациями AAN 1995 г. были призваны избавить семьи от ненужных страданий, нерациональных решений и ложных ожиданий» [50]. Хотя для всего мира этот документ стал эталоном, в США сложилась парадоксальная ситуация. Так как критерии ANN 1995 г. были рекомендательными, в стране одновременно действовало большое количество «вариаций» протоколов диагностики. Отсутствие единообразного подхода вызывало закономерный вопрос: являются ли критерии ANN 1995 г. «принятым медицинским стандартом» в США? Известной проблемой были также случаи отклонений от протоколов из-за плохой подготовки врачей. Во многом из-за этих причин все чаще стали появляться сообщения о «выходе» пациентов из смерти мозга. По прошествии почти 15 лет после публикации

Рекомендаций ANN 1995 г. Подкомитет по стандартам качества ANN считал необходимым обновить критерии диагностики смерти мозга, обозначив следующие назревшие вопросы: 1) может ли улучшиться неврологический статус у пациентов с установленной смертью мозга?; 2) какой должен быть период наблюдения?; 3) не являются ли сложные двигательные автоматизмы признаком сохранной функции мозга?; 4) какие разновидности апноэтических тестов безопасны?; 5) появились ли новые тесты, подтверждающие диагноз? Был выполнен исчерпывающий систематический обзор литературы с 1996 по 2009 г. с анализом всех случаев «исцеления» пациентов со смертью мозга. В 2010 г. Подкомитет ANN представил усовершенствованные критерии смерти мозга [51]. Концепция смерти мозга стала еще более обоснованной и понятной. Процедура диагностики состоит из четырех этапов: установление необходимых условий, проведение клинического исследования, выполнение при необходимости подтверждающих тестов, оформление документации и рассмотрение возможности органного донорства. Доклад Подкомитета ANN убедительно продемонстрировал, что за 15 лет не было ни одного случая неврологического восстановления у пациента со смертью мозга, установленной в строгом соответствии с критериями ANN 1995 г. В новом документе повысились требования к физиологическим параметрам проведения диагностики – температура ядра тела $> 36,0^{\circ}$ (вместо $> 32^{\circ}$) и систолическое АД ≥ 100 мм рт. ст. (вместо ≥ 90 мм рт. ст.). Был дополнен перечень сложных автоматизмов, которые могут наблюдаться при смерти мозга. Рассмотрен механизм так называемого автотриггирования (ventilator autocycling) – срабатывания триггера респиратора в ответ на изменения давления в дыхательном контуре, которые ложно трактуются как дыхательные попытки пациента. Техника неврологического осмотра и проведения апноэтического теста, основанного на диффузионной оксигенации, не изменились. В докладе были обсуждены новые методики выполнения апноэтического теста с применением Т-образного дыхательного контура и клапана CPAP, но отмечалось отсутствие доказательств их преимущества. Важным изменением в процедуре стала рекомендация выполнения лишь одного неврологического осмотра, если это не противоречит законодательствам штатов. Отказ от повторных осмотров аргументирован отсутствием каких-либо данных, подтверждающих необходимость определенного периода наблюдения. Новые инструментальные методы (магнитно-резонансная томография (МРТ), МРТ-ангиография (МР-А), компьютерная томография-ангиография (КТ-А), соматосенсорные вызванные потенциалы, биспектральный индекс) не были рекомендованы в качестве ПТ из-за отсутствия доказательных исследований. ПТ не могут заменить неврологический осмотр и для диагностики смерти мозга у взрослых не требуются. В соответствии с локальными прото-

колами ПТ могут использоваться для сокращения периода наблюдения или если надежность неврологического осмотра вызывает сомнения. В спорной ситуации врачи вместо ПТ могут отказаться от установления смерти мозга. Время окончания апноэтического теста является временем наступления смерти. Подкомитет признал, что доказательная база рекомендаций слабая из-за трудности и даже невозможности проведения каких-либо сравнительных исследований вопросов, связанных со смертью человека. В 2011 г. появились обновленные американские Рекомендации по установлению смерти у детей [35]. Предпринятое усовершенствование протоколов диагностики смерти мозга было направлено на исключение ошибок при установлении диагноза.

Эволюция концепции смерти мозга в 2010–2020 гг.

В последующее десятилетие концепция смерти мозга подверглась более серьезным испытаниям. Многообразие протоколов диагностики вызывало сомнения в правомочности неврологической смерти. Человек, признанный умершим в одной стране или даже штате, мог быть живым в соответствии с законодательством другой страны или штата. Еще в 2002 г. E. F. Wijdicks опубликовал обзор мировой практики диагностики смерти мозга и пришел к выводу, что идея неврологической смерти большинством стран воспринята положительно, но консенсус относительно диагностических критериев не достигнут [49]. Национальные протоколы, несмотря на стандартный неврологический подход, различались в технике проведения апноэтического теста, количестве и квалификации специалистов, времени наблюдения, требованиям и методам ПТ. После выхода усовершенствованных рекомендаций AAN 2010 г. C. N. Shappell et al. в 2013 г. обратились в своей статье к медицинским учреждениям США с настойчивым призывом привести локальные протоколы диагностики смерти мозга в соответствии с национальными рекомендациями [38]. D. M. Greer et al. в 2016 г., отмечая отчетливые положительные сдвиги, были вынуждены констатировать, что в американских клиниках «установление смерти мозга все еще значительно варьирует и не полностью соответствует современной практике» [19]. Очередные обзоры протоколов диагностики смерти мозга в странах мира вновь и вновь демонстрировали вариабельность терминологии, технических деталей процедуры [25, 48]. Обострилась также давняя дискуссия по поводу принципиального различия в понимании неврологической смерти. В США и большинстве стран мира смерть мозга подразумевает «необратимое прекращение всех функций всего мозга, включая ствол мозга» («irreversible cessation of all functions of the entire brain, including the brain stem») [15]. В российском Законе это требование сформулировано как «прекращение всех его функций» [4]. В Великобритании смерть мозга трактуется как смерть ствола головного мозга («brain stem death», «death following the

irreversible cessation of brain-stem function»); «необратимое прекращение функции ствола мозга, вызванное или внутричерепными событиями, или экстракраниальными феноменами, такими как гипоксия, приводит к этому клиническому состоянию и, как следствие, к необратимому прекращению интегративной функции ствол головного мозга, что эквивалентно смерти человека и позволяет врачу диагностировать смерть». Примечательно, что это определение сформулировано не в законодательном акте, а в медицинском документе «Кодекс практики установления и подтверждения смерти» [6]. Суды однозначно принимают этот документ и данную формулировку как медицинский стандарт установления смерти. Одна из попыток оспорить такое понимание неврологической смерти была предпринята в 2015 г., когда родители ребенка с установленной смертью ствола мозга обратились в Высокий Суд Англии и Уэльса с запросом «является ли смерть ствола мозга синонимом легальной смерти на основании клинических критериев?». Судья, ссылаясь на заключение эксперта по делу, постановил, что «смерть ствола головного мозга не равна смерти всего мозга. Есть исследования, демонстрирующие сохранность электрической активности некоторых областей мозга после установления смерти ствола головного мозга, но ключевым моментом при этом является невозможность восстановления у пациента сознания и восприятия». Комментируя решение британского суда, A. Mc. Gee и D. Gardiner подчеркивают, что в США оно бы противоречило легальной дефиниции смерти мозга [32]. Высокий Суд отклонил возражения родителей, разъяснив им, что они просто не могут принять смерть своего ребенка и одобрил прекращение органной поддержки [26]. Данный случай – один из многих в череде громких судебных дел, связанных с установлением смерти на основании неврологических критериев. Несмотря на принятие обществом в целом концепции смерти мозга, количество их продолжает расти [17]. Юридические претензии редко основываются на желании отменить концепцию смерти мозга в принципе. Подающие иски требуют, чтобы были сделаны исключения каким-то конкретным пациентам или сообществам. Иски исходят обычно от родителей, даже если пациент считается уже взрослым. Причины неприятия неврологической смерти обусловлены культурными, религиозными факторами, индивидуальным мировоззрением или могут быть связаны с утратой доверия к медицинскому персоналу. Судебные дела широко обсуждаются в прессе, вызывают дискуссию в обществе, среди специалистов и являются мощным стимулом совершенствования концепции смерти мозга. Особую остроту проблема приобрела в США. Случай Jahi McMath, который продолжает обсуждаться уже более десяти лет, следует рассмотреть подробнее. В 2013 г. в одной из клиник Калифорнии после плановой операции у 13-летней темнокожей девочки Jahi McMath произошла остановка сердечной деятельности с аноксическим повреждением головного

мозга. Три дня спустя был установлен диагноз смерти мозга, подтвержденный дополнительными тестами (радионуклидное исследование мозгового кровотока и двукратная ЭЭГ) и позже независимым экспертом. Родители были категорически против неврологической смерти по религиозным причинам. Верховный Суд Калифорнии признал Jahi McMath умершей, выдал свидетельство о смерти, но предоставил семье право опеки над телом. Jahi McMath переместили в штат Нью-Джерси, законодательство которого учитывает религиозное неприятие смерти мозга. После непродолжительного пребывания в одной из клиник McMath поместили в специально оборудованные апартаменты. В окружении любящей семьи, с хорошим уходом и непрекращающейся ИВЛ, которые обеспечивали квалифицированные медсестры, McMath прожила почти пять лет и умерла в 2018 г. из-за внутреннего кровотечения на фоне нарастающей почечно-печеночной недостаточности. Все эти годы девочка росла, выросла, у нее появились месячные. Мать продолжала отрицать диагноз смерти мозга и утверждала, что общается с Jahi. Адвокат семьи требовал признания ее живой. Случай сопровождался протестным движением и шумной медийной кампанией. На сторону семьи встали D. A. Shewmon, американский детский невролог и один из самых авторитетных противников смерти мозга, и C. Machado, кубинский невролог, известный в мире эксперт и приверженец смерти мозга. Они изучили данные исследований, выполненных в конце 2014 г. в Нью-Джерси, и увидели признаки биоэлектрической активности по ЭЭГ с реакцией на мамину речь, сохранную вариабельность сердечного ритма, интактные участки мозга по МРТ и редуцированный мозговой кровоток по МР-А. Оба специалиста пришли к выводу, что у Jahi McMath нет смерти мозга и выступили по этому поводу с декларациями [13, 14]. D. A. Shewmon осмотрел Jahi McMath в 2014 г. и согласился, что неврологическая картина соответствует смерти мозга, но при анализе многочисленных видеозаписей Jahi, представленных мамой, движения конечностей расценил как осознанные [41]. D. A. Shewmon охарактеризовал нарушение сознания у McMath как «состояние малого сознания» («minimally conscious state») [43]. C. Machado предложил новый термин – «синдром реактивной неразбудимости» («responsive unawake syndrome») [31]. D. A. Shewmon высказал предположение, что отмечавшаяся клиническая картина смерти мозга у McMath подтверждает правильность гипотезы «глобальной ишемической пенумбры» [41, 42]. Суть гипотезы, предложенной бразильским неврологом C. G. Coimbra в 1999 г., состоит в том, что среди пациентов в глубокой коме, возможно, есть подгруппа с *обратимой* глобальной ишемией всего мозга или только ствола мозга, клинические проявления которой ложно трактуются как *необратимое* повреждение, и при выполнении апноэтического теста для подтверждения диагноза смерти мозга происходит окончательная гибель мозга [12]. Эта гипотеза хоро-

шо согласуется с давним предположением о «самосбывающемся пророчестве» («self-fulfilling prophecy») смерти мозга, высказанном D. A. Shewmon в известной статье 1998 г. о «хронической смерти мозга»: у пациентов с установленным диагнозом смерти мозга лечение прекращается и именно поэтому они умирают [44]. Заключение известных экспертов стали сенсацией не только для общества, но и для врачей, ученых, биоэтиков и юристов. В апреле 2018 г. в Бостоне прошла конференция, приуроченная 50-летию Гарвардских критериев смерти мозга, и одно из заседаний было посвящено спорному случаю Jahi McMath [11]. A. Lewis, нейроинтенсивист и биоэтик из Нью-Йоркского университета, комментируя случай McMath и позицию D. A. Shewmon и C. Machado, приводит свои контраргументы [27–29]. Длительный период между прекращением функции головного мозга и наступлением биологической смерти McMath, говорит A. Lewis, еще раз подтвердил, что тело человека со смертью мозга при соответствующей соматической поддержке может достаточно длительно функционировать. Этот факт не опровергает основной постулат концепции смерти мозга: смерть мозга необратима. За 50-летнюю практику диагностики смерти мозга не было ни одного достоверного случая восстановления функции головного мозга. Анализ всех сообщений о «чудесном» выходе из состояния смерти мозга всегда выявляет те или иные нарушения протокола диагностики [51]. Главный довод A. Lewis – после заявлений о признаках сознания у McMath повторный полноценный неврологический осмотр ее не проводился из-за противодействия матери. Очевидно, что по видеозаписям, результатам ЭЭГ и МРТ без неврологического осмотра подтвердить или отвергнуть диагноз смерти мозга невозможно. Но нельзя отрицать факт, что нейроэндокринная функция мозга у McMath, хотя бы частично, была сохранена. Как это можно соотносить с «необратимым прекращением всех функций всего мозга» при смерти мозга? Случай показал необходимость урегулирования ряда спорных вопросов, которые могут возникать при установлении диагноза смерти мозга. Многие другие факторы также подтверждали актуальность пересмотра порядка установления смерти мозга. Все более широко применяемые в практике экстракорпоральные методы оксигенации (ЭКМО) и управляемая гипотермия (поддержание целевой температуры) изменили клинические условия диагностики неврологической смерти. Активно обсуждалась возможность замены традиционной ЦАГ, «золотого стандарта» подтверждения диагноза, альтернативными методами КТ-А и МР-А.

Международный проект смерти мозга (The World Brain Death Project)

В 2012 г. в Монреале по инициативе канадской стороны и Всемирной Организации Здравоохранения состоялся международный форум с участи-

ем представителей различных профессиональных медицинских обществ, экспертов в области смерти мозга. Встреча запустила масштабное исследование с целью достижения в мировом медицинском сообществе единообразного представления о смерти на основании неврологических критериев и разработки международных рекомендаций по установлению смерти мозга [39]. В последующем эта инициатива получила название Международный Проект Смерти Мозга (The World Brain Death Project, WBDP). Проект WBDP был призван также дать ответы на накопившиеся вопросы и предложить рекомендации по предупреждению и разрешению споров и конфликтов при установлении диагноза. Улучшение диагностики смерти мозга и достижение согласия сторон в значительной степени укрепили бы доверие к концепции неврологической смерти. В работе Проекта WBDP участвовали российские неврологи М. А. Пирадов и Е. В. Гнедовская. В 2020 г. был опубликован итоговый согласительный документ WBDP, предлагающий обязательных минимум клинических стандартов для установления смерти мозга/смерти на основании неврологических критериев [20]. Рекомендации сопровождаются объемным справочным материалом (более 300 страниц текста, 17 разделов), в котором подробно обсуждаются все аспекты установления «смерти на основании неврологических критериев». Проект WBDP рекомендует отказаться от терминов «смерть мозга» и «смерть ствола головного мозга», заменив их именно таким термином: «смерть на основании неврологических критериев». Принимая во внимание сложность быстрого преобразования юридических актов, предлагается использовать двойную терминологию: «смерть мозга/смерть на основании неврологических критериев» (Brain Death/Death by Neurologic Criteria, далее BD/DNC). BD/DNC – это «полная и постоянная (permanent) утрата функции мозга, которая проявляется ареактивной комой с утратой сознания, стволовых рефлексов и способности дышать самостоятельно. Это состояние может быть результатом полного прекращения мозгового кровообращения, грубым повреждением головного мозга или сочетанием этих факторов». Как видно, в новом определении не используется фраза «прекращение всех функций всего мозга». Напротив, уточняется, что «сохранность (persistence) нейрональной или нейроэндокринной активности на клеточном уровне не препятствует диагностике». То есть функционирование нейронов супраоптического ядра гипоталамуса и задней доли гипофиза (синтез и секреция вазопрессина) и, значит, отсутствие несахарного диабета, не противоречат диагнозу. Термин «постоянство», «перманентность» означает, что «утрата функции не может быть восстановлена какими-либо вмешательствами».

Документ учитывает разнообразие требований национальных законодательств. Рекомендации WBDP не указывают специальность, стаж, количество специалистов, устанавливающих диагноз.

Рекомендуется, чтобы врач, осуществляющий процедуру, имел лицензию для осуществления врачебной практики, был обучен проведению диагностики BD/DNC и обладал опытом лечения пациентов с повреждением головного мозга. Запрет на участие в установлении диагноза BD/DNC специалистов, имеющих отношение к трансплантации органов, должен быть оформлен юридически. Условия диагностики описаны гораздо подробнее, чем в нашем «Порядке». Анамнез, этиология повреждения головного мозга, клиника и данные нейровизуализации должны подтверждать необратимость грубого повреждения головного мозга. Нейровизуализация, демонстрирующая признаки внутричерепной гипертензии (выраженный отек мозгового вещества и дислокация), является обязательным условием. Если проводился мониторинг внутричерепного давления, то его значения должны превышать среднее артериальное давление (АДср.), что подтверждает отсутствие церебральной перфузии. Необходимо обеспечить нормотермию (температура ядра пациента $\geq 36^\circ\text{C}$), нормотензию (АДсист. ≥ 100 мм рт. ст., АДср. ≥ 60 мм рт. ст.). Для всех видов интоксикации период наблюдения составляет 5 T1/2 препарата/вещества и удлиняется при органной дисфункции и/или предшествующем поддержании целевой температуры. При подозрении на отравление проводится токсикологический скрининг. Если есть возможность, измеряется уровень препаратов в крови (должен быть $\leq$ терапевтического). Во многих современных национальных протоколах указываются конкретные пороговые значения некоторых препаратов (например, midazolam $< 10\mu\text{g/L}$, thiopentone $< 5\text{ mg/L}$), но они могут различаться. Если вводили миорелаксанты, рекомендуется использовать TOF-стимулятор (train-of-four). При интоксикации алкоголем, уровень этанола в крови должен быть менее 80 мг/дЛ (0,8‰). Прежде чем приступить к диагностике BD/DNC, необходимо исключить выраженные метаболические, кислотно-основные и эндокринные расстройства. Конкретные пороговые значения лабораторных показателей в Рекомендациях WBDP не указываются, хотя в ряде национальных рекомендаций их можно найти. Оптимальные значения должны быть близки к референтным. В «Порядке» и Рекомендациях WBDP различается подход к периоду наблюдения. В «Порядке» он начинается с момента завершения теста апноэтической оксигенации, длится от 6 до 72 часов с неврологическими осмотрами каждые 6 часов. Документ WBDP рекомендует наблюдать пациента до начала процедуры диагностики – при аноксическом повреждении головного мозга не менее 24 часов, при других видах повреждений длительность устанавливается индивидуально, главное – исключить обратимость состояния. Стандартным минимумом установления диагноза BD/DNC у взрослых является однократный клинический осмотр, заканчивающийся апноэтическим тестом. Время окончания теста является временем

подтверждения диагноза и установления смерти человека (если не требуется выполнение ПТ). Неврологические клинические критерии Порядка почти соответствуют Рекомендациям WBDP, но отличия все же есть. Документ WBDP описывает осмотр более подробно, технические детали некоторых пунктов различаются. Кома определяется как «отсутствие признаков пробуждения (arousal) и сознания (awareness) на максимальную внешнюю стимуляцию (включая болевую, световую, звуковую и тактильную стимуляцию)». В «Порядке» кома – «полное и устойчивое отсутствие сознания», требуется атония всех мышц с оговоркой, что спинальные автоматизмы не являются признаком отсутствия атонии мышц. В «Порядке» болевые раздражители наносятся в области тригеминальных точек (чтобы не провоцировать спинальные автоматизмы), а по Рекомендациям WBDP боль нужно наносить также и ниже уровня большого затылочного отверстия (выемка грудины, проксимальные и дистальные отделы конечностей) – при этом стимулы не должны вызывать никаких движений в лицевой мускулатуре. Стволовые рефлексы проверяются в обоих протоколах аналогично, есть незначительные различия в выполнении калорической пробы для проверки окуловестибулярных рефлексов. Важно, что Рекомендации WBDP считают окуловестибулярные рефлексы более значимыми в оценке функции ствола головного мозга, чем окулоцефалических, и если окулоцефалические проверить нельзя (при переломе в шейном отделе позвоночника), то достаточно подтвердить отсутствие окуловестибулярных рефлексов. Наш «Порядок» в такой ситуации требует выполнить ПТ (ЭЭГ и ЦАГ). Разъединительный (апноэтический) тест является обязательной частью почти всех национальных протоколов, но техника его выполнения значительно разнится [25]. В нашем «Порядке» процедура теста апноэтической оксигенации почти соответствует Рекомендациям WBDP. Документ WBDP более подробный и требовательный к физиологическим параметрам (АДсист. ≥ 100 мм рт. ст. или АДср. ≥ 60 мм рт. ст., $t^{\circ} \geq 36^{\circ}\text{C}$). Целевые показатели теста аналогичны, но в Документе WBDP добавляется еще один параметр – $\text{pH} < 7,30$. Кроме традиционного способа поддержания оксигенации во время апноэ с помощью инсуффляции увлажненного O_2 через трахеальную канюлю, Документ WBDP рекомендует еще два метода – доставка 100% O_2 с помощью аппаратного режима СРАР или через реанимационный мешок Амбу с клапаном РЕЕР. Большое внимание в Рекомендациях WBDP уделено спинальным автоматизмам. В Приложении 4 представлен обзор литературы, описание различных рефлексов и автоматизмов, патофизиологические представления. Спинальные автоматизмы – довольно частый феномен при смерти мозга (13–75% по данным упомянутого обзора), который может вызывать диагностические трудности даже у опытных врачей.

Диагноз BD/DNC основывается прежде всего на клинических данных, но в некоторых ситуациях требуются ПТ. Международная практика ПТ значительно варьирует и Рекомендации WBDP это учитывают. В Рекомендациях AAN 2010 г. отношение к ПТ было подчеркнуто сдержанным, но Рекомендации WBDP наделяют ПТ широкими полномочиями. Главными показаниями для выполнения ПТ являются требования местного законодательства или необходимость разрешить сомнения при наличии каких-либо затруднений, а именно: 1) невозможность завершить все пункты минимума клинического исследования; 2) затрудняющие осмотр состояния; которые не могут быть разрешены или устранены, 3) неопределенность интерпретации спинальных автоматизмов. Наш «Порядок», как указывалось выше, у взрослых пациентов требует выполнение ПТ только в случаях невозможности оценить все стволовые рефлексы. В современных протоколах ПТ выполняются после максимально полного неврологического осмотра и апноэтического теста. По Рекомендациям WBDP, кроме общепринятого требования ПТ при неполном неврологическом осмотре, выполнение ПТ позволяет проводить диагностику BD/DNC при невозможности корректировать грубые метаболические расстройства, при интоксикации неизвестным препаратом или неизвестном периоде элиминации, при невозможности провести или завершить апноэтический тест. По нашему «Порядку» в таких ситуациях мы вынуждены отказаться от процедуры диагностики. Среди ПТ приоритетными являются методы исследования мозгового кровотока: 1) цифровая субтракционная ангиография – самый достоверный метод, используемый и у нас; 2) радионуклидные исследования (различные методики с введением короткоживущих изотопов в кровеносное русло и последующим сканированием головы) – малодоступны в РФ и не входят в «Порядок»; 3) транскраниальная доплерография – не входит в наш «Порядок», но этот доступный и информативный метод нейромониторинга позволяет заподозрить смерть мозга. Рекомендации WBDP предлагают, чтобы электрофизиологические тесты с использованием ЭЭГ у взрослых в качестве ПТ рутинно не применялись. Они могут выполняться: 1) по требованию местного законодательства, 2) при сниженном краниоваскулярном сопротивлении (открытый перелом черепа, краниотомия, младенцы с родничками и незаращенными швами), когда трактовка исследований мозгового кровотока затруднена. Возможности ЭЭГ оценивать функции ствола мозга ограничены, поэтому рекомендуется сочетание с соматосенсорными вызванными потенциалами и стволовыми слуховыми вызванными потенциалами. Проект WBDP оценил перспективы внедрения в практику новых подтверждающих тестов. Традиционная ЦАГ четырех сосудистых бассейнов по-прежнему остается референтным стандартом ПТ для начальной проверки новых методов и технологий. Несмотря на много-

численные исследования, Рекомендации WBDP считают применение КТ-А и МРТ в качестве ПТ при диагностике смерти мозга преждевременным. По мнению экспертов WBDP еще нет убедительных данных о чувствительности и специфичности КТ-А и МРТ для подтверждения остановки церебрального кровообращения. Уже после публикации Рекомендаций WBDP метод КТ-А был включен в ряд национальных протоколов диагностики смерти мозга/смерти на основании неврологических критериев – в Великобритании [46], Германии [24], Польше [9]. Британские авторы рассматривают КТ-А как метод выбора: в большинстве клиник отсутствуют специализированная неврологическая помощь и нейрорентгенологи, и наиболее доступным дополнительным методом является именно КТ-А. Методы КТ-А при самой различной патологии отработаны и протоколированы. Критерии 4 точек для оценки внутричерепного кровотока (методика описана Е. Frampras и коллегами в 2008 г.) демонстрируют 100% специфичность и 85% чувствительность при подтверждении неврологической смерти [16]. Сторонники КТ-А убеждены, что в следующей редакции международных рекомендаций этот метод будет включен в перечень ПТ [9].

Особого внимания заслуживает раздел Документа WBDP, в котором рассматриваются особенности диагностики смерти мозга/смерти на основании неврологических критериев в специальных клинических ситуациях, которые в «Порядке» не упоминаются. Методы ЭКМО применяются в интенсивной терапии все чаще и риск осложнений, которые могут привести к повреждению мозга с развитием смерти мозга у этой категории пациентов очень высокий. Для установления диагноза неврологический осмотр проводится по обычной схеме. Выполнение апноэтического теста при проведении ЭКМО представляет главную проблему при диагностике смерти мозга. Цель апноэтического теста у такого пациента стандартная – достижение напряжения $p\text{CO}_2 \geq 60$ мм рт. ст. или увеличение $p\text{CO}_2 > 20$ мм рт. ст. при исходной гиперкапнии и $p\text{H} < 7,30$. Опуская технические детали, отметим ключевые моменты проведения теста. Перед проведением теста обеспечивается преоксигенация 100% O_2 газовой смесью через респиратор и через мембрану оксигенатора на протяжении 10 мин. При выполнении апноэтического теста скорость газотока через оксигенатор насколько возможно уменьшают, чтобы замедлить вымывание CO_2 из артериальной крови, экстракорпоральный кровоток должен поддерживаться на скорости, обеспечивающей АДср. > 60 мм рт. ст. у взрослых, диффузионная оксигенация обеспечивается каким-либо из описанных выше трех способов, но при остром легочном повреждении – только 100% O_2 газоток оксигенатора. Контроль газового состава крови осуществляется одновременно в линии после оксигенатора и из дистальной артерии (a.radialis правой верхней конечности). При невозможности обеспе-

чить должную оксигенацию и гемодинамику апноэтический тест прекращается или не проводится и рассматривается возможность выполнения ПТ. Ситуация, когда циркуляторная поддержка с помощью аппарата ЭКМО является единственным средством предотвращения остановки кровообращения, представляет непростую этическую проблему. У таких пациентов нередко имеется грубое аноксическое повреждение мозга, и установление смерти человека на основании смерти мозга является легитимным основанием для прекращения экстракорпоральной циркуляторной поддержки.

В случаях, когда пациентам проводилась *лечебная гипотермия*, Рекомендации WBDP предлагают следующий алгоритм диагностики смерти мозга. После согревания пациента ($\geq 36^\circ\text{C}$) выполняют нейровизуализацию. Если по КТ/МРТ имеется выраженный отек головного мозга, сдавление ствола головного мозга и соответствующая неврологическая картина, пациент наблюдается еще 24 часа. Если вводились препараты, угнетающие ЦНС, необходимо: 1) выждать 5 $\text{T}_{1/2}$ препарата с самым длительным $\text{T}_{1/2}$ или 2) определить уровень препаратов в крови ($\leq$ терапевтической концентрации), далее приступают к клиническому осмотру с апноэтическим тестом. Возможен также третий вариант действий – после 24 часов наблюдения сразу же выполняют клинический осмотр и апноэтический тест с последующим ПТ, исследующим интракарниальный кровоток.

Нередко у пациентов с клиникой смерти мозга имеется изолированное *субтенториальное (инфратенториальное) поражение головного мозга*. При первичном повреждении ствола головного мозга неврологическая симптоматика может полностью соответствовать смерти мозга (ареактивная кома, отсутствие стволовых рефлексов, апноэ), но супратенториальный кровоток в том или ином сосудистом бассейне какое-то время может сохраняться, что исключает диагноз. В небольшой серии наблюдений из 4 пациентов с первичным повреждением задней черепной ямки супратенториальный кровоток присутствовал от 2 часов до 6 суток (применялись различные методы исследования церебрального кровотока – транскраниальная доплерография, КТ-А, радиоизотопные) [47]. Оптимальный период наблюдения для подобных пациентов не установлен [23]. Рекомендации WBDP предлагают при изолированном повреждении ствола головного мозга или сосудистой катастрофе в заднем сосудистом бассейне устанавливать диагноз BD/DNC лишь после выполнения ПТ, доказывающих отсутствие кровотока как суб-, так супратенториально. Примечательно замечание Рекомендаций WBDP, что это предложение касается лишь стран, где принята концепция «смерти всего мозга». Следовательно, например, в Великобритании у пациента с установленной «смертью ствола головного мозга» может сохраняться супратенториальный кровоток, и это не будет препятствовать установлению диагноза. В упомянутых выше

британских рекомендациях [46], субтенториальное повреждение не является показанием для выполнения ПТ. В Порядке особенности пациентов с таким повреждением не обсуждаются, но нужно быть предельно осторожными в клинической трактовке у них глубокой комы. Не следует спешить с процедурой диагностики, информативна транскраниальная доплерография, особенно если исследование выполняется повторно и есть соответствующая динамика. В сомнительных случаях для безопасности пациента лучше выполнить ПТ (ЭЭГ или ЦАГ).

Нужно знать о возможных ошибках при проведении диагностики смерти мозга у нейрохирургических пациентов, которым была выполнена *декомпрессивная краниотомия*. В 2021 г. в Великобритании произошел случай с пациентом Lewis Roberts, вызвавший очередной скандал, связанный с констатацией неврологической смерти. У 18-летнего пациента в коме, которому была выполнена двусторонняя декомпрессивная краниотомия по поводу тяжелой ЧМТ, после установления смерти на основании клинических неврологических критериев появилось самостоятельное дыхание и восстановилось сознание. Ситуация усугублялась тем, что выход из комы заметили родственники пациента после того, как получили свидетельство о его смерти и дали согласие на эксплантацию органов [8]. Случай был тщательно изучен экспертами и результаты анализа опубликованы в специальном бюллетене Общества Интенсивной Терапии (The Faculty of Intensive Care Medicine) [18]. Инцидент, как комментируют эксперты, был связан с тем, что intensivists (в Великобритании обычно они устанавливают диагноз) редко сталкиваются с подобными пациентами – случаи установления смерти на основании неврологических критериев после декомпрессивной бифронтальной краниотомии составляют всего 0,3–0,6% всех диагностик. Эксперты включили пациентов после декомпрессивной краниотомии в категорию «требующих особого внимания» («Red Flags»). В эту категорию, отмеченную «красными флажками», входят также пациенты в коме, у которых длительность стволовой арефлексии < 6 часов, а при аноксическом повреждении < 24 часов, с любыми нервно-мышечными нарушениями, с объемными процессами, получавшими стероиды, после гипотермии (по достижении нормотермии необходим период наблюдения 24 часа), с длительной инфузией фентанила и с первичным поражением ствола. При декомпрессивной краниотомии эксперты рекомендовали отложить тестирование или выполнить дополнительные тесты, подтверждающие отсутствие церебрального кровотока (КТ-А или альтернативные методы – ЦАГ 4 сосудов, транскраниальная доплерография, МРТ-А, ПЭТ), продолжить мониторинг внутричерепного давления, если он проводился (значения ВЧД > АДср. будут подтверждать отсутствие церебрального кровотока). Эти рекомендации дополнили пакет документов, регламентирующих установление смер-

ти с использованием неврологических критериев. Случай Lewis Roberts – еще один показательный пример того, как экстраординарная клиническая ситуация побуждает пересматривать протоколы установления диагноза смерти мозга и вносить необходимые изменения. Эти данные появились после завершения Проекта WBDP и в его итоговом документе отсутствуют рекомендации, касающиеся декомпрессивной краниотомии. Постоянный «мониторинг» сообщений об ошибках, необычных ситуациях и других событиях, имеющих отношение к диагностике смерти мозга, очень важен. Информированность гарантирует надежность и правильность установления диагноза. Возвращаясь к случаю Jahi McMath, который был изложен выше, нужно сказать, что его уникальность состоит в том, что он не только продемонстрировал комплекс проблем, связанных с установлением неврологической смерти, но и обозначил возможные пути их решения. Этот опыт был учтен рабочей группой Проекта WBDP и нашел отражение в международных Рекомендациях. Значительная часть этих рекомендаций для нас неактуальна, т. к. с подобными препятствиями мы пока не сталкиваемся. Развитие гражданского общества и совершенствование правовой системы продолжается и в будущем нам придется искать ответы на новые вызовы. В Приложении 11 Рекомендаций изложены основные принципы соматической поддержки (somatic support) пациентов с BD/DNC. Ведение пациентов с установленной BD/DNC требуется в следующих ситуациях: 1) умерший рассматривается как органодonor; 2) умершая женщина беременна и принято решение о сохранении и рождении плода; 3) семья умершего требует продолжения соматической поддержки по религиозным, моральным или другим соображениям и медицинское учреждение соглашается с их требованиями. У нас в стране соматическая поддержка умершего со смертью мозга проводится лишь с медицинскими целями (кондиционирование донора, теоретически – для сохранения плода). По «Порядку» Консилиум не обязан извещать родственников пациента, что смерть их близкого установлена на основании констатации смерти мозга. Общаясь с родственниками, медицинские работники обычно не инициируют обсуждение возможного изъятия органов. В российском законодательстве закреплена презумпция согласия на донорство [1]. Если пациент при жизни никак не выражал свое несогласие относительно посмертного донорства своих органов, значит, он согласен быть донором. Во многих странах эти вопросы решаются по-другому: родственники полностью информированы и не всегда согласны с позицией медиков. Рекомендации и предложения по предупреждению или разрешению возможных конфликтов в таких случаях представлены в Рекомендациях WBDP и Приложении 12. Родственники могут возражать против проведения диагностики смерти мозга или требовать продолжения соматической поддержки по разным причинам – надеясь на неврологическое улучшение, отрицая смерть на

основании неврологических критериев, по религиозным причинам, ожидая приезда других членов семьи и т. д. Медицинские работники должны быть обучены общению с родственниками. Членам семьи нужна мультидисциплинарная поддержка с участием медсестер, социальных работников, специалистов паллиативной помощи, служителей культа и т. д. Рекомендуется известить родственников о предстоящей процедуре диагностики, пригласить присутствовать при ее проведении. Документ WBDP не рекомендует получать согласия на проведение клинического осмотра, проведение апноэтического теста и ПТ, так как это сугубо медицинские вопросы. Если диагноз был установлен одним специалистом, предлагается обеспечить второе мнение. Необходим локальный протокол, разработанный совместно администрацией и этическим комитетом на случай неприятия семьей пациента предстоящей процедуры. На протяжении ограниченного периода времени умершему пациенту с BD/DNC может проводиться соматическая поддержка, но без эскалации ее и проведения сердечно-легочной реанимации. Протокол предлагает прекратить соматическую поддержку в случае необходимости освободить койку для реанимационного пациента. В отдельном разделе Рекомендаций WBDP и Приложении 13 обсуждается необходимость принятия различных юридических актов для обеспечения законности установления BD/DNC.

Эволюция концепции смерти мозга после 2020 г.

Вскоре после публикации материалов Проекта WBDP в 2020 г. в мире начался процесс обновления национальных рекомендаций. В 2023 г. появились сначала канадские рекомендации [40], а затем американские [21]. В обоих документах используется новая терминология, рекомендации едины для взрослых и детей (с указанием особенностей у детей). Канадский пакет документов по структуре подобен международному – в специальном номере *Canadian Journal of Anesthesia* рекомендации были опубликованы вместе с серией статей. В статьях освещаются главные проблемные вопросы установления смерти. Нужно признать лидерство канадских экспертов в предпринятой ревизии концепции смерти мозга – они были инициаторами международного проекта, а в своих национальных рекомендациях 2023 г. выступили с новыми новаторскими предложениями [17, 22, 40]. В документе впервые сформулирована общая для циркуляторной и неврологической смерти дефиниция: «Смерть определяется как перманентное прекращение функции мозга (то есть функция мозга утрачивается, не восстановится спонтанно и не будет восстановлена с помощью вмешательства) и характеризуется как полное отсутствие любой формы сознания (бодрствование и понимание), отсутствие стволовых рефлексов, включая способность дышать самостоятельно. Это может быть результатом прекращения кровообращения в мозге после остановки сердца

и/или грубого повреждения мозга. Остаточная активность клеток мозга, которая не ассоциирована с присутствием сознания или функцией ствола мозга, не препятствует установлению смерти (например, высвобождение задней долей гипофиза антидиуретического гормона, температурный контроль или нейрональная активность на клеточном уровне). Смерть не может быть установлена, если сохраняется какой-либо уровень сознания и/или остаточной функции ствола головного мозга, независимо от степени угнетения» [40]. Возможно, это простое решение прекратит бесконечные споры вокруг момента определения смерти. Мы останавливаем безуспешную сердечно-легочную реанимацию, когда по принятым представлениям мозг уже погиб (30 мин); если подтверждается смерть мозга, прекращается соматическая поддержка. В обоих случаях ключевым моментом является гибель мозга. Прошло мало времени, чтобы оценить значение такой трактовки и увидеть реакцию мирового сообщества. В канадском документе много и других новшеств. Например, предлагается не оценивать окулоцефалические рефлексы, исключить (!) ЦАГ 4 сосудистых бассейнов из перечня ПТ, заменив ее КТ-А. Ситуация с американскими обновленными рекомендациями неоднозначна. Они были разработаны несколькими профессиональными объединениями – Американской Академией Неврологии (American Academy of Neurology, ANN), Американской Академией Педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP), Обществом Детской Неврологии (Child Neurology Society, CNS), и Обществом Медицины Критических Состояний (Society of Critical Care Medicine, SCCM). Многие положения документа повторяют Рекомендации WBDP, но нового определения смерти мозга без фразы «всех функций всего мозга» нет. В США, как мы помним, дефиниция смерти является прерогативой закона. Перед разработчиками стояла сложная задача «примирить» новые рекомендации, отражающие современные реалии, с действующим определением смерти, утвержденным Актом UDCA 1981 г. Разъясняется, что «в этом документе «все функции всего мозга» интерпретируются как перманентная утрата функции мозга как целого, включая ствол мозга, которая приводит к 1) коме; 2) отсутствию стволовых рефлексов; 3) апноэ, несмотря на адекватные стимулы» [21]. В Рекомендациях ANN/AAP/CNS/SCCM 2023 г. было вновь заявлено, что «нейроэндокринная функция может сохраняться у пациентов с катастрофическим перманентным повреждением мозга у которых имеются критерии BD/DNC». Несмотря на то, что это положение появилось впервые в рекомендациях AAN 1995 г., критика его в последние годы стала особенно яростной. «Гипоталамус является частью мозга; сохранность некоторых функций мозга не отвечает условию отсутствия всех мозговых функций», говорят оппоненты. Если не изменится Акт UDCA или рекомендации AAN, то «по закону живые люди будут по-прежнему объяв-

ляться умершими не из-за ошибки, а по решению» [34]. И для сторонников, и для противников концепции смерти мозга стала очевидной необходимость ревизии Акта UDDA. В 2021 г. Комиссия по унификации законодательства (Uniform Law Commission, ULC) учредила Редакционный комитет по пересмотру UDDA, в который вошли представители 41 медицинских, трансплантационных, юридических организаций [30]. Эксперты должны были решить нескольких проблемных вопросов. Если положение об «отсутствии всех функций всего мозга» касается нейроэндокринной функции, то как это согласуется с тем, что она не оценивается? Что означает формулировка «принятые медицинские стандарты»? Нужно ли заменить термин «irreversible» («необратимый») термином «permanent» («постоянный»)? Необходимо ли получать согласие перед диагностикой смерти мозга/смерти на основании неврологических критериев? Как должно разрешаться религиозное/моральное неприятие неврологической смерти? Хотя 34 из 41 (83%) организации поддержали пересмотр UDDA, единство мнений не было достигнуто. Юридические организации и медицинские с религиозной аффилиацией требовали сохранить фразу «всех функций всего мозга, включая ствол мозга» или вовсе отказаться от понятия смерти мозга, признать обязательным согласие близких на проведение процедуры диагностики и в случае отказа обеспечить необходимые мероприятия (размещение, соматическая поддержка). Большинство медицинских и трансплантационных организаций, напротив, придерживались функционального подхода, предлагая убрать из определения эту спорную фразу и отрицая необходимость согласия на диагностику и продолжение соответствующих мероприятий в случае отказа. В сентябре 2023 г. ввиду невозможности достичь консенсуса ULC и Редакционный комитет приняли решение приостановить работу по пересмотру UDDA. А. Lewis, которая участвовала в работе комитета, уверена, что это всего лишь пауза и ревизия UDDA неизбежна. Она видит два возможных пути выхода из кризиса: 1) каждый штат вносит свои законодательные изменения, или 2) вопрос решается на федеральном уровне Конгрессом, Департаментом здравоохранения, гуманитарными службами с более широким привлечением медицинских организаций, включая Американскую Медицинскую Ассоциацию [30]. Журнал *Neurology* предоставил возможность экспертам опубликовать свое мнение, и цикл статей (The UDDA Revision Series) стал еще одним важным вкладом в дальнейшее развитие концепции смерти мозга [45]. Интересно, что Е. F. Wijdicks, не раз упоминавшийся эксперт, негативно оценил предпринятую попытку пересмотра UDDA и назвал ее провал «успехом» [50]. По мнению Е. F. Wijdicks, Акт UDDA 1981 г. с «достаточно точными и прагматичными» формулировками «чрезвычайно важен для американских граждан, пациентов и семей, и тех профессионалов, которые

заботятся о них». Впрочем, говорит Е. F. Wijdicks, пересмотр UDDA был бы полезен, если бы утвердил смерть ствола головного мозга. «Если подумать логически, полушария головного мозга подчинены стволу мозга, следовательно, если ствол головного мозга не функционирует, значит, и оставшийся мозг не функционирует». Увы, замечает Е. F. Wijdicks, значительная часть медицинского сообщества против британского подхода. В самой Великобритании рекомендации в настоящее время тоже обновляются. В качестве основного документа пока действует «Кодекс Практики установления и подтверждения смерти» 2008 г. [6]. В приложениях к нему, которые появлялись в 2021–2023 гг. (новая форма протокола, рекомендации по диагностике на ЭКМО, после декомпрессивной краниотомии, по применению КТ-А) уже использовался новый термин «Диагноз смерти на основании неврологических критериев» («Diagnosis of Death using Neurological Criteria»). В ноябре 2024 г. на сайте Академии Медицинских Королевских Колледжей (Academy of Medical Royal Colleges) появился обновленный Кодекс Практики установления и подтверждения смерти, который вступит в действие в 2025 г. [52]. Как заявляют авторы, «Кодекс включает ряд важных обновлений, основанных на растущем глобальном медицинском консенсусе, технологических разработках и уроках, извлеченных из отдельных клинических случаев». Многие параметры Кодекса приведены в соответствии с Рекомендациями WBDP, но принцип смерти ствола головного мозга остается неизменным: «перманентное прекращение функции ствола головного мозга вследствие или остановки сердечной деятельности и дыхания, или грубого повреждения головного мозга, которое ведет к перманентной утрате сознания и дыхания, а следовательно, клиническому состоянию смерти. Таким образом, диагноз перманентного прекращения функции ствола мозга означает, что человек умер и позволяет компетентному лицу подтвердить смерть человека».

Заключение

Эволюция учения о смерти мозга обусловлена многими факторами. Медицинский прогресс и новые методы лечения вмешиваются в естественный процесс умирания, что изменяет условия диагностики смерти мозга. Совершенствование инструментальных методов расширяет арсенал и диагностические возможности подтверждающих тестов. Необычные клинические случаи, ошибочные диагнозы, судебные иски и внимание общества к проблеме являются мощными стимулами, заставляющими еще и еще раз пересматривать теоретические представления о смерти мозга и практические протоколы установления диагноза. Международный Проект WBDP предложил консенсусное представление о смерти мозга, новую терминологию и стандартный минимум критериев установления этого диагноза. В ряде стран уже разработаны и вне-

дряются новые рекомендации, основанные на положениях международного документа. Этот процесс сопровождается многочисленными публикациями, дискуссиями, ревизией базовых понятий. Данный обзор – попытка информировать отечественного читателя о происходящих важных изменениях в концепции смерти мозга и пробудить интерес к этому вопросу. У нас в стране имеется вся необходимая правовая база для установления диагноза смерти мозга. На сегодняшний день констатация

смерти мозга – это единственный законный способ для нас выключить респиратор у пациента в запретной коме, прекратить бессмысленную трату сил и средств, страдания и неоправданные ожидания родственников. Наш «Порядок» диагностики надежен, един и обязателен для исполнения, но он нуждается в обновлении, уточнении, дополнении. Изучение мирового опыта необходимо для углубления наших знаний, совершенствования диагностики и исключения трагических ошибок.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of Interests. The author states that he has no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ, проект № 23-18-00400 «Смерть, умирание и донорство: междисциплинарное исследование влияния социальных факторов на уход из жизни и развитие трансплантационной помощи».

Funding. The study was supported by grant RSE, project No 23-18-00400 «Death, dying and donation: an interdisciplinary study of the impact of social factors on the end of life and the development of transplant care».

Признательность. Автор благодарен главному редактору академику Юрию Сергеевичу Полушину за его любезный пересмотр рукописи и бесценные комментарии и предложения.

Acknowledgements. The author thanks the editor-in-chief, Academician Yuriy S. Polushin for his kind revision of the manuscript and invaluable comments and suggestions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон РФ от 22.12.1992 г. №4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (с изменениями и дополнениями ФЗ от 01.05.2022 №129-ФЗ), ст. 8. URL: <https://base.garant.ru/136366/> (дата обращения: 15.11.2024).
2. Постановление Правительства РФ от 20 сентября 2012 г. N 950 «Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека». URL: <https://base.garant.ru/70231774/> (дата обращения: 15.11.2024).
3. Приказ МЗ РФ от 25.12.2014 № 908н «О порядке установления диагноза смерти мозга человека» (зарегистрирован в Минюсте РФ 12.05.15 № 37230, вступил в силу с 01.01.2016). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70921232/> (дата обращения: 15.11.2024).
4. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», глава 8, ст. 66. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g> (дата обращения: 15.11.2024).
5. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death // JAMA. – 1968. – Vol. 205, № 6. – P. 337–340. <https://doi.org/10.1001/jama.1968.03140320031009>.
6. A Code of Practice for the Diagnosis and Confirmation of Death. Academy of Medical Royal Colleges, 2008. URL: www.aomrc.org.uk (дата обращения 08.12.24.).
7. An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. A collaborative study // JAMA. – 1977. – Vol. 237, № 10. – P. 982–986. <https://doi.org/10.1001/jama.1977.03270370054022>.
8. BBC News: 'Miracle' teen recovering after Leek van crash. 25.04.2022. URL: <https://www.bbc.co.uk/news/uk-england-stoke-staffordshire-61220154> (дата обращения: 08.12.24.).
9. Bohatyrewicz R., Pastuszka J., Walas W. et al. Implementation of Computed Tomography Angiography (CTA) and Computed Tomography Perfusion (CTP) in Polish Guidelines for Determination of Cerebral Circulatory Arrest (CCA) during Brain Death/Death by Neurological Criteria (BD/DNC) Diagnosis Procedure // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10, № 18. – P. 4237–4251. <https://doi.org/10.3390/jcm10184237>.
10. Brain Death. Wijdicks, Eelco F.M. 2nd ed. Oxford University Press. 2011.
11. Brain Death and the Controversial Case of Jahi McMath <https://www.youtube.com/watch?v=tHD0OUUfiR0> (доступ 10.10.24).
12. Coimbra C. G. Implications of ischemic penumbra for the diagnosis of brain death // Braz J Med Biol Res. – 1999. – Vol. 32, № 12. – P. 1479–1487. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1999001200005>.

REFERENCES

1. Law of the RF of 22.12.1992. No. 4180-I «On organ transplantation and (or) human tissue» (with changes and additions of FZ of 01.05.2022 129-FZ), art. 8. URL: <https://base.garant.ru/136366/> (accessed: 15.11.2024). (In Russ.).
2. The Decree of the Government of the Russian Federation of 20 September 2012, No. 950 “On the approval of the rules for determining the moment of death of a person, including criteria and procedure for establishing the death of a person, rules for stopping resuscitation activities and forms of protocol for establishing the death of a person”. URL: <https://base.garant.ru/70231774/> (accessed: 15.11.2024). (In Russ.).
3. Order of the MF of 25.12.2014 908n «On the procedure for establishing a diagnosis of human brain death» (registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation 12.05.15 37230, entered into force on 01.01.2016. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70921232/> (accessed: 15.11.2024). (In Russ.).
4. Federal law of the Russian Federation of 21 November 2011. N 323-FZ «On the basis of protection of citizens' health in the Russian Federation», chapter 8, art. 66. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g> (accessed: 15.11.2024). (In Russ.).
5. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA, 1968, vol. 205, no. 6, pp. 337–340. <https://doi.org/10.1001/jama.1968.03140320031009>.
6. A Code of Practice for the Diagnosis and Confirmation of Death. Academy of Medical Royal Colleges, 2008. URL: www.aomrc.org.uk (accessed: 08.12.24.).
7. An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. A collaborative study. JAMA, 1977, vol. 237, no. 10, pp. 982–986. <https://doi.org/10.1001/jama.1977.03270370054022>.
8. BBC News: 'Miracle' teen recovering after Leek van crash. 25.04.2022. URL: <https://www.bbc.co.uk/news/uk-england-stoke-staffordshire-61220154> (accessed 08.12.24.).
9. Bohatyrewicz R., Pastuszka J., Walas W. et al. Implementation of Computed Tomography Angiography (CTA) and Computed Tomography Perfusion (CTP) in Polish Guidelines for Determination of Cerebral Circulatory Arrest (CCA) during Brain Death/Death by Neurological Criteria (BD/DNC) Diagnosis Procedure. J Clin Med, 2021, vol. 10, no. 18, pp. 4237–4251. <https://doi.org/10.3390/jcm10184237>.
10. Brain Death. Wijdicks, Eelco F.M. 2nd ed. Oxford University Press. 2011.
11. Brain Death and the Controversial Case of Jahi McMath. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=tHD0OUUfiR0> (accessed 10.10.24).
12. Coimbra C.G. Implications of ischemic penumbra for the diagnosis of brain death. Braz J Med Biol Res, 1999, vol. 32, no. 12, pp. 1479–1487. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1999001200005>.

13. Declaration of Calixto Machado, M.D. URL: https://thaddeuspope.com/images/2014-10-14_Signed_Declaration_of_Dr_Calixto_Machado.pdf (дата обращения: 24.12.24).
14. Declaration of D. Alan Shewmon, M.D. URL: https://www.thaddeuspope.com/images/declaration_of_D_Alan_Shewmon_2014-10-03.pdf (дата обращения: 24.12.24).
15. Defining Death : A report on the medical, legal and ethical issues in the determination of death. Washington, D.C: President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research, 1981.
16. Frampas E., Videcoq M., de Kerviler E. et al. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2009. – Vol. 30, № 8. – P. 1566–1570. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1614>.
17. Gardiner D., Greer D. M., Bernat J. L. et al. Answering global challenges to the determination of death: consensus-building leadership from Canada // *Can J Anaesth.* – 2023. – Vol. 70, № 4. – P. 468–477. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02423-4>.
18. Gardiner D. Additional FICMPAS Guidance for Decompressive Craniectomy and Diagnosing Death using Neurological Criteria (DNC) // *Critical Eye.* – 2022, Issue 21. – P. 38–39. URL: <https://www.ficm.ac.uk/sites/ficm/files/documents/2022-03/Critical%20Eye%202021%20Winter%202022.pdf> (дата обращения: 24.12.24).
19. Greer D. M., Wang H. H., Robinson J. D. et al. Variability of Brain Death Policies in the United States // *JAMA Neurol.* – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 213–218. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3943>.
20. Greer D. M., Shemie S. D., Lewis A. et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, № 11. – P. 1078–1097. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11586>.
21. Greer D. M., Kirschen M. P., Lewis A. et al. Pediatric and Adult Brain Death/Death by Neurologic Criteria Consensus Guideline // *Neurology.* – 2023. – Vol. 101, № 24. – P. 1112–1132. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207740>.
22. Greer D. M. An updated practice guideline for death determination: one giant leap for the field led by Canada // *Can J Anaesth.* – 2023. – Vol. 70, № 4. – P. 478–482. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02405-6>.
23. Hernández-Hernández M. Á., Marco de Lucas E., Muñoz-Esteban C. et al. The observation period after clinical brain death diagnosis according to ancillary tests: differences between supratentorial and infratentorial brain injury // *J Neurol.* – 2019. – Vol. 266, № 8. – P. 1859–1868. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09338-5>.
24. Hoffmann O., Salih F., Masuhr F. Computed tomography angiography in the diagnosis of brain death: Implementation and results in Germany // *Eur J Neurol.* – 2024. – Vol. 31, № 4. – P. e16209. <https://doi.org/10.1111/ene.16209>.
25. Lewis A., Bakkar A., Kreiger-Benson E. et al. Determination of death by neurologic criteria around the world // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95, № 3. – P. e299–e309. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009888>.
26. Lewis A., Greer D. Current controversies in brain death determination // *Nat Rev Neurol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 505–509. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.72>.
27. Lewis A. Reconciling the case of Jahi McMath // *Neurocrit Care.* – 2018. – Vol. 1. – P. 20–22. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0561-5>.
28. Lewis A. The legacy of Jahi McMath // *Neurocrit Care.* – 2018. – Vol. 3. – P. 519–520. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0589-6>.
29. Lewis A. Response to Machado et al. re: Jahi McMath // *Neurocrit Care.* – 2018. – Vol. 3. – P. 523–524. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0603-z>.
30. Lewis A. The quest to revise the uniform determination of death act: why we tried, why we failed, and where we go from here // *Neurocrit Care.* – 2024. – Vol. 41, № 2. – P. 339–344. <https://doi.org/10.1007/s12028-024-01964-w>.
31. Machado C. Jahi McMath: a new state of disorder of consciousness // *J Neurosurg Sci.* – 2021. – Vol. 65, № 2. – P. 211–213. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.20.04939-5>.
32. McGee A., Gardiner D. Differences in the definition of brain death and their legal impact on intensive care practice // *Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 569–572. <https://doi.org/10.1111/anae.14568>.
33. Mohandas A., Chou S. N. Brain death. A clinical and pathological study // *J Neurosurg.* – 1971. – Vol. 35, № 2. – P. 211–218. <https://doi.org/10.3171/jns.1971.35.2.0211>.
34. Nair-Collins M. The uniform determination of death act is not changing. Will physicians continue to misdiagnose brain death? // *Am J Bioeth.* – 2024. – P. 1–12. <https://doi.org/10.1080/15265161.2024.2371129>.
35. Nakagawa T. A., Ashwal S., Mathur M. et al. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 Task Force recommendations // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 9. – P. 2139–2155. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821f0d4f>.
36. Pallis C. ABC of brain stem death. From brain death to brain stem death // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1982. – Vol. 285, № 6353. – P. 1487–1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6353.1487>.
13. Declaration of Calixto Machado, M.D. URL: https://thaddeuspope.com/images/2014-10-14_Signed_Declaration_of_Dr_Calixto_Machado.pdf (accessed 24.12.24).
14. Declaration of D. Alan Shewmon, M.D. URL: https://www.thaddeuspope.com/images/declaration_of_D_Alan_Shewmon_2014-10-03.pdf (accessed 24.12.24).
15. Defining Death : A Report on the Medical, Legal and Ethical Issues in the Determination of Death. Washington, D.C: President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research, 1981.
16. Frampas E., Videcoq M., de Kerviler E. et al. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009, vol. 30, no. 8, pp. 1566–1570. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1614>.
17. Gardiner D., Greer D. M., Bernat J. L. et al. Answering global challenges to the determination of death: consensus-building leadership from Canada. *Can J Anaesth.* 2023, vol. 70, no. 4, pp. 468–477. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02423-4>.
18. Gardiner D. Additional FICMPAS Guidance for Decompressive Craniectomy and Diagnosing Death using Neurological Criteria (DNC). *Critical Eye*, 2022, issue 21, pp. 38–39. URL: <https://www.ficm.ac.uk/sites/ficm/files/documents/2022-03/Critical%20Eye%202021%20Winter%202022.pdf> (accessed 24.12.24).
19. Greer D. M., Wang H. H., Robinson J. D. et al. Variability of Brain Death Policies in the United States. *JAMA Neurol.* 2016, vol. 73, no. 2, pp. 213–218. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3943>.
20. Greer D. M., Shemie S. D., Lewis A. et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 11, pp. 1078–1097. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11586>.
21. Greer D. M., Kirschen M. P., Lewis A. et al. Pediatric and Adult Brain Death/Death by Neurologic Criteria Consensus Guideline. *Neurology*, 2023, vol. 101, no. 24, pp. 1112–1132. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207740>.
22. Greer D. M. An updated practice guideline for death determination: one giant leap for the field led by Canada. *Can J Anaesth.* 2023, vol. 70, no. 4, pp. 478–482. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02405-6>.
23. Hernández-Hernández M. Á., Marco de Lucas E., Muñoz-Esteban C. et al. The observation period after clinical brain death diagnosis according to ancillary tests: differences between supratentorial and infratentorial brain injury. *J Neurol*, 2019, vol. 266, no. 8, pp. 1859–1868. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09338-5>.
24. Hoffmann O., Salih F., Masuhr F. Computed tomography angiography in the diagnosis of brain death: Implementation and results in Germany. *Eur J Neurol*, 2024, vol. 31, no. 4, pp. e16209. <https://doi.org/10.1111/ene.16209>.
25. Lewis A., Bakkar A., Kreiger-Benson E. et al. Determination of death by neurologic criteria around the world. *Neurology*, 2020, vol. 95, no. 3, pp. e299–e309. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009888>.
26. Lewis A., Greer D. Current controversies in brain death determination. *Nat Rev Neurol*, 2017, vol. 8, no. 505–509. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.72>.
27. Lewis A. Reconciling the Case of Jahi McMath. *Neurocrit Care*, 2018, vol. 1, pp. 20–22. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0561-5>.
28. Lewis A. The Legacy of Jahi McMath. *Neurocrit Care*, 2018, vol. 3, pp. 519–520. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0589-6>.
29. Lewis A. Response to Machado et al. re: Jahi McMath. *Neurocrit Care*, 2018, vol. 3, pp. 523–524. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0603-z>.
30. Lewis A. The Quest to Revise the Uniform Determination of Death Act: Why We Tried, Why We Failed, and Where We Go from Here. *Neurocrit Care*, 2024, vol. 41, no. 2, pp. 339–344. <https://doi.org/10.1007/s12028-024-01964-w>.
31. Machado C. Jahi McMath: a new state of disorder of consciousness. *J Neurosurg Sci*, 2021, vol. 65, no. 2, pp. 211–213. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.20.04939-5>.
32. McGee A., Gardiner D. Differences in the definition of brain death and their legal impact on intensive care practice. *Anaesthesia*, 2019, vol. 74, no. 5, pp. 569–572. <https://doi.org/10.1111/anae.14568>.
33. Mohandas A., Chou S. N. Brain death. A clinical and pathological study. *J Neurosurg*, 1971, vol. 35, no. 2, pp. 211–218. <https://doi.org/10.3171/jns.1971.35.2.0211>.
34. Nair-Collins M. The Uniform Determination of Death Act is Not Changing. Will Physicians Continue to Misdiagnose Brain Death? *Am J Bioeth*, 2024, pp. 1–12. <https://doi.org/10.1080/15265161.2024.2371129>.
35. Nakagawa T. A., Ashwal S., Mathur M. et al. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 Task Force recommendations. *Crit Care Med*, 2011, vol. 39, no. 9, pp. 2139–2155. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821f0d4f>.
36. Pallis C. ABC of brain stem death. From brain death to brain stem death. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, vol. 285, no. 6353, pp. 1487–1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6353.1487>.

37. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. – 1995. – Vol. 45, № 5. – P. 1012–1014. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.5.1012>.
38. Shappell C. N., Frank J. I., Husari K. et al. Practice variability in brain death determination: a call to action // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81, № 23. – P. 2009–2014. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436938.70528.4a>.
39. Shemie S. D., Hornby L., Baker A. et al. The International Guidelines for Determination of Death phase 1 participants, in collaboration with the World Health Organization. International guideline development for the determination of death // *Intensive Care Med*. – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 788–797. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3242-7>.
40. Shemie S. D., Wilson L. C., Hornby L. et al. A brain-based definition of death and criteria for its determination after arrest of circulation or neurologic function in Canada: a 2023 clinical practice guideline // *Can J Anaesth*. – 2023. – Vol. 70, № 4. – P. 483–557. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02431-4>.
41. Shewmon D. A. The case of Jahi McMath: a neurologist's view // *Hastings Cent Rep*. – 2018. – Vol. 48, Suppl. 4. – P. S74–S76. <https://doi.org/10.1002/hast.962>.
42. Shewmon D. A., Salamon N. The MRI of Jahi McMath and its implications for the global ischemic penumbra hypothesis // *J Child Neurol*. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 35–42. <https://doi.org/10.1177/08830738211035871>.
43. Shewmon D. A. Truly reconciling the case of Jahi McMath // *Neurocrit Care*. – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 165–170. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0593-x>.
44. Shewmon D. A. Chronic “brain death”: meta-analysis and conceptual consequences // *Neurology*. – 1998. – Vol. 51, № 6. – P. 1538–1545. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1538>.
45. The UDDA revision series. URL: <https://www.neurology.org/journal/wnl/ud-da-revision-series> (дата обращения: 15.12.24).
46. Thomas E. O., Manara A., Dineen R. A. et al. The use of cerebral computed tomographic angiography as an ancillary investigation to support a clinical diagnosis of death using neurological criteria: a consensus guideline // *Anaesthesia*. – 2023. – Vol. 78, № 3. – P. 330–336. <https://doi.org/10.1111/anae.15950>.
47. Varelas P. N., Brady P., Rehman M. et al. Primary posterior fossa lesions and preserved supratentorial cerebral blood flow: implications for brain death determination // *Neurocrit Care*. – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 407–414. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0442-3>.
48. Wahlster S., Wijidicks E. F., Patel P. V. et al. Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84, № 18. – P. 1870–1879. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001540>.
49. Wijidicks E. F. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria // *Neurology*. – 2002. – Vol. 58, № 1. – P. 20–25. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.1.20>.
50. Wijidicks E. F. M., Burkle C. The Language of the UDDA is sufficiently precise and pragmatic // *Neurocrit Care*. – 2024. – Vol. 41, № 3. – P. 719–722. <https://doi.org/10.1007/s12028-024-02004-3>.
51. Wijidicks E. F., Varelas P. N., Gronseth G. S. et al. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, № 23. – P. 1911–1918. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e242a8>.
52. 2025 Code of Practice for the diagnosis and confirmation of death. URL: <https://www.aomrc.org.uk/2025-code-of-practice-for-the-diagnosis-and-confirmation-of-death/> (дата обращения: 15.12.24)
37. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1995, vol. 45, no. 5, pp. 1012–1014. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.5.1012>.
38. Shappell C. N., Frank J. I., Husari K. et al. Practice variability in brain death determination: a call to action. *Neurology*, 2013, vol. 81, no. 23, pp. 2009–2014. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436938.70528.4a>.
39. Shemie S. D., Hornby L., Baker A. et al. The International Guidelines for Determination of Death phase 1 participants, in collaboration with the World Health Organization. International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med*, 2014, vol. 40, no. 6, pp. 788–797. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3242-7>.
40. Shemie S. D., Wilson L. C., Hornby L. et al. A brain-based definition of death and criteria for its determination after arrest of circulation or neurologic function in Canada: a 2023 clinical practice guideline. *Can J Anaesth*, 2023, vol. 70, no. 4, pp. 483–557. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02431-4>.
41. Shewmon D. A. The Case of Jahi McMath: A Neurologist's View. *Hastings Cent Rep*, 2018, vol. 48, suppl. 4, pp. S74–S76. <https://doi.org/10.1002/hast.962>.
42. Shewmon D. A., Salamon N. The MRI of Jahi McMath and Its Implications for the Global Ischemic Penumbra Hypothesis. *J Child Neurol*, 2022, vol. 37, no 1, pp. 35–42. <https://doi.org/10.1177/08830738211035871>.
43. Shewmon D. A. Truly Reconciling the Case of Jahi McMath. *Neurocrit Care*, 2018, vol. 29, no. 2, pp. 165–170. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0593-x>.
44. Shewmon D. A. Chronic “brain death”: meta-analysis and conceptual consequences. *Neurology*, 1998, vol. 51, no. 6, pp. 1538–1545. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1538>.
45. The UDDA Revision Series. URL: <https://www.neurology.org/journal/wnl/ud-da-revision-series> (accessed 15.12.24).
46. Thomas E. O., Manara A., Dineen R. A. et al. The use of cerebral computed tomographic angiography as an ancillary investigation to support a clinical diagnosis of death using neurological criteria: a consensus guideline. *Anaesthesia*, 2023, vol. 78, no. 3, pp. 330–336. <https://doi.org/10.1111/anae.15950>.
47. Varelas P. N., Brady P., Rehman M. et al. Primary Posterior Fossa Lesions and Preserved Supratentorial Cerebral Blood Flow: Implications for Brain Death Determination. *Neurocrit Care*, 2017, vol. 27, no. 3, pp. 407–414. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0442-3>.
48. Wahlster S., Wijidicks E. F., Patel P. V. et al. Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide. *Neurology*, 2015, vol. 84, no. 18, pp. 1870–1879. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001540>.
49. Wijidicks E. F. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology*, 2002, vol. 58, no. 1, pp. 20–25. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.1.20>.
50. Wijidicks E. F. M., Burkle C. The Language of the UDDA is Sufficiently Precise and Pragmatic. *Neurocrit Care*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 719–722. <https://doi.org/10.1007/s12028-024-02004-3>.
51. Wijidicks E. F., Varelas P. N., Gronseth G. S. et al. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010, vol. 74, no. 23, pp. 1911–1918. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e242a8>.
52. 2025 Code of Practice for the diagnosis and confirmation of death. URL: <https://www.aomrc.org.uk/2025-code-of-practice-for-the-diagnosis-and-confirmation-of-death/> (accessed 15.12.24).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»,
191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56.

ФГБУН «Институт философии Российской академии наук»,
109240, Москва, Россия, ул. Гончарная, д. 12, стр. 1.

Сергиенко Сергей Константинович

зав. отделением реанимации и интенсивной терапии
№ 1, Городская Мариинская больница; старший научный
сотрудник сектора гуманитарных экспертиз и биоэтики,
Институт философии Российской академии наук.
E-mail: serserko58@mail.ru, ORCID: 0009-0009-8382-0912

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Mariinsky City Hospital,
56, Liteyny pr., Saint Petersburg, 191014, Russia.

Institute of Philosophy of the Russian Academy of Sciences,
12, build. 1, Goncharnaya str., Moscow, 109240, Russia.

Sergienko Sergei K.

Head of Intensive Care Department №1, Mariinsky City
Hospital; Senior Research Fellow of Sector for Humanitarian
Expertise and Bioethics, Institute of Philosophy of the Russian
Academy of Sciences.
E-mail: serserko58@mail.ru, ORCID: 0009-0009-8382-0912



Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в ОРИТ российских многопрофильных стационаров: результаты проекта Global-PPS 2022

Ю. А. БЕЛЬКОВА^{1*}, А. А. КУРКОВА¹, С. А. РАЧИНА², Р. С. КОЗЛОВ¹, Е. Н. БОЧАНОВА³, Е. В. ЕЛОХИНА⁴, С. К. ЗЫРЯНОВ⁵,
О. В. ИГНАТЕНКО⁶, Е. С. ЛАРИН⁷, Г. Г. МЕЛКОНЯН⁷, В. М. МИЩЕНКО⁸, А. В. ОВСЯНКИН⁸, Ш. Х. ПАЛЮТИН⁹, О. Г. ПОПЛАВСКАЯ¹⁰,
Д. А. ПОПОВ¹¹, У. С. ПОРТНЯГИНА¹², О. В. РЕШЕТЬКО¹³, Ю. А. СТРЕЖ¹⁰, И. Н. СЫЧЕВ¹⁴ И РОССИЙСКАЯ РАБОЧАЯ ГРУППА
ПРОЕКТА GLOBAL-PPS**

¹ Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Российская Федерация

⁴ Областная клиническая больница, г. Омск, Российская Федерация

⁵ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

⁶ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

⁷ Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

⁸ Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, г. Смоленск, Российская Федерация

⁹ Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Российская Федерация

¹⁰ Томская областная клиническая больница, г. Томск, Российская Федерация

¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

¹² Северо-Восточный федеральный университет им. М. Н. Аммосова, г. Якутск, Российская Федерация

¹³ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

¹⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 23.01.2025 г.; дата рецензирования 26.01.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Выраженный рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антимикробным препаратам (АМП), особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), представляет угрозу для систем здравоохранения во всем мире, приводя к неблагоприятным медицинским, социальным и экономическим последствиям.

Цель – оценить практику использования антимикробных препаратов в ОРИТ российских многопрофильных стационаров на основе ее соответствия индикаторам качества.

Материалы и методы. Одномоментное исследование применения АМП проводили в 37 ОРИТ разного профиля 12 многопрофильных стационаров различных городов Российской Федерации (Красноярск, Москва (4 центра), Омск, Саратов, Смоленск (2 центра), Томск, Якутск и Ярославль) в соответствии с протоколом международного проекта Global-PPS за период с сентября по декабрь 2022 г. Объектом исследования были медицинские карты пациентов, получавших с профилактической или лечебной целью системные АМП. Выполняли изучение практики использования препаратов, а также оценку соответствия назначений индикаторам качества.

Результаты. В исследование был включен 501 пациент, 314 (62,7%) из которых получали системные АМП. Частота назначения АМП варьировала от 24% в кардиореанимациях до 86,9% в хирургических ОРИТ и достигала 100% в детских отделениях. Основная доля препаратов использовалась с терапевтическими целями (74,3%–89,3%) и назначалась для лечения нозокомиальных инфекций (в среднем 71,6%). В их структуре лидировали карбапенемы (20,6%), цефалоспорины III поколения (13,1%) и фторхинолоны (11,6%).

Заключение. Выявленные погрешности в применении АМП, такие как низкая частота этиотропной терапии, нецелесообразно длительная периоперационная антибиотикопрофилактика и относительно низкая частота планирования длительности курсов терапии предоставляют возможность для оптимизации практики применения препаратов данной группы в ОРИТ стационаров, участвовавших в исследовании.

Ключевые слова: одномоментное исследование, ОРИТ, реанимация, интенсивная терапия, антибиотик, антимикробный препарат

Для цитирования: Белькова Ю. А., Куркова А. А., Рачина С. А., Козлов Р. С., Бочанова Е. Н., Елохина Е. В., Зырянов С. К., Игнатенко О. В., Ларин Е. С., Мелконян Г. Г., Мищенко В. М., Овсянкин А. В., Палютин Ш. Х., Поплавская О. Г., Попов Д. А., Портнягина У. С., Решетько О. В., Стреж Ю. А., Сычев И. Н. Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в ОРИТ российских многопрофильных стационаров: результаты проекта Global-PPS 2022 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 26–39. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-26-39>.

** Астаповский А. А. (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Минздрава России, Москва), Егорова А. В. (ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск), Захарова С. Я. (ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», г. Якутск), Корольков С. О. (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва), Кукава В. Г. (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва), Левитан А. И. (ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов), Рыженкова И. Г. (ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов), Сивцева М. О. (ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи», г. Якутск), Федина Л. В. (ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва), Хвасевичская Е. А. (ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск).

Point prevalence multicenter survey of antimicrobial prescribing patterns in intensive care units of Russian hospitals: the results of Global-PPS 2022

YULIYA A. BELKOVA^{1*}, ANASTASIA A. KURKOVA¹, SVETLANA A. RACHINA², ROMAN S. KOZLOV¹, ELENA N. BOCHANOVA³, ELENA V. ELOKHINA⁴, SERGEY K. ZYRYANOV⁵, OLGA V. IGNATENKO⁶, EGOR S. LARIN⁷, GEORGIY G. MELKONYAN⁸, VLADIMIR M. MISHCHENKO⁹, ANATOLIY V. OVSYANKIN¹⁰, SHAMIL K. PALYUTIN⁹, OLGA G. POPLAVSKAYA¹⁰, DMITRIY A. POPOV¹¹, ULYANA S. PORTNYAGINA¹², OLGA V. RESHETKO¹³, YULIYA A. STREZH¹⁰, IGOR N. SYCHEV¹⁴ AND RUSSIAN GLOBAL-PPS PROJECT STUDY GROUP**

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

⁴ Omsk Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

⁵ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

⁶ S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁷ Hospital for War Veterans № 3, Moscow, Russia

⁸ Federal Centre of Traumatology, Orthopaedics and Endoprosthesis, Smolensk, Russia

⁹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

¹⁰ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

¹¹ A. M. Bakulev National Medical Research Centre for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

¹² M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

¹³ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

¹⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Received 23.01.2025; review date 26.01.2025

ABSTRACT

Introduction. The marked increase of resistant infections, particularly in intensive care units (ICUs), poses a challenge to healthcare systems worldwide and leads to adverse medical, social and economic consequences.

Objective. We aimed to evaluate prescribing patterns of antimicrobials in intensive care units of Russian hospitals and quantify the prescribing in relation to quality indicators.

Materials and Methods. Point prevalence survey was conducted during September-December 2022 in 37 various type ICUs in 12 multidisciplinary hospitals in different cities of Russian Federation (Krasnoyarsk, Moscow (4 centres), Omsk, Saratov, Smolensk (2 centres), Tomsk, Yakutsk and Yaroslavl) in accordance with the protocol of international Global-PPS project. Detailed data on antimicrobials' prescribing patterns and compliance to quality indicators were collected for each patient receiving at least one agent for prophylaxis or treatment.

Results. A total of 501 patients were surveyed, of whom 314 (62.7%) received at least one antimicrobial agent. The rates of antimicrobial prescribing ranged from 24% in cardiac ICUs to 86.9% in surgical ICUs and up to 100% in paediatric units. For the most part antimicrobials were used for treatment (74.3%-89.3%) commonly of nosocomial infections (71.6% on the average). Carbapenems (20.6%), third-generation cephalosporins (13.1%) and fluoroquinolones (11.6%) were the top classes prescribed.

Conclusion. Common anomalies in prescribing patterns, including low rate of target therapy, prolonged perioperative antibiotic prophylaxis, and low rate of stop/review date documented in medical records, provide an opportunity to optimize antimicrobials' usage in the ICUs of participating hospitals.

Keywords: single-point survey, ICU, intensive care, antibiotic, antimicrobial drug

For citation: Belkova Yu. A., Kurkova A. A., Rachina S. A., Kozlov R. S., Bochanova E. N., Elokhina E. V., Zyryanov S. K., Ignatenko O. V., Larin E. S., Melkonyan G. G., Mishchenko V. M., Ovsyankin A. V., Palyutin Sh. K., Poplavskaya O. G., Popov D. A., Portnyagina U. S., Reshetko O. V., Strezh Yu. A., Sychev I. N. Point prevalence multicenter survey of antimicrobial prescribing patterns in intensive care units of Russian hospitals: the results of Global-PPS 2022. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 26–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-1-26-39.

* Для корреспонденции:

Юлия Андреевна Белькова
E-mail: Yuliya.belkova@antibiotic.ru

* Correspondence:

Yuliya A. Belkova
E-mail: Yuliya.belkova@antibiotic.ru

Введение

Выраженный рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антимикробным препаратам (АМП), отмечающийся в последние де-

сятия, рассматривается как глобальная угроза для системы общественного здравоохранения как в Российской Федерации, так и во всем мире [19]. Распространение резистентных микроорганизмов, особенно с множественной лекарственной устойчи-

** Astapovskiy A. A. (I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia), Egorova A. V. (Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia), Zakharova S. Ya. (K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia), Korolkov S. O. (I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia), Kukava V. G. (I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia), Levitan A. I. (Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia), Ryzhenkova I. G. (Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia), Sivtseva M. O. (Republican Hospital № 2 – Emergency Medical Care Centre, Yakutsk, Russia), Fedina L. V. (S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia), Khvashchevskaya E. A. (Tomsk Regional Clinical, Tomsk, Russia).

востью, препятствует успешному лечению заболеваний, приводя к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [17], а также способствует увеличению заболеваемости внутрибольничными инфекциями [5].

Поскольку селекция антибиотикорезистентности напрямую связана с избыточным и нерациональным назначением АМП [20], важность разумного использования данной группы лекарственных средств подчеркивается в Глобальном плане действий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [1], Политической декларации совещания Генеральной Ассамблеи ООН по устойчивости к противомикробным препаратам 2024 г. [13], а также в «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» [2].

Особенно остро эта проблема стоит в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [8, 10]. Согласно отечественным данным, пациенты ОРИТ с диагнозом инфекционного заболевания получают в среднем по 2,14 АМП на курс лечения [7]. Нередки случаи нерационального использования системной АМП [18, 22, 26], при этом неверный выбор стартового режима терапии увеличивает риск наступления летального исхода в 2,4 раза [24]. Например, в исследовании J.-L. Vincent et al. (2020) почти 70% пациентов при поступлении в ОРИТ назначали АМП, в то время как инфекционная патология присутствовала лишь у 50% [32]. Ситуация только усугубилась на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции, которая сопровождалась широким и зачастую неоправданным применением АМП [4, 16, 25]. Все вышеуказанное диктует необходимость мониторинга практики назначения АМП в условиях ОРИТ.

Проект «The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance» (Global-PPS), основанный на методологии одномоментного исследования, представляет собой удобный и малозатратный, но при этом валидированный и стандартизированный инструмент анализа практики применения АМП [12, 34]. В данной публикации представлены результаты российского сегмента проекта, выполненного на базе ОРИТ многопрофильных стационаров.

Цель исследования – оценка практики использования антимикробных препаратов в ОРИТ российских многопрофильных стационаров на основе его соответствия индикаторам качества.

Материалы и методы

Исследование выполнялось в соответствии с протоколом международного проекта GlobalPPS за период с сентября по декабрь 2022 г. в 37 ОРИТ разного профиля (общая реанимация, кардиореанимация, хирургическая реанимация, терапевтическая реанимация, палаты интенсивной терапии,

детские ОРИТ) 12 многопрофильных стационаров следующих городов Российской Федерации: Красноярск, Москва (4 центра), Омск, Саратов, Смоленск (2 центра), Томск, Якутск и Ярославль. Для соблюдения конфиденциальности в настоящей публикации стационары были обезличены и пронумерованы от 1 до 12 (далее центры 1–12).

Сбор данных в каждом из ОРИТ проводился только в течение одного дня. Объектом исследования являлись медицинские карты пациентов, получавших с профилактической или лечебной целью системные АМП на 08:00 дня проведения исследования. Учет АМП осуществлялся в соответствии с актуальной версией анатомо-терапевтической-химической классификации ВОЗ [15] и охватывал следующие группы: антибактериальные препараты для системного применения (J01), противогрибковые препараты для системного применения (J02 и D01BA), препараты для лечения туберкулеза (J04A), противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты (A07AA), противопроtozoйные средства, используемые в качестве антибактериальных средств, производные нитроимидазола (P01AB), противовирусные препараты для системного применения (J05) и противомаларийные препараты (P01B).

Качество назначений АМП в ОРИТ оценивалось с помощью индикаторов, определенных протоколом международного исследования GlobalPPS:

- 1) соответствие выбора АМП национальным и/или локальным рекомендациям;
- 2) документирование показаний к назначению АМП;
- 3) документирование дат отмены/пересмотра АМП;
- 4) назначение АМП на основании результатов бактериологического исследования (этиотропная терапия);
- 5) назначение АМП на основании результатов исследования биомаркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин или др.).

Подробная информация о методологии исследования и результатах его международной части представлена на сайте проекта www.global-pps.com. Данные российского сегмента исследования обрабатывались и анализировались сотрудниками ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерация и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) в программе Microsoft Office Excel 2019 с помощью методов описательной статистики.

Результаты

Основные характеристики ОРИТ и пациентов, принимавших участие в исследовании, представлены в табл. 1. Всего в исследование был включен 501

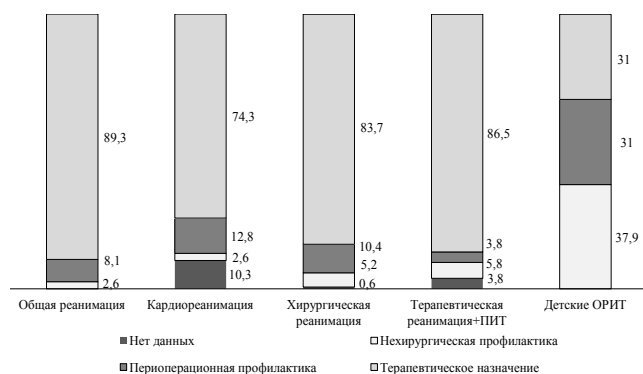


Рис. 1. Структура показаний к назначению АМП в ОРИТ разного профиля, %
Fig. 1. The structure of indications for the appointment of AMDs in the ICUs of various profiles, %

пациент из 37 ОРИТ, 314 (62,7%) из которых получали системные АМП. Количество включенных пациентов в центрах варьировало от 3 до 170 человек в зависимости от коечной емкости многопрофильных стационаров и количества отделений, включенных в исследование, а доля пациентов, получавших АМП – от 41,2% до 100%.

До 55% пациентов, получавших АМП, были мужского пола, возраст варьировал от 9 дней до 103 лет (медиана 64 года). У 27,7% из них в предшествующие 3 месяца отмечалась госпитализация, 12,7% получали системные АМП, хотя следует отметить, что данные показатели удалось оценить далеко не у всех пациентов. У большинства пациентов на момент проведения исследования было установлено одно или несколько инвазивных устройств, наиболее часто – центральный венозный катетер (76,7%) и/или эндотрахеальная интубационная трубка (49%).

В табл. 2 приведена частота назначения системных АМП в отделениях ОРИТ разного профиля. Средние частоты назначения АМП во взрослых отделениях варьировали от 24% в кардиореанимациях до 86,9% в хирургических ОРИТ и достигали 100% в детских отделениях.

Структура показаний к назначению АМП в ОРИТ представлена на рис. 1. Назначения с лечебными целями преобладали во всех ОРИТ (74,3–89,3%), за исключением детских, где доля нехирургической профилактики превысила таковую для периоперационной профилактики и терапевтических назначений (37,9% vs по 31% соответственно). Следующее по распространенности показание – периоперационная профилактика – существенно уступало терапевтическим назначениям с частотой 12,8% и 10,4% в кардиореанимации и хирургической реанимации соответственно.

Длительность проведения периоперационной профилактики в исследуемых ОРИТ в абсолютном большинстве случаев превышала 1 сутки (от 33,3% в детских ОРИТ до 100% в отделениях кардиореанимации и терапевтической реанимации) (рис. 2). В течение 1 суток препараты получали 12,5%, 45,4% и 66,7% пациентов в реанимации хирургического профиля, общих и детских ОРИТ соответственно,

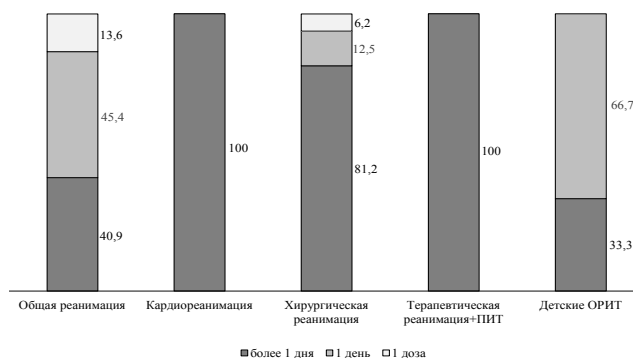


Рис. 2. Длительность проведения периоперационной профилактики в ОРИТ разного профиля, %
Fig. 2. Duration of perioperative prophylaxis in the ICUs of various profiles, %

тогда как профилактика одной дозой АМП проводили только в реанимации общего профиля и хирургических ОРИТ в 13,6% и 6,2% случаев соответственно.

В структуре терапевтических назначений доминировали нозокомиальные инфекции (71,6% в среднем), доля которых была наиболее высокой в детских (100%), терапевтических ОРИТ (84,4%) и общей реанимации (74,1%), тогда как в хирургических ОРИТ и кардиореанимации этот показатель был несколько ниже (63,6% и 58,6% соответственно).

Основным показанием к назначению АМП с лечебными целями в ОРИТ всех профилей являлись инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию (в среднем 53,4% назначений), несколько реже – сепсис (19,1%) и инфекции кожи и мягких тканей (8,2%). При этом в хирургических реанимациях доля пневмоний была несколько ниже средней (38,5% vs 53,4%), тогда как сепсис (31,7% vs 19,1%), особенно интраабдоминального генеза (19,3% vs 10,2%) встречался существенно чаще.

Антибактериальные препараты преобладали во всех отделениях, однако в детских ОРИТ доля противогрибковых препаратов также была заметной (27,6%, во всех случаях флуконазол с профилактическими целями). Хотя структура классов антибиотиков, назначавшихся в ОРИТ разного профиля, была разнородной, обращает на себя внимание тенденция к преобладанию карбапенемов (в среднем 20,6%), цефалоспоринов III поколения (13,1%) и фторхинолонов (11,6%). В зависимости от профиля отделений уровни применения некоторых классов АМП значительно превышали средние. Так в детских ОРИТ, помимо упомянутых выше антимикотиков, чаще назначали цефалоспорины I и II поколения (28,5% и 14,3% соответственно), не защищенные ингибиторами пенициллины (14,3%) и полимиксины (9,5%), в то время как цефалоспорины III–V поколений не применяли совсем. Доля полимиксинов превышала средние значения и в ОРИТ общего профиля (9,3%). В терапевтических ОРИТ и кардиореанимации более часто использовали не защищенные ингибиторами пенициллины (15,8% и 10,4% соответственно) и цефалоспорины III

Таблица 1. Характеристика центров и пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the centers and patients included in the study

Характеристика исследуемых центров	Центры, n												Всего
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Количество включенных отделений, n	6	8											37
Общая популяция пациентов в дни исследования, n	95	170	40	16	33	28	9	11	3	46	42	8	501
Количество пациентов, получавших системные АМП, n/%	74/77,9	70/41,2	19/47,5	15/93,7	33/100	17/60,7	9/100	10/90,9	3/100	26/56,5	30/71,4	8/100	314/62,7
Доля лиц мужского пола, %	52,7	48,6	57,9	73,3	60,6	68,7	33,3	80	0	57,7	45,2	62,5	54,8
Возраст, лет	20	20	25	24	9 дн	41	47	5	71	25	20	9 дн	9 дн
min	52	51,2	56	32	0,1	57	56	37,2	71,5	49	65,5	48	48
25-й перцентиль	63	66,5	65	49	8,0	65,5	61	57	72	63	72	64	64
медиана	72,0	76,7	75,0	73,5	64,0	70,5	68,0	69,5	75,0	75,2	76,5	73	73
75-й перцентиль	93	98	103	96	83	98	72	84	78	91	89	103	103
max													
Факторы риска развития ИСМП у пациентов, получавших системные АМП, %													
Предшествующая госпитализация	5,4	5,7	-	53,3	-	41,2	-	-	-	34,6	16,7	-	11,8
да, в ОРИТ	22,9	4,3	26,3	20	-	23,5	22,2	-	-	19,2	36,7	-	15,9
да, в другое отделение	55,4	74,3	73,7	-	-	35,3	77,8	-	100	19,2	43,3	-	44,9
нет	16,3	15,7	-	26,7	100	-	-	100	-	27	3,3	-	27,4
НД	14,9	5,7	10,5	46,6	-	41,2	55,6	-	-	15,4	-	-	12,7
да	68,9	65,7	84,2	26,7	-	52,9	33,3	-	100	-	-	-	42
нет	16,2	28,6	5,3	26,7	100	5,9	11,1	100	-	84,6	100	100	45,3
НД	90,5	97,1	94,7	100	97	94,1	88,9	100	100	96,2	90	-	92
Наличие инвазивных устройств в день проведения исследования	18,9	28,6	42,1	100	-	17,6	77,8	100	100	19,2	46,7	-	31,5
периферический венозный катетер	91,9	80	57,9	66,7	100	82,4	88,9	30	-	84,6	53,3	-	76,7
центральный венозный катетер	1,4	-	5,3	13,3	-	-	-	50	-	7,7	46,7	-	8
неинвазивная вентиляция легких	51,4	62,9	31,6	66,7	54,5	41,2	33,3	10	-	61,5	36,7	-	49
эндоотрахеальная интубационная трубка	8,1	12,9	36,8	46,7	81,8	52,9	66,7	60	-	15,4	10	-	26,7
другие катетеры и дренажи													

Примечание: ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; НД – нет данных.

Таблица 2. Частота назначения системных АМП в ОРИТ разного профиля, n/%
Table 2. Frequency of appointment of systemic AMDs in the ICUs of various profiles, n/%

Профиль отделения	Центры, n												Всего
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Общая реанимация	15/78,9	27/46,6	6/66,7	12/100	14/100	8/50	-	10/90,9	3/100	22/59,5	30/71,4	8/100	155/67,7
Кардиореанимация	8/47,1	4/7,3	3/16,7	-	-	7/77,8	-	-	-	3/60	-	-	25/24
Хирургическая реанимация	38/92,7	23/79,3	10/76,9	-	-	-	9/100	-	-	-	-	-	80/86,9
Терапевтическая реанимация и палаты интенсивной терапии	13/72,2	16/57,1	-	3/75	-	2/66,7	-	-	-	1/25	-	-	35/61,4
Детские ОРИТ	-	-	-	-	19/100	-	-	-	-	-	-	-	19/100

Таблица 3. Структура диагнозов, послуживших показанием к терапевтическим назначениям АМП в ОРИТ разного профиля, доля назначений в %
Table 3. The structure of diagnoses that served as indications for therapeutic prescriptions of AMDs in the ICUs of various profiles, the proportion of prescriptions in %

Диагноз	Профиль отделения					Среднее (n = 462)
	Общая реанимация (n = 243)	Кардиореанимация (n = 33)	Хирургическая реанимация (n = 130)	Терапевтическая реанимация + ПИТ (n = 47)	Детские ОРИТ (n = 9)	
Инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию	59,3	63,6	38,5	57,4	55,6	53,4
Сепсис интраабдоминального генеза	9,1	0	19,3	0	0	10,2
Сепсис любого генеза, кроме интраабдоминального	8,2	6,1	12,4	4,3	11,1	8,9
Инфекции кожи и мягких тканей	5,7	6,1	14,6	4,3	11,1	8,2
Инфекции ЦНС	4,9	0	2,3	6,3	0	3,9
Острый бронхит или обострение хронического бронхита	3,3	0	0,8	12,8	11,1	3,7
Инфекции верхних отделов МВП, включая пиелонефрит	2,9	3	3,8	4,3	0	3,2
Clostridioides difficile ассоциированная инфекция	2,1	3	3,8	6,3	0	3
Инфекции уха, горла, гортани, носа	0	0	1,5	0	0	0,4
Инфекции нижних отделов МВП, включая цистит	0,8	0	0	0	0	0,4
COVID-19	0,4	0	0	0	0	0,2
Инфекции сердечно-сосудистой системы, включая эндокардит	0,4	0	0	0	0	0,2
Инфекции костей и суставов	2,5	3,0	0	0	0	0,2
Другое	0,4	12,2	1,5	4,3	11,1	2,2
НД			1,5		0	1,9

Примечание: ЦНС – центральная нервная система, ПИТ – палата интенсивной терапии, МВП – мочевыводящие пути, НД – нет данных.

поколения (18,4% и 20,8%). Отделения кардиореанимации отличались также более высокой частотой назначения фторхинолонов (23,7%), а хирургические ОРИТ – фосфомицина (8,9%) и оксазолидинонов (6,2%) (табл. 3).

Выбор отдельных АМП в ОРИТ разного профиля также характеризовался большой вариабельностью. В общей структуре назначений преобладал меропенем (11,2%), несмотря на отсутствие назначений в хирургических реанимациях и существенно меньшую долю в кардиореанимациях (5,1%). Для кардиореанимаций наиболее типичным был выбор левофлоксацина (15,4% при средней доле назначений 6%) и цефтриаксона (12,8%, среднее – 3,7%), для хирургических реанимаций – имипенема/циластатина (11%, среднее – 6,4%), для реанимаций терапевтического профиля и палат интенсивной терапии – меропенема (21,2%, среднее – 11,2%) и цефоперазона/сульбактама (17,3%, среднее – 6%), а для детских ОРИТ – цефазолина (20,6%, среднее – 4,4%) и меропенема (17,2%, среднее – 11,2%) (табл. 4).

В связи с относительно небольшим количеством эпизодов проведения терапевтической и периоперационной профилактики (30 и 54 соответственно) частота назначений АМП была оценена для общей выборки. В рамках терапевтической профилактики наиболее часто применяли флуконазол (76,7%) и ампициллин/сульбактам (13,3%). Периоперационную профилактику чаще проводили цефазолином (42,6%), ингибиторозащищенными пенициллинами (11,1%), цефалоспорины II поколения, цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности и ципрофлоксацином (по 9,3%). В единичных случаях назначали карбапенемы, цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью, моксифлоксацин, тигециклин и линезолид.

Во всех отделениях, включенных в исследование, преобладал парентеральный путь введения АМП (96,1%) (табл. 6). Доля этиотропной терапии достигала 31,7% (вариации от 6,9% в детских ОРИТ до 38,9% в общей реанимации взрослых), терапии, основанной на результатах исследования биомаркеров – 75,3%.

Большинство назначений АМП соответствовали локальным и/или национальным рекомендациям (в среднем 91,2%, вариации от 84,6% в кардиореанимации до 100% в детских ОРИТ). Обоснование назначения препаратов регистрировали в медицинской документации в 92,1% случаев, тогда как даты отмены/смены препарата были отражены лишь в 45,6%, а в детских ОРИТ не регистрировались вообще. Доля комбинированной терапии составляла 30,9%.

В структуре зарегистрированных возбудителей инфекций в ОРИТ преобладали грамотрицательные палочки: *Klebsiella pneumoniae* (41,2% назначений АМП), *Acinetobacter baumannii* (31,2%), *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* (по 18,7%). Доля назначений по поводу инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, составила 6,2%. В то же время, поскольку, по требованиям протокола, информация о возбудителях регистрировалась только, если на

Таблица 4. Структура классов системных АМП, назначавшихся пациентам в ОРИТ разного профиля, доля назначений в %
 Table 4. The structure of classes of systemic AMDs prescribed to patients in the ICUs of various profiles, the proportion of appointments in %

АМП	Профиль отделения					Среднее (n = 546)
	Общая реанимация (n = 272)	Кардиореанимация (n = 39)	Хирургическая реанимация (n = 154)	Терапевтическая реанимация + ПИТ (n = 52)	Детские ОРИТ (n = 29)	
Противовирусные	1,1	0	0	0	0	0,5
Антимикотики	3,7	2,6	5,2	7,7	27,6	5,7
Антибиотики	95,2	97,4	94,8	92,3	72,4	93,8
Пенициллины	6,6	18,4	4,8	10,4	14,3	7,6
Пенициллины без ингибиторов бета-лактамаз	6,6	15,8	4,1	10,4	14,3	7,2
Ингибиторозащитные пенициллины	0	2,6	0,7	0	0	0,4
Цефалоспорины	27,4	23,7	18,5	27,1	42,8	25,1
Цефалоспорины I	6,6	0	0,7	0	28,5	4,7
Цефалоспорины II	0,8	0	0	0	14,3	0,9
Цефалоспорины III	11,9	18,4	13,0	20,8	0	13,1
Цефалоспорины IV	7,7	5,3	4,8	6,3	0	6,2
Цефалоспорины V	0,4	0	0	0	0	0,2
Карбапенемы	18,9	13,2	23,3	25	23,8	20,6
Фторхинолоны	10,8	23,7	13,0	6,3	0	11,6
Аминогликозиды	6,9	0	4,8	0	0	4,9
Макролиды	0	2,6	0	0	0	0,2
Оксазолидиноны	2,3	0	6,2	2,1	0	3,1
Монобактамы	0,8	0	0,7	0	0	0,6
Сульфаниламиды	0,8	2,6	0,7	0	4,8	0,9
Глицилциклины	5,8	2,6	6,2	8,2	0	5,7
Фосфомицин	2,3	5,3	8,9	6,3	0	4,7
Гликопептиды	4,2	5,3	5,4	4,1	4,8	4,7
Ансамицины	0	0	0	2,1	0	0,2
Полимиксины	9,3	0	4,1	6,3	9,5	6,8
Нитроимидазолы	3,9	2,6	3,4	2,1	0	3,3

Таблица 5. Топ-15 системных антибактериальных препаратов, назначавшихся пациентам в ОРИТ разного профиля, доля назначений в %
Table 5. Top-15 systemic antibacterial drugs prescribed to ICUs patients of various profiles, the proportion of prescriptions in %

АБП	Профиль отделения					Среднее (n = 546)
	Общая реанимация (n = 272)	Кардиореанимация (n = 39)	Хирургическая реанимация (n = 154)	Терапевтическая реанимация + ПИТ (n = 52)	Детские ОРИТ (n = 29)	
Меропенем	9,9	5,1	0	21,2	17,2	11,2
Имипенем/циластатин	5,1	7,7	11	1,9	0	6,4
Цефоперазон/сульбактам	4,4	5,1	6,5	17,3	0	6
Левовфлоксацин	5,9	15,4	5,8	3,8	0	6
Полимиксин В	7,7	0	3,9	5,7	6,9	5,9
Тигециклин	5,5	2,6	5,8	7,7	0	5,3
Ампициллин/сульбактам	5,1	2,6	1,9	9,6	10,3	4,8
Цефазолин	6,2	0	0,6	0	20,6	4,4
Фосфомицин	2,2	5,1	8,4	5,7	0	4,4
Ванкомицин	4	5,1	5,2	3,8	3,4	4,4
Амикацин	6,2	0	3,2	0	0	4
Цефтриаксон	3,7	12,8	2,6	1,9	0	3,7
Ципрофлоксацин	2,9	0	5,8	1,9	0	3,4
Цефепим/сульбактам	3,7	5,1	1,9	5,8	0	3,3
Метронидазол	3,7	2,6	3,2	1,9	0	3,1

Таблица 6. Практика назначения АМП в ОРИТ разного профиля и ее соответствие индикаторам качества, доля назначений в %
Table 6. The practice of prescribing AMDs in the ICUs of various profiles and its compliance with quality indicators, the proportion of prescriptions in %

Практика назначения АМП	Профиль отделения					Среднее (n = 546)
	Общая реанимация (n = 272)	Кардиореанимация (n = 39)	Хирургическая реанимация (n = 154)	Терапевтическая реанимация + ПИТ (n = 52)	Детские ОРИТ (n = 29)	
Комбинированная АМП*	30,9	28,2	33,8	25	31	30,9
Парентеральная терапия	96,3	92,3	96,7	94,2	100	96,1
Этиотропная терапия АМП	38,9	17,9	27,3	30,8	6,9	31,7
АМП, основанная на биомаркерах	71,7	82	79,9	88,5	51,7	75,3
АМП, соответствующая рекомендациям	92,6	84,6	89,6	88,5	100	91,2
АМП, обоснованная показаниями в медицинской документации	94,1	84,6	90,3	88,5	100	92,1
Наличие в документации даты отмены/смены АМП	45,2	46,1	57,1	38,5	0	45,6

Примечание: * – доля пациентов в %.

ней основывался выбор АМП, данные о структуре возбудителей являются не полными и не позволяют объективно судить об эпидемиологии инфекций в исследуемых ОРИТ и приводятся исключительно для ознакомления.

Обсуждение

ОРИТ является особой зоной медицинских организаций, где больные в тяжелом состоянии аккумулируются и пребывают на ограниченной площади в контакте друг с другом и медицинским персоналом. Нередко больные поступают в данное отделение с уже развившейся инфекцией, во многих случаях носящей системный характер. По данным литературных источников, средняя частота инфекционных осложнений у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, достигает 50% [31, 32], что в 5 и более раз превышает таковую в других отделениях стационара [23].

В структуре инфекций у пациентов ОРИТ значимую долю составляют внутрибольничные инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами, проявляющими множественную и экстремальную резистентность к АМП, в первую очередь карбапенем-резистентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [3, 6, 8–10]. Это существенно ограничивает перечень эффективных и безопасных опций антимикробной терапии, приводит к увеличению сроков госпитализации и необходимости применения комбинированной АМТ, включающей препараты группы резерва, сопровождается ухудшением прогноза для здоровья и жизни пациентов и увеличением затрат на лечение [8, 10].

Поскольку медицинские, социальные и экономические последствия нерационального применения АМП в ОРИТ являются тяжелыми и для пациента, и для общества, оптимизации практики использования указанных препаратов в отделениях следует уделять особое внимание [22]. Одним из этапов на пути реализации грамотной политики применения АМП является мониторинг их применения [23, 33].

Проект Global-PPS представляет собой универсальный инструмент, основанный на методологии одномоментного исследования, позволяющий получать информацию об использовании системных АМП у госпитализированных пациентов, выявлять основные проблемы, разрабатывать целевые мероприятия в рамках локальных программ управления антимикробной терапией и контролировать эффективность их внедрения [34]. Проект стартовал в 2014 г. с 335 медицинских учреждений в 53 странах мира [30]. К настоящему времени в рамках исследования Global-PPS проводится сбор данных свыше 1300 стационаров в более чем 90 странах мира [11], включая Российскую Федерацию, участвующую в проекте с 2015 г. [27].

В данной публикации представлены результаты российского сегмента проекта за 2022 г. Исследование стало первой попыткой выполнить оценку

практики применения АМП в ОРИТ в Российской Федерации на основе стандартизированной системы индикаторов качества.

Полученные нами результаты свидетельствуют об относительно высокой частоте назначения системных АМП в ОРИТ российских многопрофильных стационаров (в среднем 62,7%), особенно в детских (100%) и хирургических отделениях (86,9% пациентов). При этом до трети пациентов во всех отделениях получали комбинированную терапию.

Во взрослых отделениях АМП назначали преимущественно с лечебными целями (74–89% случаев), тогда как в детских ОРИТ превалировала нехирургическая профилактика (38% пациентов, преимущественно флуконазолом, доля которого составила 27,6% от всех назначенных в отделении препаратов) и периоперационная профилактика (31%).

Основным показанием к назначению АМП с лечебными целями в ОРИТ всех профилей являлись инфекции нижних дыхательных путей (в среднем 53,4% назначений) и сепсис (в среднем 19,1%, в хирургических ОРИТ до 31,7%). Доля нозокомиальных инфекций в структуре показаний к назначению АМП составляла в среднем 71,6%, а детских и терапевтических ОРИТ достигала 84–100%, что существенно превышает таковую по данным зарубежных исследований (20–50%) [14, 28].

Развитию нозокомиальных инфекций у пациентов ОРИТ способствует как общее тяжелое состояние пациентов, так и наличие у них факторов риска [23, 28]. В ходе нашей работы у значимой доли пациентов было зарегистрировано присутствие факторов риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в день проведения исследования, таких как предшествующая госпитализация и АМТ (38% и 23% соответственно из пациентов, у кого данная информация регистрировалась), наличие инвазивных устройств (свыше 90% пациентов, наиболее часто: мочевого катетера – 92%, центрального венозного катетера – 76,7% и эндотрахеальной интубации – 49%).

Хотя структура классов антибиотиков, назначавшихся в ОРИТ разного профиля, была разнородной, обращает на себя внимание тенденция к преобладанию карбапенемов (в среднем 20,6%), цефалоспоринов III поколения (13,1%) и фторхинолонов (11,6%), что согласуется с данными других исследований [3, 29]. В то же время, потребление этих трех классов антибиотиков должно быть ограничено и контролироваться, учитывая их высокий потенциал селекции резистентности. Положительная корреляция между селекцией множественной лекарственной устойчивости у *Klebsiella* spp. и *Pseudomonas* spp. и использованием цефалоспоринов ($p < 0,01$) и фторхинолонов ($p = 0,03$), а также селекцией метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* и использованием фторхинолонов [23] подтверждают необходимость контроля применения указанных АМП.

С другой стороны, результаты исследований эпидемиологии инфекций в российских ОРИТ свиде-

тельствуют о высоких уровнях устойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций к указанным классам препаратов, что снижает возможности их эффективного использования. В частности, устойчивость *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* к незащищенным цефалоспорином III–IV поколений в хирургических ОРИТ Москвы превысила 78–88%, резистентность *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* к меропенему составила 83,0%, 97,4% и 81,5% соответственно, что не позволяет рассматривать эти препараты как средство эмпирической терапии инфекций у пациентов с факторами риска инфицирования грамотрицательными нозокомиальными возбудителями [3].

Существенным преимуществом проекта Global-PPS является единая система индикаторов качества, позволяющая оценить ключевые аспекты назначения АМП. Одним из таких показателей является длительность проведения периоперационной профилактики, которая в рамках текущего исследования превышала 1 сутки у большинства пациентов (до 100% в отделениях кардиореанимации и терапевтической реанимации и 81,2% в хирургической реанимации). Данная тенденция является долговременным трендом в российских стационарах, что неоднократно подтверждалось в рамках предыдущих исследований [27]. Зарубежные исследования свидетельствуют об актуальности данного вопроса и в других странах мира [21, 26].

Можно отметить благоприятную тенденцию к снижению профилактического применения не рекомендованных АМП, в первую очередь цефалоспоринов 3-го поколения (13% vs. 28%–48% в более ранних работах [27]), однако малый размер выборки требует дополнительного исследования этого аспекта.

Еще одной положительной тенденцией, отмеченной в ходе исследования, является относительно высокая частота соблюдения локальных и/или национальных рекомендаций и обоснования назначения АМП в медицинской документации (свыше 90%), тогда как планирование длительности курсов терапии (отсутствие в документации даты отмены/смены АМП) оставляет возможности для оптимизации, особенно в детских ОРИТ. Еще одной потенциальной мерой оптимизации применения АМП в российских ОРИТ может стать повышение доли бактериологических исследований, актуальное не только в аспекте выявления возбудителей инфекции, но и определения их чувствительности к АМП.

Необходимо отметить ограничения, присущие исследованию, и напрямую вытекающие из его методологии. Полученные в ходе проекта данные являются обобщенными. Проект не учитывает различия в популяции и характеристиках пациентов, длительность и исходы терапии, локальную эпидемиологическую ситуацию в отделениях, коечный фонд, административные и организационные практики учреждений, региональные особенности и другие факторы, влияющие на применение АМП. В связи с вышеуказанным, необходимо проявлять осторожность в интерпретации результатов и проведении сравнений между отделениями различных больниц, а также результатами проекта в нашей стране и других странах мира.

В то же время методология проекта делает его незаменимым инструментом для оценки данных одного и того же отделения в динамике и контроля эффективности вмешательств, направленных на рационализацию применения АМП. Выполнимость регулярного мониторинга путем повтора одномоментных исследований обеспечивается простой и стандартизированной методологией сбора и анализа данных, а использование онлайн-базы для их консолидации, валидации и хранения минимизируют затраты на проведение подобных исследований и способствуют привлечению широкого круга учреждений в различных регионах страны к участию в проекте.

Выводы

1. Уровень потребления системных АМП в российских ОРИТ является высоким, особенно в детских и хирургических отделениях.
2. Основная доля препаратов используется с терапевтическими целями и назначается для лечения нозокомиальных инфекций. В их структуре лидируют карбапенемы, цефалоспорины III поколения и фторхинолоны.
3. Выявленные погрешности в применении АМП, такие как: низкая частота этиотропной терапии, нецелесообразно длительная периоперационная антибиотикопрофилактика и относительно низкая частота планирования длительности курсов терапии предоставляют возможность для оптимизации практики применения препаратов данной группы в ОРИТ стационаров, участвовавших в исследовании.

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

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

Финансирование и спонсорская поддержка: Проект Global-PPS координируется Университетом Антверпена, Бельгия, и спонсируется за счет гранта, ежегодно предоставляемого компанией bioMérieux. Спонсор не участвовал в разработке протокола исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, принятии решения об их публикации и написании статьи.

Financing and sponsorship: The Global-PPS project is coordinated by the University of Antwerp, Belgium, and is funded by a grant provided annually by bioMérieux. The sponsor was not involved in the development of the research protocol, the collection, analysis and interpretation of data, the decision on their publication and the writing of the article.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contributions. All authors made a substantial contribution to the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- ВОЗ. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. – Женева, 2016. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254884/1/9789244509760-rus.pdf?ua=1> (дата обращения: 07.12.2024).
- 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-р. URL: <http://government.ru/docs/29477/> (дата обращения: 07.12.2024).
- Белоцерковский Б. З., Круглов А. Н., Ни О. Г. и др. Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 124–140. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.2.124-140>.
- Захаренков И. А., Рачина С. А., Козлов Р. С., Белькова Ю. А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. Т. 24, № 3. – С. 220–225. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.3.220-225>.
- Перфильева Д. Ю., Мирошниченко А. Г., Куликов Е. С. и др. Внутрибольничные инфекции: взгляд на проблему в условиях глобальной угрозы антибиотикорезистентности (обзор) // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 1. – С. 28–37. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-28-37>.
- Рачина С. А., Федина Л. В., Алхлавов А. А. и др. Сложности выбора режима антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ: клинические наблюдения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 104–112. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.104-112>.
- Руднов В. А., Бельский Д. В., Дехнич А. В., исследовательская группа РИОРИТА. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 294–303.
- Руднов В. А., Колотова Г. Б., Багин В. А. и др. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 132–140. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2018.2.132-140>.
- Эйделштейн М. В., Шайдуллина Э. Р., Иванчик Н. В. и др. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 67–78. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.67-78>.
- Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 5–6. – С. 32–42.
- New Global PPS leaflet, English version. URL: www.global-pps.com/wp-content/uploads/2023/03/GLOBAL-PPS-FLYER-2023-UPDATE-FINAL-1.pdf (accessed: 10.12.2024).
- New Global PPS leaflet, English version. URL: www.globalpps.com/wp-content/uploads/2023/03/GLOBAL-PPS-FLYER-2023-UPDATE-FINAL-1.pdf (accessed: 01.12.2024).
- Political Declaration of the UN General Assembly High-Level Meeting on antimicrobial resistance 2024. URL: <https://www.un.org/pga/wp-content/uploads/sites/108/2024/09/FINAL-Text-AMR-to-PGA.pdf> (accessed: 16.12.2024).
- Surveillance of health care-associated infections at national and facility levels: practical handbook. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379248/9789240101456-eng.pdf?sequence=1>.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2024. Oslo, 2024. URL: https://atcddd.fhi.no/filearchive/publications/2024_guidelines_final_web.pdf (accessed: 23.09.2024).
- WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. – WHO, 2016. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254884/1/9789244509760-rus.pdf?ua=1> (accessed: 07.12.2024). (In Russ.).
- Action plan for 2019–2024 for the implementation of the Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030 Approved by Decree of the Government of the Russian Federation dated March 30, 2019 № 604P. URL: <http://government.ru/docs/29477/> (accessed: 07.12.2024). (In Russ.).
- Belotserkovskiy B. Z., Kruglov A. N., Ni O. G. et al. Etiological structure of infections in patients of the surgical intensive care unit in the post-covid era. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2024, vol. 26, no. 2, pp. 124–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.2.124-140>.
- Zakharenkov I. A., Rachina S. A., Kozlov R. S., Belkova Yu. A. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2022, vol. 24, no. 3, pp. 220–225. (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.3.220-225>.
- Perfileva D. Yu., Miroshnichenko A. G., Kulikov E. S. et al. Nosocomial infections: a look at the problem in the context of the global threat of antibiotic resistance (review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2024, vol. 39, no. 1, pp. 28–37. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-28-37>.
- Rachina S. A., Fedina L. V., Alkhlovov A. A. et al. Difficulties in choosing antibacterial therapy regimen for nosocomial pneumonia in intensive care units: clinical observations. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2024, vol. 26, no. 1, pp. 104–112. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.104-112>.
- Rudnov V. A., Belsky D. V., Dekhnich A. V., ROIRITA Study Group. Infections in Russian ICUs: Results of the Nationwide Multicenter Study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, vol. 13, no. 4, pp. 294–303.
- Rudnov V. A., Kolotova G. B., Bagin V. A. et al. The role of antimicrobial therapy stewardship in intensive care unit. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, vol. 20, no. 2, pp. 132–140. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2018.2.132-140>.
- Edelstein M. V., Shaidullina E. R., Ivanchik N. V. et al. Antimicrobial resistance of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2024, vol. 26, no. 1, pp. 67–78. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.67-78>.
- Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Beloborodov V. B. et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2016, vol. 61, no. 5–6, pp. 32–42.
- New Global PPS leaflet, English version. URL: www.global-pps.com/wp-content/uploads/2023/03/GLOBAL-PPS-FLYER-2023-UPDATE-FINAL-1.pdf (accessed: 10.12.2024).
- New Global PPS leaflet, English version. URL: www.globalpps.com/wp-content/uploads/2023/03/GLOBAL-PPS-FLYER-2023-UPDATE-FINAL-1.pdf (accessed: 01.12.2024).
- Political Declaration of the UN General Assembly High-Level Meeting on antimicrobial resistance 2024. URL: <https://www.un.org/pga/wp-content/uploads/sites/108/2024/09/FINAL-Text-AMR-to-PGA.pdf> (accessed: 16.12.2024).
- Surveillance of health care-associated infections at national and facility levels: practical handbook. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379248/9789240101456-eng.pdf?sequence=1> (accessed: 16.12.2024).
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2024. Oslo, 2024. URL: https://atcddd.fhi.no/filearchive/publications/2024_guidelines_final_web.pdf (accessed: 23.09.2024).

16. Avdeev S., Rachina S., Belkova Y. et al. On behalf of russian global-pps project study group. antimicrobial prescribing patterns in patients with COVID-19 in Russian multi-field hospitals in 2021: results of the Global-PPS Project // *Tropical Medicine Infectious Disease*. – 2022. – Vol. 75, № 7. – P. 12. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7050075>.
17. Barriere S. L. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 151–153. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.983077>.
18. Brink A. J., Richards G. Best practice: Antibiotic decision-making in ICUs // *Current Opinion in Critical Care*. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 478–488. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000752>.
19. Calbo E., Boix-Palop L., Garau J. Clinical and economic impact of bacterial resistance: an approach to infection control and antimicrobial stewardship solutions // *Current Opinion in Infectious Disease*. – 2020. – Vol. 33, № 6. – P. 458–463. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000694>.
20. Chatterjee A., Modarai M., Naylor N. R. et al. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 18, № 12. – P. e368–e378. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2).
21. de Jonge S. W., Boldingh Q. J., Solomkin J. S. et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20, № 10. – P. 1182–1192. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30084-0).
22. Denny K. J., De Wale J., Laupland K. B. et al. When not to start antibiotics: Avoiding antibiotic overuse in intensive care unit // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2020. – Vol. 26, № 1. – P. 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.07.007>.
23. Jacoby T. S., Kuchenbecker R. S., Dos Santos R. P. et al. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit // *Journal of Hospital Infection*. – 2010. – Vol. 75, № 1. – P. 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.11.021>.
24. Kollef M. N., Sherman G., Ward S. et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients // *Chest*. – 1999. – Vol. 115, № 2. – P. 462–474. <https://doi.org/10.1378/chest.115.2.462>.
25. Langford B. J., So M., Raybardhan S. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 520–531. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>.
26. Macera M., Calò F., Onorato L. et al. Inappropriateness of Antibiotic Prescribing in Medical, Surgical and Intensive Care Units: Results of a Multicentre Observational Study // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. 475. <https://doi.org/10.3390/life11060475>.
27. Rachina S., Belkova Y., Kozlov R. et al. longitudinal point prevalence survey of antimicrobial consumption in russian hospitals: results of the Global-PPS project // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 446. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080446>.
28. Rafa E., Wałaszek M. Z., Wałaszek M. J. et al. The incidence of healthcare-associated infections, their clinical forms, and microbiological agents in intensive care units in southern poland in a multicentre study from 2016 to 2019 // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 2238. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052238>.
29. Trejnowska E., Deptuła A., Tarczyńska-Słomian M. et al. Surveillance of Antibiotic Prescribing in Intensive Care Units in Poland // *The Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 7. <https://doi.org/10.1155/2018/5670238>.
30. Versporten A. Antimicrobial use and HAI rates in Adult ICU's. International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (ESICEM), Brussels, 2019.
31. Vincent J. L., Rello J., Marshall J. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // *Journal of American Medical Association*. – 2009. – Vol. 302, № 21. – P. 2323–2329. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>.
32. Vincent J. L., Sakr Y., Singer M. et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017 // *Journal of American Medical Association*. – 2020. – Vol. 323, № 15. – P. 1478–1487. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>.
33. Winroth A., Andersson M., Fjällström P. et al. Automated surveillance of antimicrobial consumption in intensive care, northern Sweden: an observational case study // *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 67. <https://doi.org/10.1186/s13756-024-01424-2>.
34. Zarb P., Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point prevalence survey of antimicrobial use across Europe // *Drugs*. – 2011. – Vol. 71, № 6. – P. 745–755. <https://doi.org/10.2165/11591180-000000000-00000>.
16. Avdeev S., Rachina S., Belkova Y. et al. Antimicrobial Prescribing Patterns in Patients with COVID-19 in Russian Multi-Field Hospitals in 2021: Results of the Global-PPS Project. *Tropical Medicine Infectious Disease*, 2022, vol. 75, no. 7, pp. 12. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7050075>.
17. Barriere S. L. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2015, vol. 16, no. 2, pp. 151–153. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.983077>.
18. Brink A. J., Richards G. Best practice: Antibiotic decision-making in ICUs. *Current Opinion in Critical Care*, 2020, vol. 26, no. 5, pp. 478–488. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000752>.
19. Calbo E., Boix-Palop L., Garau J. Clinical and economic impact of bacterial resistance: an approach to infection control and antimicrobial stewardship solutions. *Current Opinion in Infectious Disease*, 2020, vol. 33, no. 6, pp. 458–463. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000694>.
20. Chatterjee A., Modarai M., Naylor N. R. et al. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018, vol. 18, no. 12, pp. e368–e378. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2).
21. de Jonge S. W., Boldingh Q. J., Solomkin J. S. et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, vol. 20, no. 10, pp. 1182–1192. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30084-0).
22. Denny K. J., De Wale J., Laupland K. B. et al. When not to start antibiotics: Avoiding antibiotic overuse in intensive care unit. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020, vol. 26, no. 1, pp. 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.07.007>.
23. Jacoby T. S., Kuchenbecker R. S., Dos Santos R. P. et al. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, 2010, vol. 75, no. 1, pp. 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.11.021>.
24. Kollef M. N., Sherman G., Ward S. et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 1999, vol. 115, no. 2, pp. 462–474. <https://doi.org/10.1378/chest.115.2.462>.
25. Langford B. J., So M., Raybardhan S. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2021, vol. 27, no. 4, pp. 520–531. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>.
26. Macera M., Calò F., Onorato L. et al. Inappropriateness of Antibiotic Prescribing in Medical, Surgical and Intensive Care Units: Results of a Multicentre Observational Study. *Life (Basel)*, 2021, vol. 11, no. 6, pp. 475. <https://doi.org/10.3390/life11060475>.
27. Rachina S., Belkova Y., Kozlov R. et al. Longitudinal Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption in Russian Hospitals: Results of the Global-PPS Project. *Antibiotics (Basel)*, 2020, vol. 9, no. 8, pp. 446. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080446>.
28. Rafa E., Wałaszek M. Z., Wałaszek M. J. et al. The Incidence of Healthcare-Associated Infections, Their Clinical Forms, and Microbiological Agents in Intensive Care Units in Southern Poland in a Multicentre Study from 2016 to 2019. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, vol. 18, no. 5, pp. 2238. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052238>.
29. Trejnowska E., Deptuła A., Tarczyńska-Słomian M. et al. Surveillance of Antibiotic Prescribing in Intensive Care Units in Poland. *The Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2018, vol. 2018, pp. 7. <https://doi.org/10.1155/2018/5670238>.
30. Versporten A. Antimicrobial use and HAI rates in Adult ICU's. International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (ESICEM), Brussels, 2019.
31. Vincent J. L., Rello J., Marshall J. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Journal of American Medical Association*, 2009, vol. 302, no. 21, pp. 2323–2329. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>.
32. Vincent J. L., Sakr Y., Singer M. et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *Journal of American Medical Association*, 2020, vol. 323, no. 15, pp. 1478–1487. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>.
33. Winroth A., Andersson M., Fjällström P. et al. Automated surveillance of antimicrobial consumption in intensive care, northern Sweden: an observational case study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 2024, vol. 13, no. 1, pp. 67. <https://doi.org/10.1186/s13756-024-01424-2>.
34. Zarb P., Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs*, 2011, vol. 71, no. 6, pp. 745–755. <https://doi.org/10.2165/11591180-000000000-00000>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белькова Юлия Андреевна

канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-4422-6517

Куркова Анастасия Алексеевна

канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-0076-8795

Рачина Светлана Александровна

д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-3329-7846

Козлов Роман Сергеевич

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0001-8728-1113

Бочанова Елена Николаевна

д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой микробиологии им. доцента Б. М. Зельмановича, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0003-4371-2342

Елохина Елена Викторовна

канд. мед. наук, врач-клинический фармаколог, БУЗ ОО «Областная клиническая больница», г. Омск, Российская Федерация.
ORCID: 0009-0001-5516-9087

Зырянов Сергей Кенсаринович

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-6348-6867

Игнатенко Ольга Викторовна

канд. мед. наук, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии, БУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-6353-2552

Ларин Егор Сергеевич

зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии, БУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-7450-6317

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Belkova Yuliya A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia.
ORCID: 0000-0002-4422-6517

Kurkova Anastasia A.

Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow, Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia.
ORCID: 0000-0002-0076-8795

Rachina Svetlana A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the RAS, Head of the Department of Hospital Therapy № 2, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.
ORCID: 0000-0002-3329-7846

Kozlov Roman S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Rector, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia.
ORCID: 0000-0001-8728-1113

Bochanova Elena N.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Associate Professor B.M. Zelmanovich Microbiology Department, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.
ORCID: 0000-0003-4371-2342

Elokhina Elena V.

Cand. of Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Omsk Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.
ORCID: 0009-0001-5516-9087

Zyryanov Sergey K.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of General and Clinical Pharmacology Department, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia.
ORCID: 0000-0002-6348-6867

Ignatenko Olga V.

Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Anaesthesiology and Intensive Care, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.
ORCID: 0000-0002-6353-2552

Larin Egor S.

Deputy Chief Physician for Anaesthesiology and Intensive Care, Hospital for War Veterans № 3, Moscow, Russia.
ORCID: 0000-0002-7450-6317

Мелконян Георгий Геннадьевич

д-р мед. наук, профессор, главный врач, ГБУЗ города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0001-7234-4185

Мищенко Владимир Михайлович

врач-клинический фармаколог, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0003-4114-4425

Овсянкин Анатолий Васильевич

канд. мед. наук, доцент, главный врач, ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, г. Смоленск, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-0779-091X

Палютин Шамиль Хусяинович

канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-0501-4853

Поплавская Ольга Георгиевна

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-6114-1216

Попов Дмитрий Александрович

д-р мед. наук, профессор РАН, зав. микробиологической (бактериологической) лабораторией, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0003-1473-1982

Портнягина Ульяна Семеновна

канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)», ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», г. Якутск, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0003-2791-9933

Решетько Ольга Вилоровна

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0003-3107-7636

Стреж Юлия Александровна

зав. отделом клинической фармакологии, ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-2789-3553

Сычев Игорь Николаевич

канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.
ORCID: 0000-0002-2970-3442

Melkonyan Georgiy G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Hospital for War Veterans № 3, Moscow, Russia.
ORCID: 0000-0001-7234-4185

Mishchenko Vladimir M.

Clinical Pharmacologist, Federal Centre of Traumatology, Orthopaedics and Endoprosthesis, Smolensk, Russia.
ORCID: 0000-0003-4114-4425

Ovsyankin Anatoliy V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Physician, Federal Centre of Traumatology, Orthopaedics and Endoprosthesis, Smolensk, Russia.
ORCID: 0000-0002-0779-091X

Palyutin Shamil K.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Clinical Pharmacology Department, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.
ORCID: 0000-0002-0501-4853

Poplavskaya Olga G.

Cand. of Sci. (Med.), Anaesthesiologist and Intensivist of Anaesthesiology and Intensive Care Department, Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia.
ORCID: 0000-0002-6114-1216

Popov Dmitriy A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the RAS, Head of Microbiology (Bacteriology) Department, A.M. Bakulev National Medical Research Centre for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.
ORCID: 0000-0003-1473-1982

Portnyagina Ulyana S.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and General Medical Practice (Family Medicine), M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Russia.
ORCID: 0000-0003-2791-9933

Reshetko Olga V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Pharmacology Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia.
ORCID: 0000-0003-3107-7636

Strezh Yuliya A.

Head of the Clinical Pharmacology Department, Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia.
ORCID: 0000-0002-2789-3553

Sychev Igor N.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Clinical Pharmacology and Therapy Department, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia.
ORCID: 0000-0002-2970-3442



© СС И. Ш. Кочоян, А. А. Обухова, З. А. Зарипова, 2025
<https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-40-46>

Использование классических параметров кардиореспираторного нагрузочного тестирования с целью выявления пациентов с высоким риском развития осложнений в торакальной хирургии

И. Ш. КОЧОЯН, А. А. ОБУХОВА, З. А. ЗАРИПОВА*

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

Поступила в редакцию 12.11.2024 г.; дата рецензирования 19.12.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить значимость классических показателей кардиореспираторного нагрузочного тестирования (КРНТ) для стратификации рисков развития сердечно-легочных осложнений после радикальной операции по поводу рака легкого.

Материалы и методы. Обследовали 185 пациентов с раком легкого (66 ± 9 лет, прооперированных в клинике ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2018–2023 гг. Определили и проанализировали показатели КРНТ, включенные в рекомендации по прогнозированию летального исхода и общего числа осложнений: метаболический эквивалент (МЕТ), потребление кислорода ($\dot{V}O_2/\text{кг}$ (мл/мин/кг; % от должного)), вентилаторный эквивалент по CO_2 ($\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$). Проводили статистический анализ данных: межгрупповые различия оценивали при помощи t-критерия Стьюдента, прогностическую значимость – U-критерия Манна–Уитни, разделяющее значение – индекса Юдена.

Результаты. Не выявлено зависимости развития сердечно-легочных осложнений от достигнутых значений МЕТ ($p = 0,513$), а также $\dot{V}O_2/\text{кг}$ (пик) ($p = 0,688$), $\dot{V}O_2/\text{кг}$ (АП) ($p = 0,707$), $\dot{V}O_2/\text{кг}$ (пик)% от должных ($p = 0,617$). Выявлены значимые различия по $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ на этапе анаэробного порога (АП): вероятность развития осложнений у пациентов с $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2(\text{АП}) \geq 32,649$ выше в 3,221 раза (95% ДИ: 1,304–4,571). Чувствительность и специфичность модели для $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ составили 69,8% и 60%, соответственно. $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ информативен также на этапе свободного педалирования (СП). Шансы развития сердечно-легочных осложнений были в 3,286 раз выше при $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ (СП) $\geq 37,874$ ($p > 0,001$). $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ сохраняет значимость после снятия нагрузки на всех этапах восстановления (B1, B2, B3). В группе риска пациенты с $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ (B1) $\geq 34,274$, сердечно-легочные осложнения развивались в 37,3% ($p > 0,001$), с $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ (B2) $\geq 37,533$ в 38,8% ($p > 0,001$), с $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ (B3) $\geq 38,508$ в 32,6% случаев ($p = 0,007$).

Заключение. Вопреки принятым рекомендациям по прогнозированию летального исхода и общего числа осложнений после хирургических операций, значения МЕТ, а также $\dot{V}O_2/\text{кг}$ (пик) и $\dot{V}O_2/\text{кг}$ (АП) оказались не информативны для стратификации рисков при торакальных вмешательствах. $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ в отношении сердечно-легочных осложнений информативен не только на АП, но и на свободном педалировании и восстановлении, что делает его доступным для оценки функциональных резервов коморбидных пациентов с низкой толерантностью к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: вентилаторный эквивалент по углекислому газу, предоперационная оценка, рак легкого, КРНТ, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Кочоян И. Ш., Обухова А. А., Зарипова З. А. Использование классических параметров кардиореспираторного нагрузочного тестирования с целью выявления пациентов с высоким риском развития осложнений в торакальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 40–46. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-40-46>.

Applying of classic parameters of cardiorespiratory exercise testing to identify high-risk patients in thoracic surgery

IRINA SH. KOCHOYAN, ANNA A. OBUKHOVA, ZULFIYA A. ZARIPOVA*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 12.11.2025; review date 19.12.2025

ABSTRACT

The objective was to assess the significance of classical cardiopulmonary exercise testing (CPET) indicators to stratify the risks of cardiopulmonary complications after radical surgery for lung cancer.

Materials and methods. The study involved 185 patients with lung cancer aged (66 ± 9) years who have undergone surgery at the clinic of the Pavlov University in 2018–2023. The following indicators of the CPET included in the recommendations for predicting mortality and postoperative complications were determined and analyzed: metabolic equivalent of task (MET), oxygen consumption ($\dot{V}O_2/\text{kg}$, ml/min/kg, % of expected), ventilatory equivalent for CO_2 ($\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$). Statistical analysis of the data was carried out: intergroup differences were assessed using the Student t-test, prognostic significance – the Mann–Whitney U-test, and the separating value – the Youden index.

Results. No dependence was found between the development of complications and the achieved MET values ($p = 0,513$), as well as $\dot{V}O_2/\text{kg}$ (peak) ($p = 0,688$), $\dot{V}O_2/\text{kg}$ (AT) ($p = 0,707$), $\dot{V}O_2/\text{kg}$ (peak)% of expected ($p = 0,617$). Significant differences in $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ were found at the anaerobic threshold (AT) stage: the probability of complications in patients with $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2(\text{AT}) \geq 32,649$ was 3.221 times higher (95% CI: 1.304 – 4.571). The sensitivity and specificity of the model for $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ were 69.8% and 60%, respectively. $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ is also informative at the free pedaling (FP) stage. The odds of cardiopulmonary complications were 3.286 times higher with $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ (FP) $\geq 37,874$ ($p > 0,001$). $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ retains its significance after unloading at all stages of recovery (R1, R2, R3). In the risk group patients with $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ (B1) $\geq 34,274$, complications developed in 37.3% ($p > 0,001$), with $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ (B2) $\geq 37,533$ in 38.8% ($p > 0,001$), with $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ (B3) $\geq 38,508$ in 32.6% of cases ($p = 0,007$).

Conclusions. Contrary to accepted recommendations for predicting mortality and cardiopulmonary complications after surgical interventions, the values of MET, as well as $\dot{V}O_2/\text{kg}$ (peak) and $\dot{V}O_2/\text{kg}$ (AT) were not informative for risk stratification in thoracic surgery. $\dot{V}E/\dot{V}'\text{CO}_2$ in relation to cardiopulmonary complications is informative not only on AT, but also during free pedaling and recovery, which makes it available for assessing the functional reserves of comorbid patients with low exercise tolerance.

Keywords: ventilatory equivalent for carbon dioxide, preoperative assessment, lung cancer, CPET, postoperative complications

For citation: Kochoyan I. Sh., Obukhova A. A., Zaripova Z. A. Applying of classic parameters of cardiorespiratory exercise testing to identify high-risk patients in thoracic surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 40–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-40-46>.

* Для корреспонденции:
Зульфия Абдулловна Зарипова
E-mail: realzulya@mail.ru

* Correspondence:
Zulfiya A. Zaripova
E-mail: realzulya@mail.ru

Введение

Несмотря на использование в торакальной хирургии большого количества шкал по оценке рисков развития послеоперационных осложнений, их предикторная способность остается вариабельной и зависит от множества предшествующих факторов. Некоторые шкалы опираются на физическое состояние пациентов и риск анестезии, другие – на немодифицируемые факторы, такие как пол, возраст, объем оперативного вмешательства [2, 13]. Однако пациенты с идентичными антропометрическими характеристиками и структурными изменениями в рамках одной нозологии могут иметь различные резервы, в связи с этим оценка функционального статуса становится золотым стандартом для выявления индивидуального риска развития осложнений [4]. Для анестезиолога-реаниматолога прогнозирование рисков является ключевым фактором при определении тактики ведения пациента в периоперационном периоде, а понимание механизмов развития осложнений является первой ступенью к возможности влиять на них и/или профилактировать, что определяет безопасность анестезии. Использование кардиореспираторного нагрузочного тестирования (КРНТ) для оценки риска послеоперационных осложнений возросло за последнее десятилетие. КРНТ обеспечивает объективную оценку функционального статуса до операции и выявляет причины снижения толерантности к физическим нагрузкам. Информация, полученная с помощью данного исследования, может быть использована для оценки вероятности периоперационной заболеваемости и смертности. При условии внедрения КРНТ в рутинное предоперационное обследование предоперационная оценка состояния пациента становится индивидуально-ориентированной и обеспечивает получение достоверных результатов, которые могут быть использованы при принятии клинических решений [7].

В рекомендации по прогнозированию летального исхода и общего числа осложнений после различных хирургических вмешательств на данный момент в рекомендации включены такие классические показатели, как метаболический эквивалент (МЕТ), пиковое (и/или максимальное) потребление кислорода ($\dot{V}O_2$ peak, л/мин), потребление кислорода на этапе анаэробного порога ($\dot{V}O_2$ (АП), мл/мин/кг) и вентиляторный эквивалент по углекислому газу ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) на уровне анаэробного порога (АП), которые можно получить с помощью нагрузочных тестов с одновременной оценкой сердечно-сосудистой и дыхательной систем в динамике, как пока-

зателя состоятельности резервов организма [4, 12]. Однако указанные ранее в рекомендациях границы и применимость этих показателей для прогнозирования даже кардиологических катастроф, сейчас оспариваются, а для оценки респираторных осложнений практически не используются [5, 6]. В связи с этим оценивание классических переменных перед торакальными вмешательствами, где присутствует нарушение структурной целостности грудной клетки и кардиореспираторного континуума, и их возможное влияние на совокупный риск развития послеоперационных сердечно-легочных осложнений, является актуальной задачей.

Цель – оценить информационную значимость классических показателей кардиореспираторного нагрузочного тестирования для стратификации рисков развития сердечно-легочных осложнений после радикальной резекции по поводу рака легкого.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование вошли 185 пациентов в возрасте 66 ± 9 лет, среди них было 120 (64,9%) мужчин и 65 (35,1%) женщин, которым выполняли открытое оперативное вмешательство по поводу рака легкого в клинике ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в период 2018–2023 гг. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: пациенты с раком легкого старше 18 лет, которым запланировано открытое оперативное вмешательство на легких в объеме резекции легких или пульмонэктомии.

Критерии исключения: отказ пациента, невозможность выполнения КРНТ из-за технических проблем или наличия общесоматических противопоказаний (острый период инфаркта миокарда и нестабильная стенокардия, гемодинамически значимые аритмии, интеллектуально-мнестические нарушения и психические расстройства, эндокардит, острый миокардит или перикардит, аортальный стеноз, неконтролируемая сердечная недостаточность, подозрение на расслоение или разрыв аневризмы аорты, неконтролируемая бронхиальная астма, снижение сатурации артериальной крови в покое $> 85\%$, стеноз ствола левой коронарной артерии, тяжелая артериальная гипертензия в покое выше 200 мм рт. ст., значимая легочная гипертензия, текущий тромбоз сосудов нижних конечностей и/или недавно перенесенная тромбоэмболия ветвей легочной артерии, аневризма брюшного отдела аорты, заболевания опорно-двигательного аппарата и облитерирующий атеросклероз сосудов нижних

Таблица 1. Структура заболеваемости раком легкого у обследованных пациентов
Table 1. The structure of lung cancer incidence in the examined patients

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	женский	65	35,1	28,3–42,5
	мужской	120	64,9	57,5–71,7
Диагноз	центральный рак	51	27,6	21,3–34,6
	периферический рак	134	72,4	65,4–78,7
Осложнения	без сердечно-легочных осложнений	141	76,2	69,4–82,2
	с сердечно-легочными осложнениями	44	23,8	17,8–30,6

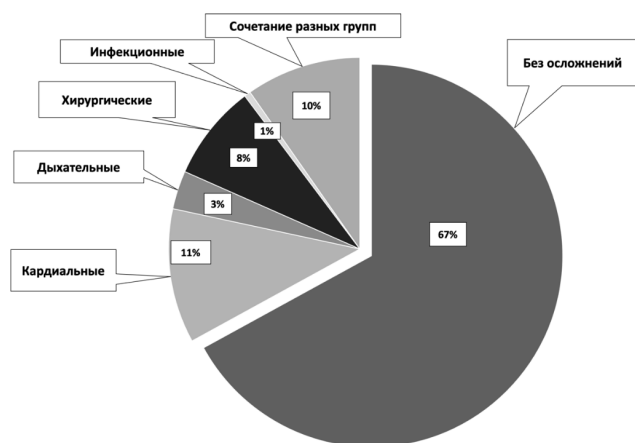


Рис. 1. Диаграмма структуры послеоперационных осложнений у пациентов с раком легкого
Fig. 1. Diagram of the structure of postoperative complications in patients with lung cancer

конечностей ограничивающие возможность проведения теста).

В начальной выборке было 225 пациентов с предварительным диагнозом «рак легкого», из окончательного анализа были исключены 40 человек ввиду отмены оперативного вмешательства или изменения тактики лечения.

Структура заболеваний представлена в табл. 1. Всем пациентам в предоперационном периоде проводили КРНТ. Структура заболеваемости раком легкого: среди женщин – периферический у 54 человек (83,1%), центральный – у 11 человек (16,9%); среди мужчин – периферический у 80 человек (66,7%), центральный – у 40 человек (33,3%).

Индекс массы тела (ИМТ) у обследуемых пациентов составил 26 (23–29). У 61 пациента (33%) развились осложнения в послеоперационном периоде, у 8 пациентов (4,3%) наступил летальный исход. В послеоперационном периоде развивались кардиальные (11,4%), дыхательные (3,2%), хирургические (8,1%), инфекционные (0,5%) осложнения. При этом у 9,7% пациентов встречались различные комбинации данных групп осложнений. Структура осложнений представлена на рис.1. Для итогового анализа мы учитывали только кардиальные и дыхательные осложнения (наблюдали развитие таких осложнений как пароксизм фибрилляции предсердий, пароксизм АВ-узловой тахикардии, кардиогенный отек легких, обострение ХОБЛ, пневмонию, ателек-

таз, острую ДН), которые развились у 44 человек (23,8% от общего числа пациентов; 14,6% в структуре всех осложнений), которые могли иметь связь с исходным функциональным статусом пациента, и не оценивали хирургические и инфекционные осложнения.

КРНТ проводили с помощью установки Cortex MetaLyser 3B, SunTech Tango M2, Custo Cardio 200 и велоэргометра Ergoline (Германия). Для всех пациентов был выбран единый протокол с непрерывно возрастающей (рамповой) нагрузкой с приростом 10 Вт/мин. Оценивали показатели, включенные в рекомендации по прогнозированию летального исхода и общего числа осложнений: MET, $V'O_2$ /кг (мл/мин/кг; % от должного), $V'E/V'CO_2$. Приведенные показатели оценивались на различных этапах нагрузки: на этапе свободного педалирования (СП), на этапе анаэробного порога (АП), на пике нагрузки (пик), на 1-й, 2-й и 3-й минутах восстановления (B1, B2 и B3 соответственно). Все пациенты были разделены на две группы, в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-легочных осложнений в послеоперационном периоде.

Для статистического анализа использована программа StatTech v.4.5.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия, 2024 г.). Переменные в выборке проверяли на предмет соответствия закону нормального распределения с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменной и характера распределения оценивали при помощи t-критерия Стьюдента, критерия Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p > 0,05$. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Оценку значимости показателей

Таблица 2. Статистический анализ связи классических переменных кардиореспираторного нагрузочного тестирования, включенных в рекомендации, с развитием послеоперационных сердечно-легочных осложнений
Table 2. Statistical analysis of the association of classical cardiopulmonary exercise testing variables included in the guidelines with the development of cardiopulmonary postoperative complications

Показатель		Категория		p
		Без сердечно-легочных осложнений (n = 144)	С сердечно-легочными осложнениями (n = 41)	
MET	Me	4,6	4,55	0,513
	Q ₁ –Q ₃	3,9 – 5,4	4,3–5,4	
V'O ₂ /кг(пик) мл/мин/кг	M ± SD	14,57 ± 4	14,85 ± 4,1	0,688
	95% ДИ	13,91–15,24	13,61–16,1	
V'O ₂ /кг (пик) % от должных значений	Me	67	72	0,617
	Q ₁ – Q ₃	57– 83	55,5–90,25	
V'O ₂ /кг (АП) мл/мин/кг	M ± SD	11,76 ± 2,77	11,57 ± 3,53	0,707
	95% ДИ	11,3–12,22	10,48–12,65	

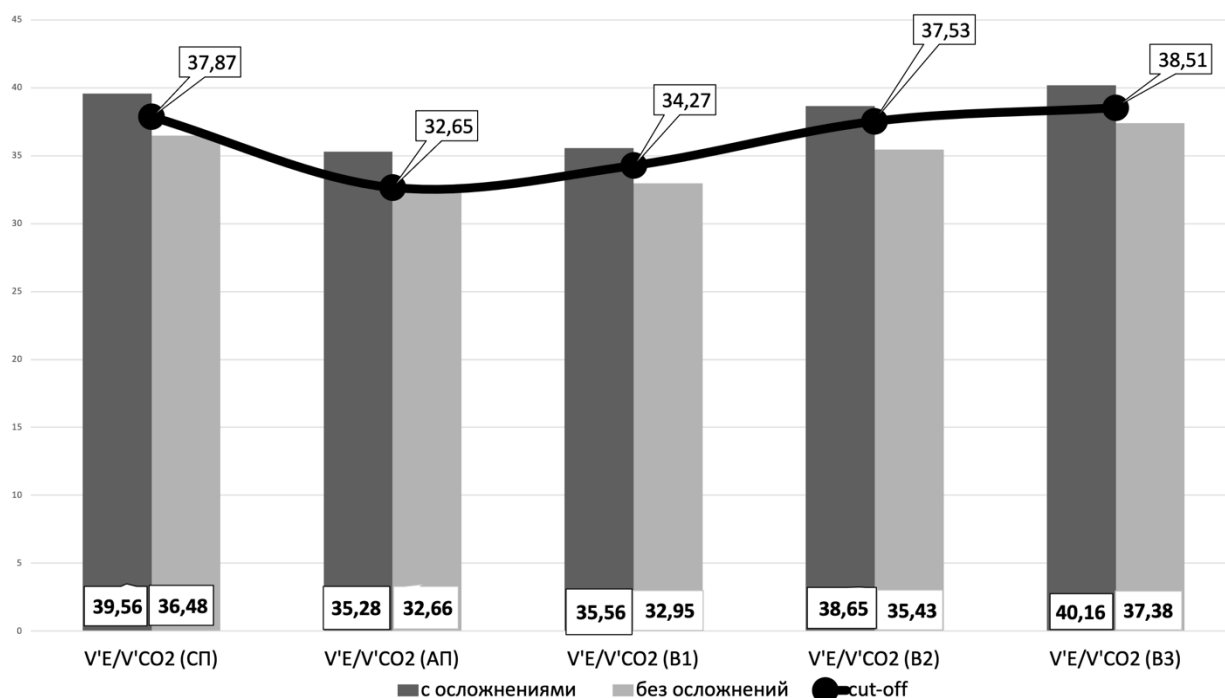


Рис. 2. Диаграмма динамического измерения вентиляторного эквивалента по углекислому газу (V'E/V'CO₂) в зависимости от этапа кардиореспираторного нагрузочного тестирования в группа с осложнениями и без них: СП – этап свободного педалирования (без нагрузки на педали), АП – анаэробный порог, В1, 2, 3 – соответственно, 1, 2 и 3 минуты восстановительного периода

Fig. 2. Diagram of dynamic measurement of the ventilatory equivalent for carbon dioxide (V'E/V'CO₂) depending on the stage of cardiopulmonary exercise testing in the group with and without complications: СП – stage of free pedaling, АП – anaerobic threshold, В1, 2, 3 – respectively, 1, 2 and 3 minutes of the recovery period V'E/V'CO₂ не показал статистически значимой связи с наступлением летального исхода в ходе госпитализации ($p > 0,05$).

КРНТ для прогнозирования сердечно-легочных осложнений производили с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Результаты

Не было выявлено статистически значимой зависимости развития сердечно-легочных осложнений от достигнутых значений MET ($p = 0,387$). Неинформативным с точки зрения прогнозирования сердечно-легочных осложнений также оказалось и измерение уровня потребления кислорода: как абсолютных

(V'O₂/кг(пик), $p = 0,372$, V'O₂/кг (АП), $p = 0,396$), так и относительных значений (V'O₂/кг (пик)% от должных, $p = 0,791$), представлены в табл. 2.

При этом были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов по V'E/V'CO₂ на этапе анаэробного порога, что согласуется с данными других авторов [4]. Так, 32,7% пациентов с V'E/V'CO₂(АП) ≥ 32,649 имели сердечно-легочные осложнения в послеоперационном периоде ($p = 0,002$). При этом шансы на развитие сердечно-легочных осложнений в этой группе были выше в 3,221 раза, по сравнению с группой

с $V'E/V'CO_2$ (АП) $> 32,649$, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,304–4,571). Чувствительность и специфичность модели для $V'E/V'CO_2$ составили 69,8% и 60% соответственно.

Кроме того, $V'E/V'CO_2$ оказался информативен и на этапе СП. Шансы развития сердечно-легочных осложнений были в 3,286 раз выше при $V'E/V'CO_2$ (СП) $\geq 37,874$ ($p > 0,001$), различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,623–6,652).

$V'E/V'CO_2$ сохраняет статистическую значимость и после снятия нагрузки на всех этапах восстановления (B1, B2, B3). Так, в группе риска оказались пациенты с $V'E/V'CO_2$ (B1) $\geq 34,274$, где сердечно-легочных осложнения развивались в 37,3% случаев ($p > 0,001$). На второй минуте при $V'E/V'CO_2$ (B2) $\geq 37,533$ осложнения были у 38,8% пациентов ($p > 0,001$). На третьей минуте $V'E/V'CO_2$ (B3) $\geq 38,508$ связан с высоким процентом осложнений у 32,6% пациентов ($p = 0,007$). Динамика изменений $V'E/V'CO_2$ на всех этапах проведения КРНТ представлена на рис. 2.

Обсуждение

Использование КРНТ в предоперационной оценке основано на суждении о том, что дисфункция органов развивается в условиях стресса. Сердечный выброс, легочная вентиляция, потребление кислорода и выделение углекислого газа увеличиваются во время физической нагрузки пропорционально ее мощности. КРНТ отражает работу дыхательной и сердечно-сосудистой систем в условиях стресса и обеспечивает оценку кардиореспираторных резервов. Торакотомия и непосредственно послеоперационный период являются стрессовыми факторами для сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в связи с этим реакцию организма на физическую нагрузку следует оценивать как предиктор послеоперационной заболеваемости и смертности [7].

Вентиляторный эквивалент по углекислому газу ($V'E/V'CO_2$) – это объем вентиляции, который необходим для выведения 1 литра CO_2 . Данный показатель отражает эффективность вентиляции [10, 12]. Повышение данного параметра наблюдается при таких заболеваниях как сердечная недостаточность, легочная гипертензия, легочный фиброз [6].

Уменьшение легочного сосудистого русла после резекции легкого может ухудшить легочную гемодинамику, особенно у пациентов с уже существующей субклинической легочной гипертензией или скрытой сердечной недостаточностью [11].

Недавние исследования демонстрируют более высокую информативность данного показателя по сравнению с $V'O_{2max}$ для прогнозирования послеоперационных осложнений [6, 9]. В исследовании F. E. Gravier et al. оценена возможность использования $V'E/V'CO_2$ как критерия эффективности предоперационной подготовки торакальных пациентов: проводимые мероприятия по преабилитации существенно увеличили $V'O_{2peak}$, но не привели к

изменению $V'E/V'CO_2$, однако была выявлена значительная умеренная отрицательная корреляция между $V'E/V'CO_2$ и $V'O_{2peak}$ [3].

В действующих рекомендациях $V'E/V'CO_2$ оценивается только на АП [4]. Значимость $V'E/V'CO_2$ на анаэробном пороге объясняется особенностями метаболизма. При достаточном потреблении кислорода и адекватной его доставке тканям энергия синтезируется путем аэробного гликолиза. При достижении уровня физической нагрузки, когда тканевой обмен превышает возможности потребления кислорода, происходит переход на анаэробный гликолиз с высвобождением лактата – преодолевается анаэробный порог [12]. Лактат буферизируется с образованием CO_2 . В свою очередь, увеличение метаболизма углекислоты в норме ведет к увеличению минутной вентиляции для обеспечения респираторной компенсации метаболического ацидоза [10]. В группе риска развития послеоперационных осложнений оказались пациенты с увеличенным вентиляторным эквивалентом по углекислому газу, что отражает недостаточную эффективность вентиляции: ввиду сниженных функциональных резервов им требуется существенное увеличение минутной вентиляции для адекватного выведения углекислого газа. Данное состояние у пациентов с раком легкого, вероятнее всего, связано с нарушением перфузии и/или вентиляционно-перфузионных отношений.

Однако часть пациентов с раком легкого, ввиду наличия сопутствующей патологии и снижения толерантности к физической нагрузке, не могут достичь анаэробного порога при выполнении КРНТ. В нашем исследовании проводился анализ вентиляторного эквивалента на этапе СП, когда мощность нагрузки равна нулю, но уже требуется активная работа сердечно-сосудистой и дыхательной систем. При наличии явной или скрытой сердечно-сосудистой патологии многие исследователи особое внимание уделяют этапу восстановления [1, 12]. Нами было выявлено, что респираторный эквивалент показателен и в восстановительном периоде, что, вероятно, является следствием недостаточного выведения углекислоты во время выполнения физической нагрузки и также может быть связано с нарушением перфузии. В свою очередь нарушение перфузии может указывать на несостоятельность сердечно-сосудистой системы, даже в отсутствии явной кардиальной патологии, что и определяет осложнения со стороны сердца. Считается, что возможный механизм связи между $V'E/V'CO_2$ и развитием нежелательных явлений в послеоперационном периоде может быть обусловлен уменьшением сосудистого русла после анатомической резекции легкого, что может усугубить несоответствие вентиляционно-перфузионных отношений у пациентов со скрытой субклинической легочной гипертензией или сердечной недостаточностью [9].

Таким образом, определение вентиляторного эквивалента по углекислому газу с помощью КРНТ позволяет не только стратифицировать риски

послеоперационных сердечно-легочных осложнений, но и судить о вероятных причинах снижения функциональных резервов с необходимостью расширения стандартных рамок предоперационного обследования и поиском методов коррекции перед оперативным вмешательством, что делает актуальным дальнейшее исследование.

Выводы

1. Вопреки принятым рекомендациям по прогнозированию летального исхода и общего числа осложнений после различных хирургических вмешательств, значения метаболического эквивалента (МЕТ, $p = 0,513$), а также потребления кислорода на пике нагрузки ($V'O_2/\text{кг(пик)}$, $p = 0,688$; $V'O_2/\text{кг (пик)}\%$ от должных, $p = 0,617$), и на этапе анаэробного порога ($V'O_2/\text{кг (АП)}$, $p = 0,707$) оказались неинформативными для стратификации ри-

сков развития сердечно-легочных осложнений при торакальных вмешательствах.

2. Пациенты с $V'E/V'CO_2$ выше или равным 32,649 на анаэробном пороге имеют высокий риск развития сердечно-легочных осложнений в послеоперационном периоде.

3. Вентиляторный эквивалент по углекислому газу информативен не только на анаэробном пороге, но и на этапе свободного педалирования и восстановления, что делает данный показатель доступным для оценки функциональных резервов коморбидных пациентов с низкой толерантностью к физическим нагрузкам.

4. В группу риска по развитию сердечно-легочных осложнений следует включать пациентов с $V'E/V'CO_2$ выше или равным 37,874 на этапе свободного педалирования, выше или равным 34,274, 37,533 и 38,508 на 1-й, 2-й и 3-й минутах восстановления соответственно.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова О. А., Кузлин С. Г. Скорость восстановления сердечного ритма после нагрузки при физической реабилитации кардиологических пациентов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 95–100.
2. Brunelli A., Chaudhuri N., Kefaloyannis M. et al. Eurolung risk score is associated with long-term survival after curative resection for lung cancer // Thorac Cardiovasc Surg. – 2021. – № 3. – P. 776–786. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.06.151>.
3. Gravier F. E., Bonnevie T., Boujibar F. et al. Effect of prehabilitation on ventilatory efficiency in non-small cell lung cancer patients: A cohort study // Thorac Cardiovasc Surg. – 2019. – № 6. – P. 2504–2512. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.016>.
4. Guazzi M., Arena R., Halle M. et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 14. – P. 1144–1161. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw180>.
5. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43, № 39. – P. 3826–3924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>.
6. Jain A., Philip B., Begum M. et al. Risk stratification for lung cancer patients // Cureus. – 2022. – № 14. <https://doi.org/10.7759/cureus.30643>.
7. Kallianos A., Rapti A., Tsimpoukis S. et al. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) as preoperative test before lung resection // J Thorac Dis. – 2012. – № 4. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2012.s017>.
8. Levett D. Z. H., Jack S., Swart M. et al. Perioperative Exercise Testing and Training Society (POETTS). Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct,

REFERENCES

1. Ivanova O. A., Kuklin S. G. Rate of recovery of heart rate after exercise during physical rehabilitation of cardiac patients. *Cardiovascular therapy and prevention*, 2018, vol. 17, no. 2, pp. 95–100. (In Russ.).
2. Brunelli A., Chaudhuri N., Kefaloyannis M. et al. Eurolung risk score is associated with long-term survival after curative resection for lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, no. 3, pp. 776–786. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.06.151>.
3. Gravier F. E., Bonnevie T., Boujibar F. et al. Effect of prehabilitation on ventilatory efficiency in non-small cell lung cancer patients: A cohort study. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, no. 6, pp. 2504–2512. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.016>.
4. Guazzi M., Arena R., Halle M. et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 14, pp. 1144–1161. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw180>.
5. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *European Heart Journal*, 2022, vol. 43, no. 39, pp. 3826–3924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>.
6. Jain A., Philip B., Begum M. et al. Risk stratification for lung cancer patients. *Cureus*, 2022, no. 14. <https://doi.org/10.7759/cureus.30643>.
7. Kallianos A., Rapti A., Tsimpoukis S. et al. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) as preoperative test before lung resection. *J Thorac Dis*, 2012, no. 4. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2012.s017>.
8. Levett D. Z. H., Jack S., Swart M. et al. Perioperative Exercise Testing and Training Society (POETTS). Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct,

- and physiological interpretation // *Br J Anaesth* – 2018. – № 3. – P. 484–500. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.020>.
9. Miyazaki T., Callister M. E. J., Franks K. et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide slope is associated with postoperative survival after anatomical lung resection // *Lung Cancer* – 2018. – № 125. – P. 218–222. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.10.003>.
 10. Pele I., Mihălțan F. D. Cardiopulmonary exercise testing in thoracic surgery // *Pneumologia, Sciendo*. – 2020. – № 69. – P. 3–10. <https://doi.org/10.2478/pneum-2020-0001>.
 11. Torchio R., Mazzucco A., Guglielmo M. et al. ventilation to carbon dioxide output ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope) is the strongest death predictor before larger lung resections // *Monaldi Arch Chest Dis*. – 2017. – № 22. – P. 85–90. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2017.817>.
 12. Wasserman K., Hansen J. E., Sue D. Y. et al. Principles of exercise testing and interpretation including pathophysiology and clinical applications // 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; a Wolter Kluwer business. – 2020. – 600 p.
 13. Yamamichi T., Ichinose J., Omura K. et al. Impact of postoperative complications on the long-term outcome in lung cancer surgery // *Surg Today*. – 2022. – № 52. – P. 1254–1261. <https://doi.org/10.1007/s00595-022-02452-4>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Кочоян Ирина Шакроевна

Ординатор 1-го года кафедры анестезиологии
и реаниматологии.

E-mail: ikochoyan@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-5883-417X

Обухова Анна Алексеевна

канд. мед. наук, врач функциональной диагностики
отделения функциональной диагностики № 2.

E-mail: Obukhova_ann@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4818-9255

Зарипова Зульфия Абдулловна

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реанимации, руководитель центра аттестации и аккредитации.

E-mail: realzulya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2224-7536

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov University,
6/8, L.Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Kochoyan Irina Sh.

1st year Clinical Resident of the Department of Anesthesiology
and Resuscitation.

E-mail: ikochoyan@yandex.ru, ORCID: 0009-0000-5883-417X

Obukhova Anna A.

Cand. of Sci. (Med.), Physician, Functional Diagnostics
Department № 2.

E-mail: Obukhova_ann@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4818-9255

Zaripova Zulfya A.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Center
for Certification and Accreditation.

E-mail: realzulya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2224-7536



Влияние предоперационной нутритивной поддержки на основные показатели компонентного состава тела и питательного статуса у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском в абдоминальной онкохирургии

А. Ю. МЕДВЕДЕВ¹*, И. Н. ЛЕЙДЕРМАН², О. Г. ЕРЕМЕЕВА¹, Р. А. ЗУКОВ¹

¹ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского, г. Красноярск, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 09.12.2025 г.; дата рецензирования 04.01.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Компонентный состав тела у онкологических пациентов меняется под воздействием развивающейся опухоли, сопутствующей патологии, проводимого хирургического вмешательства. Биоимпедансный анализ является ключевым методом анализа компонентного состава. Изучение динамики основных показателей биоимпеданса и нутритивного статуса может дать важную информацию об эффективности предоперационной подготовки, а также способствовать более персонализированному выбору метода нутритивной поддержки в периоперационном периоде.

Цель – выявить основные закономерности изменения состава тела и нутритивного статуса на фоне предоперационной нутритивной поддержки у пациентов высокого операционно-анестезиологического риска в абдоминальной онкохирургии.

Материалы и методы. Проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование. Включено 89 пациентов, разделенных на контрольную и основную группы, которым планировались оперативные вмешательства по поводу злокачественных новообразований верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Рандомизацию осуществляли с помощью ресурса www.randomizer.org с составлением таблицы рандомизации на 120 случаев. В группе контроля подготовку к операции проводили «традиционными» методами. В основной группе предоперационная подготовка включала методы энтерального перорального (сипинг), энтерального зондового или парентерального питания. У всех пациентов оценивали динамику массы тела, показателей биоимпедансометрии, уровень общего белка, альбумина, трансферрина сыворотки крови, лимфоцитов периферической крови до и после операции.

Результаты. Предоперационная нутритивная поддержка привела к статистически значимому увеличению индекса массы тела, а также таких показателей компонентного состава тела, как тощая масса, индекс тощей массы ($p < 0,001$), скелетно-мышечная масса, индекс скелетно-мышечной массы ($p = 0,002$), активная клеточная масса, индекс активной клеточной массы ($p < 0,001$), фазовый угол ($p = 0,002$). Увеличился объем как общей, так и внеклеточной жидкости ($p = 0,001$). При межгрупповом сравнительном анализе выявлен статистически значимо более высокий уровень общего белка в основной группе по сравнению с контролем на 3-и и 5-е сутки после операции ($p < 0,01$). Альбумин сыворотки крови до операции, на 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода был статистически значимо больше в группе пациентов с предоперационной нутритивной подготовкой ($p < 0,001$). В основной группе получено статистически значимое снижение частоты развития пневмоний в послеоперационном периоде ($p = 0,011$).

Заключение. Предоперационная нутритивная поддержка у пациентов высокого операционно-анестезиологического риска в абдоминальной онкохирургии благоприятно влияет на основные показатели состава тела, характеризующие соматический пул белка и резервы мышечной ткани. Полученные данные полностью соотносятся с положительной динамикой основных лабораторных маркеров нутритивного статуса и сопровождаются снижением частоты послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: высокий операционно-анестезиологический риск, периоперационный период, белково-энергетическая недостаточность, нутритивная поддержка, биоимпеданс, компонентный состав тела

Для цитирования: Медведев А. Ю., Лейдерман И. Н., Еремеева О. Г., Зукров Р. А. Влияние предоперационной нутритивной поддержки на основные показатели компонентного состава тела и питательного статуса у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском в абдоминальной онкохирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 47–58. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-47-58>.

Effect of preoperative nutritional support on the main indicators of body composition and nutritional status in patients with high operative and anesthetic risk in abdominal oncological surgery

ANDREY YU. MEDVEDEV¹*, ILYA N. LEYDERMAN², OLGA G. EREMEEVA¹, RUSLAN A. ZUKOV¹

¹ Krasnoyarsk Regional Clinical Oncologic Dispensary named after A. I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Received 09.12.2025; review date 04.01.2025

ABSTRACT

Introduction. Body composition in cancer patients is changed by the developing of tumor, concomitant pathology and surgical intervention. Bioimpedance analysis (BIA) is a key method of analyzing the body composition. The study of the dynamics of the main indicators of bioimpedance and nutritional status can provide important information about the effectiveness of preoperative preparation, as well as contribute to a more personalized choice of nutritional support in the perioperative period.

The objective was to identify the main patterns of changes in body composition and nutritional status during preoperative nutritional support in patients with high surgical and anesthetic risk in abdominal oncosurgery.

Materials and Methods. An open, randomized, prospective, controlled study was conducted. 89 patients were included, divided into control and main groups, who were scheduled for surgery for malignant neoplasms of the upper gastrointestinal tract. The randomization was carried out using

the resource www.randomizer.org and a randomization table for 120 people. In the control group, the preparation for surgery was carried out by «traditional» methods. In the main group, preoperative nutritional support included methods of enteral oral (sip feeding), enteral tube or parenteral nutrition. The dynamics of body weight, BIA parameters, serum total protein, albumin, transferrin, amount of peripheral blood lymphocytes were evaluated in all patients before and after surgery.

Results. Preoperative nutritional support led to a statistically significant increase in body mass index, as well as such BIA indicators as lean body mass, lean body mass index ($p < 0.001$), skeletal muscle mass, skeletal muscle mass index ($p = 0.002$), active cell mass, active cell mass index ($p < 0.001$), phase angle ($p = 0.002$). Both total and extracellular fluid increased ($p = 0.001$). Intergroup comparative analysis revealed a statistically significant higher level of total protein in the main group compared to the control on the 3rd and 5th day after surgery ($p < 0.01$). Serum albumin preoperatively, on the 3rd and 5th day of the postoperative period was statistically significant higher in the group of patients with preoperative nutritional preparation ($p < 0.001$). In the main group, a statistically significant decrease in the incidence of pneumonia in the postoperative period was obtained ($p = 0.011$).

Conclusion. Preoperative nutritional support in patients with high surgical and anesthesia risk in abdominal oncosurgery positively affects the main body composition indicators characterizing somatic protein pool and muscle tissue reserves. The obtained data fully correlate with the positive dynamics of the main laboratory markers of nutritional status, and are accompanied by a decrease in the incidence of postoperative complications.

Keywords: high surgical and anesthetic risk, perioperative period, protein-energy malnutrition, nutritional support, bioimpedance, body composition

For citation: Medvedev A. Yu., Leyderman I. N., Ereemeeva O. G., Zukov R. A. Effect of preoperative nutritional support on the main indicators of body composition and nutritional status in patients with high operative and anesthetic risk in abdominal oncological surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 47–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-47-58>.

* Для корреспонденции:

Андрей Юрьевич Медведев
E-mail: andrey.medvedev.91@mail.ru

* Correspondence:

Andrey Yu. Medvedev
E-mail: andrey.medvedev.91@mail.ru

Введение

Злокачественные новообразования являются второй по значимости причиной смертности в мире, а уровень заболеваемости и смертности от рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта на протяжении последних 35 лет остаются высокими [47]. Глобальный рост старения населения приводит к увеличению коморбидности среди онкологических пациентов, что повышает операционно-анестезиологический риск при проведении оперативных вмешательств у данной категории пациентов [8, 28, 30].

Использование анализа состава тела с помощью метода биоэлектрического импеданса (БИА) вызывает значительный интерес поскольку позволяет оценить такие показатели как тощая масса (ТМ), индекс скелетно-мышечной массы (ИСММ), жировая масса (ЖМ), количество общей воды (ОВ), внутриклеточной и внеклеточной воды. В публикациях последнего десятилетия представлены работы, посвященные прогнозированию клинического исхода на основании оценки динамики показателей БИА у пациентов с раком легких [14, 49], молочной железы [24], предстательной железы [40], желудка [33] и колоректальным раком [31].

БИА является простым, быстрым, неинвазивным методом, оборудование для его проведения портативно, а информация о составе тела, необходимая для диагностики белково-энергетической недостаточности, достаточно сильно коррелирует с данными, получаемым с помощью методов компьютерной томографии (КТ) [32] и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) [44].

Необходимо отметить, что хирургическое вмешательство по поводу рака может еще больше изменить состав тела и повысить риск прогрессирования белково-энергетической недостаточности. Пациенты с операбельным колоректальным раком продемонстрировали значительное снижение массы тела, жировой массы, а также увеличение индекса

скелетно-мышечной массы и общего содержания воды через 3 месяца после радикальной операции [45]. E. W. Fredrix et al. (1997) показали, что через 1 год после хирургического удаления опухоли у пациентов с немелкоклеточной карциномой легких показатели жировой и безжировой массы тела увеличились [22]. У пациентов с раком желудка безжировая масса тела и индекс скелетно-мышечной массы значительно снизились через 18–24 месяца после оперативного лечения [26]. Безжировая масса тела после гастрэктомии снизилась больше у пожилых пациентов (≥ 80 лет), чем у пациентов младше 80 лет [4]. В приведенных выше литературных источниках описываются изменения состава тела через 3–12 месяцев после операции по удалению злокачественной опухоли, и лишь в нескольких сообщениях о краткосрочных изменениях состава тела в период госпитализации пациента. В проведенных ранее исследованиях также были представлены данные о том, что потеря безжировой массы тела в течение 1 недели после операции была значительно больше, чем потеря жировой массы у пациентов с раком желудка [3]. У пациентов после операции на поджелудочной железе наблюдались изменения в распределении жидкости между вне- и внутриклеточными секторами, было отмечено снижение мышечной функции в течение первых 10 суток послеоперационного периода [39].

Развитие белково-энергетической недостаточности в периоперационном периоде связано с прогрессированием заболевания, негативным влиянием на качество жизни, высокой частотой инфекционных осложнений [16], а также плохой переносимостью противоопухолевой химиотерапии, и, как следствие, увеличением частоты послеоперационных осложнений, снижением выживаемости [46], повышением сроков пребывания в стационаре и стоимости проведенного лечения [36]. Согласно данным многочисленных исследований предоперационная нутритивная поддержка может не только улучшить

нутритивный статус пациента перед радикальной операцией, но и снизить частоту развития системной воспалительной реакции, ускорить восстановление пациентов с раком желудка, перенесших гастрэктомию с лимфодиссекцией [15]. Однако только в единичных исследованиях сообщалось о динамике показателей компонентного состава тела в результате подготовки пациента к радикальному хирургическому вмешательству, а также в раннем послеоперационном периоде у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) желудочно-кишечного тракта. Изучение данного аспекта может дать важную информацию, касающуюся эффективности предоперационной подготовки, а также способствовать более персонализированному выбору метода нутритивной поддержки в периоперационном периоде пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском.

Цель исследования – выявление основных закономерностей изменения состава тела и питательного статуса на фоне предоперационной нутритивной поддержки у пациентов высокого операционно-анестезиологического риска в абдоминальной онкохирургии.

Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование у пациентов онкоабдоминального отделения № 1 Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А. И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия). Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ: протокол № 11–21 от 03.11.2023 г.

Расчет объема выборки был проведен с использованием программы «G*Power version 3.1.9.2» [19]: уровень значимости статистических заключений составляет 95% (вероятность ошибки первого рода – 5%), показатель мощности – 90% (вероятность ошибки второго рода – 10%). В качестве статистического метода оценки различий использовали непараметрический критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок. С учетом вышеизложенного, объем каждой из групп определен – не менее 37 пациентов, общий объем выборки – не менее 72 пациентов.

Критерии включения в исследование (с обязательным наличием всех критериев):

- 1) лица обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет;
- 2) больные с онкологическим заболеванием верхних отделов желудочно-кишечного тракта I–III стадии (ЗНО пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, печени);
- 3) анестезиологический риск по шкале ASA III–IV класса;
- 4) операционно-анестезиологический риск по шкале P-POSSUM более 5%;
- 5) индекс коморбидности Charlson больше или равен 4 баллов;

6) плановое оперативное лечение;

7) «информированное согласие» пациента на участие в данном исследовании, подписанное перед оперативным вмешательством.

Критерии исключения из исследования (достаточно наличие 1 критерия):

- 1) тромбоэмболия легочной артерии;
- 2) острое желудочно-кишечное кровотечение;
- 3) пневмоторакс;
- 4) острое почечное повреждение.

В исследование не включали пациентов с онкологическим заболеванием IV стадии, с суб- и декомпенсированным сахарным диабетом, с выраженными нарушениями функции почек (СКФ менее 30 мл/мин), с печеночной недостаточностью в стадии суб- и декомпенсации, ХСН 3–4 ф. к. по NYHA, при наличии у пациента кардиостимулятора, а также при отказе от участия в исследовании.

Всех пациентов после проведения врачебной комиссии осматривал врач анестезиолог-реаниматолог в поликлиническом отделении онкодиспансера, проводя оценку степени операционно-анестезиологического риска с помощью систем ASA [1], POSSUM (Physiological and Operative Severity Scoring System for Enumeration of Morbidity and Mortality) [11, 37], также проводил оценку сопутствующей патологии (коморбидности) с помощью индекса Charlson [13, 21].

Пациентов онкоабдоминального отделения № 1, которым планировалось оперативное вмешательство по поводу ЗНО верхних отделов ЖКТ, случайным образом распределили в одну из двух групп для оценки динамики показателей состава тела в периоперационном периоде. С помощью ресурса www.randomizer.org сгенерировали таблицу рандомизации на 120 пациентов. В соответствии с таблицей рандомизации первоначально включили 102 пациентов. 13 пациентов затем были исключены в соответствии с критериями исключения. В результате в основную группу (1-я группа) вошли 52 пациента, в группу контроля (2-я группа) – 37 пациентов.

Все пациенты прошли скрининг на наличие проявлений белково-энергетической недостаточности с помощью шкал NRS2002 и ESMO 2008 [2, 6, 27]. Также проводили диагностику и оценку стадии раковой кахексии с помощью шкалы CASC IN [7] и новой шкалы стадирования кахексии (2018) [50].

Анализ компонентного состава тела осуществляли методом биоэлектрического импеданса аппаратом «МЕДАСС» (Россия), который применяет переменные синусоидальные электрические токи на рабочих частотах 50 и 5 кГц. Измерения проводили в поликлинике (до назначения предоперационной подготовки) и в день перед хирургическим вмешательством. В результате проведения БИА были получены следующие показатели: жировая масса тела, тощая масса тела, скелетно-мышечная масса, активная клеточная масса, индекс тощей массы, индекс скелетно-мышечной массы, индекс активной клеточной массы, индекс жировой массы тела, фазовый угол, внеклеточная жидкость, общая жидкость организма.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов основной и контрольной групп
Table 1. Main characteristics of patients in the main and control groups

Показатель	Контрольная группа (n = 52)	Основная группа (n = 37)	p
Возраст, лет	68 (61; 71)	67 (56; 72)	0,78***
Пол, мужской (n, %)	33 (63,5)	18 (46,8)	0,2**
Пол, женский (n, %)	19 (36,5)	19 (51,4)	
I стадия заболевания, n (%)	12 (23,1)	9 (24,3)	0,72*
II стадия заболевания, n (%)	12 (23,1)	11 (29,7)	
III стадия заболевания, n (%)	28 (53,8)	17 (45,9)	
ИМТ, кг/м ² (до операции)	26,1 (24,5–27,8)	26,2 (24,5–28)	0,96****
P-POSSUM (заболеваемость, %)	62 (57,6–66,3)	55,5 (50,6–60,3)	0,049****
P-POSSUM (летальность, %)	15,3 (9,6; 21)	13 (9,6; 17,2)	0,082***
P-POSSUM (физиологическая оценка, балл)	18 (16; 21)	18 (16; 21)	0,86***
P-POSSUM (операционная оценка тяжести, балл)	17,5 (17; 20)	17 (15; 18)	0,012***
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	6 (5; 7)	6 (5; 7)	0,96***
ASA – III балла, n (%)	42 (80,8)	24 (64,9)	0,14**
ASA – IV балла, n (%)	10 (19,2)	13 (35,1)	
ESMO-2008, балл	5 (3; 5)	4 (3; 5)	0,36***
CASC IN – нет кахексии, n (%)	18 (34,6)	13 (35,1)	0,1*
CASC IN – кахексия, n (%)	34 (65,4)	21 (56,8)	
CASC IN – прекахексия, n (%)	0	3 (8,1)	
NRS-2002, балл	3 (3; 4)	3 (3; 4)	0,82***
Новая шкала стадирования кахексии, балл	5,5 (3; 7)	5 (3; 7)	0,6***

Примечание: * – критерий χ^2 – Пирсона; ** – точный критерий Фишера; *** – U-Критерий Манна – Уитни; **** – t-Критерий Стьюдента.

Для оценки питательного (нутритивного) статуса применяли традиционные маркеры: индекс массы тела (ИМТ), общий белок, альбумин, трансферрин сыворотки крови, абсолютное количество лимфоцитов периферической крови.

В группе контроля в предоперационном периоде осуществляли «традиционное» ведение пациентов. В основной группе предоперационная подготовка включала методы энтерального перорального (сипинг), энтерального зондового или парентерального питания, что определялось способностью пациента питаться через рот и выраженностью дисфункции ЖКТ. Сипинг проводили 34 пациентам (91,9%), энтеральное зондовое питание – двум пациентам (5,4%), парентеральное питание для предоперационной НП получил один пациент (2,7%). Длительность предоперационной НП составляла в среднем 10–12 суток. Подготовку методом сипинга осуществляли на амбулаторно-поликлиническом этапе, энтеральное зондовое и парентеральное питание – в отделении стационара.

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи пакета программ Statistical Package for the social Sciences – IBM SPSS Statistics 21. Проверка нормальности распределения определена с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (при $n > 50$) и Шапиро – Уилка (при $n \leq 50$). В случае $p < 0,05$ распределение признавалось отличным от нормального, при $p > 0,05$ – распределение признавалось нормальным. Результаты при нормальном распределении представлены средним значением со среднеквадратическим отклонением $M \pm SD$ (95% ДИ) (M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное

отклонение) (95% ДИ – доверительный интервал). Распределение, отличное от нормального, представлено медианой с размахом в виде Q1 и Q3 процентилей. Для сравнения качественных величин использовали показатель χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера. При анализе количественных величин при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента. При анализе количественных величин при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Для сравнения двух этапов наблюдения использовали парный t-критерий для показателей с нормальным распределением и критерий Уилкоксона для распределения, отличного от нормального. Для сравнения трех и более этапов наблюдения использовали ANOVA с повторным измерением для параметрических показателей, критерий Фридмана для непараметрических. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

С ноября 2023 г. по сентябрь 2024 г. в исследование было включено 102 пациента онкоабдоминального отделения, перенесших оперативные вмешательства по поводу ЗНО верхних отделов ЖКТ. В дальнейшем 13 пациентов исключили из исследования: 3 – по поводу тромбоэмболии легочной артерии, 5 – в связи с развившимся желудочно-кишечным кровотечением, 2 – в связи с острым повреждением почек, 3 – по поводу пневмоторакса.

В результате в основную группу вошли 18 мужчин и 19 женщин, средний возраст которых составил

Таблица 2. Нозологические формы ЗНО и тип операции в основной и контрольной группах
Table 2. Nosological forms of cancer and type of surgery in main and control groups

Показатель	Контрольная группа (n = 52)	Основная группа (n = 37)
<i>Нозологические формы ЗНО</i>		
Рак желудка, n	38	28
Рак пищевода, n	3	6
Рак поджелудочной железы, n	7	1
Рак печени, n	3	1
Рак двенадцатиперстной кишки, n	1	1
<i>Тип операции</i>		
Гастрэктомия, n,	24	19
Резекция желудка	11	8
Тораколапаротомия, резекция пищевода, n	6	7
Панкреатодуоденальная резекция (ПДР), n	8	2
Резекция печени, n	3	1

Таблица 3. Динамика показателей компонентного состава тела в основной группе перед операцией
Table 3. Dynamics of body composition indicators in the main group before surgery

Показатели	Поликлиника	Перед операцией	p
Индекс массы тела, кг/м ²	25,6 (21,1–30,1)	26,0 (21,9–30,5)	< 0,001*
Тошная масса, кг	52,8 (45,8–65)	53,8 (46,2–65,3)	< 0,001*
Индекс тощей массы, кг/м ²	19,7±2,7	20,1±2,6	< 0,001*
АКМ, кг	25,6 (21,3–34,2)	27,6 (22–34,1)	< 0,001*
ИАКМ, кг/м ²	9,8 (8,2–11,7)	10 (8,8–11,5)	< 0,001*
СКМ, кг	26,7±7,3	27,4±7	0,002*
ИСКМ, кг/м ²	9,4±1,9	9,7±1,7	0,002**
Жировая масса, кг	14,3 (9,35–6,25)	14,3 (9–24,75)	0,38*
ИЖМ, кг/м ²	5 (3,5–9)	5,11 (3,2–8,7)	0,37*
ОЖ, кг	38,8 (33,5–47,5)	39,4 (33,8–46,4)	0,001*
ВКЖ, кг	16,3±3,1	16,7±3	0,001*
Соотношение ВКЖ/КЖ	0,65 (0,62–0,69)	0,66 (0,62–0,71)	0,002*
ФУ	5,4±1,03	5,5±1,05	0,002*

Примечание: * – Критерий Вилкоксона; ** – парный t-критерий Стьюдента; ЖМ – жировая масса; ИЖМ – индекс жировой массы; ТМ – тощая масса; ИТМ – индекс тощей массы; СММ – скелетно-мышечная масса, ИСММ – индекс скелетно-мышечной массы; АКМ – активная клеточная масса; ИАКМ, индекс активной клеточной массы; ФУ – фазовый угол; ОЖ – общая жидкость; ВКЖ – внеклеточная жидкость; соотношение ВКЖ/КЖ – соотношение внеклеточной жидкости к клеточной жидкости.

67 лет. В группу контроля были включены 33 пациента мужского пола и 19 женщин, средний возраст – 68 лет. Статистически значимых различий по полу, возрасту и ИМТ не выявлено ($p > 0,05$). У большинства пациентов, включенных в исследование, была диагностирована III стадия онкологического заболевания. Статистически значимых различий в стадировании ЗНО между двумя группами не выявлено. Также группы статистически не различались по степени операционно-анестезиологического риска, коморбидности, по шкалам, характеризующим нутритивный статус и степень белково-энергетического дефицита (шкалы NRS-2002, ESMO-2008, CASC IN, новая шкала стадирования кахексии) (табл. 1). Состав групп сравним по нозологическим формам и типу проведенных операций (табл. 2).

Результатом проведения предоперационной нутритивной подготовки в основной группе стало статистически значимое увеличение индекса массы тела, а также таких показателей компонентного

состава тела как тощая масса, индекс тощей массы, скелетно-мышечная масса и индекс скелетно-мышечной массы, активная клеточная масса, индекс активной клеточной массы. Никак не изменилась жировая массы и индекс жировой массы. Отмечен статистически значимый прирост показателей общей и внеклеточной жидкости, а также соотношения ВКЖ/КЖ и фазового угла (табл. 3).

При оценке динамики основных лабораторных маркеров нутритивного статуса (табл. 4) в основной группе отмечается статистически значимое повышение уровня общего белка, альбумина, трансферрина при сравнении на этапе осмотра в поликлинике и после проведенной нутритивной поддержки перед операцией, что демонстрирует эффективность исследуемого варианта предоперационной подготовки и соответствует существенному увеличению таких показателей биоимпеданса, как тощая, активная клеточная масса, скелетно-мышечная масса, а также расчетных индексов, связанных с ними.

Таблица 4. Динамика основных маркеров белково-энергетической недостаточности в периоперационном периоде у пациентов основной группы**Table 4.** Dynamics of the main markers of protein-energy malnutrition in the perioperative period in patients of the main group

Параметр	Этап наблюдения	Основная группа (n = 37)	
		Значение параметра	p
Общий белок, г/л	Поликлиника	66,5 [63,76/70]	p ₁ < 0,001* p ₂ < 0,001* p ₃ < 0,001*
	Перед операцией	71,1 [68,6/72,9]	
	3-и сутки	55,2 [51,2/57,1]	
	5-е сутки	56,5 [52,1/60,3]	
Альбумин, г/л	Поликлиника	35,5 [33,7/37,2]	p ₁ < 0,001* p ₂ < 0,001* p ₃ < 0,001*
	Перед операцией	38,7 [35,8/40,7]	
	3-и сутки	29,6 [27,8/31,7]	
	5-е сутки	29,8 [26,2/34,9]	
Трансферрин, г/л	Поликлиника	2,3 [1,85/2,5]	p ₁ < 0,001* p ₂ < 0,001* p ₃ < 0,001*
	Перед операцией	2,63 [2,3/2,91]	
	3-и сутки	1,79 [1,51/2,01]	
	5-е сутки	1,75 [1,58/1,99]	
Лимфоциты периферической крови, абс. число	Поликлиника	1,35 [1,2/1,86]	p ₁ < 0,001* p ₂ < 0,001* p ₃ < 0,001*
	Перед операцией	1,65 [1,29/2,56]	
	3-и сутки	1,07 [0,84/1,35]	
	5-е сутки	1,25 [0,85/1,53]	

Примечание: * – критерий Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме[25%/75%]; p₁ – поликлиника – перед операцией; p₂ – перед операцией – 3-и сутки; p₃ – перед операцией – 5-е сутки.

Таблица 5. Динамика основных маркеров белково-энергетической недостаточности в послеоперационном периоде у пациентов контрольной группы**Table 5.** Dynamics of the main markers of protein-energy malnutrition in the postoperative period in patients of the control group

Параметр	Этапы наблюдения	Контрольная группа (n = 52)	
		Значение параметра	p
Общий белок, г/л	Перед операцией	70,5 [65,83/73,48]	p ₁ < 0,001* p ₂ < 0,001*
	3-и сутки	48,35 [45,64/53,76]	
	5-е сутки	51,42 [46,8/55,55]	
Альбумин, г/л	Перед операцией	35 [31,25/39,2]	p ₁ < 0,001* p ₂ < 0,001*
	3-и сутки	24,8 [21,55/27,2]	
	5-е сутки	24,05 [21,08/28,35]	
Трансферрин, г/л	Перед операцией	2,42 [1,95/2,90]	p ₁ < 0,001* p ₂ < 0,001*
	3-и сутки	1,61 [1,26/1,94]	
	5-е сутки	1,61 [1,36/1,86]	
Лимфоциты периферической крови, абс. число	Перед операцией	1,51 [1,24/2,21]	p ₁ < 0,001* p ₂ < 0,001*
	3-и сутки	0,84 [0,66/1,20]	
	5-е сутки	0,93 [0,71/1,27]	

Примечание: * – критерий Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [25%/75%]; p₁ – перед операцией – 3-и сутки; p₂ – перед операцией – 5-е сутки.

При анализе основных лабораторных маркеров питательного статуса в послеоперационном периоде в группе контроля отмечается статистически значимое снижение уровней общего белка, альбумина, трансферрина сыворотки кров, лимфоцитов периферической крови при сравнении показателей перед операцией и на 5-е сутки после операции (табл. 5).

При межгрупповом сравнительном анализе основных показателей нутритивного статуса выявлен статистически значимо более высокий уровень общего белка в основной группе по сравнению с контролем на 3-и и 5-е сутки после операции ($p < 0,01$). Уровень альбумина сыворотки крови до операции,

на 3 и 5-е сутки послеоперационного периода был статистически значимо выше в группе пациентов с предоперационной нутритивной подготовкой ($p < 0,001$). Не было выявлено различий уровней трансферрина сыворотки крови и абсолютного количества лимфоцитов периферической крови на всех этапах сравнения ($p > 0,05$) (табл. 6).

Следует отметить, что в основной группе было получено статистически значимое снижение частоты развития пневмоний в послеоперационном периоде ($p = 0,011$), а также определенная тенденция к снижению количества анастомозитов и частоты возникновения несостоятельности анастомозов по сравнению с контрольной группой (табл. 7).

Таблица 6. Динамика основных показателей белково-энергетической недостаточности в послеоперационном периоде у пациентов основной и контрольной групп

Table 6. Dynamics of the main indicators of protein-energy malnutrition in the postoperative period in patients of main and control groups

Показатель	Контрольная группа (n = 52)	Основная группа (n = 37)	p
<i>ИМТ, кг/м²</i>			
До операции	26,1 (24,5 – 27,8)	26,2 (24,5 – 28)	0,96**
3-и сутки	26,1 (24,5 – 27,8)	26,2 (24,5 – 28)	0,96**
5-е сутки	26,1 (24,5 – 27,8)	26,2 (24,5 – 28)	0,96**
<i>Общий белок, г/л</i>			
До операции	70,5 [65,83/73,48]	71,1 [68,6/72,9]	0,347*
3-и сутки	48,35 [45,64/53,76]	55,2 [51,2/57,1]	0,000361*
5-е сутки	51,42 [46,8/55,55]	56,5 [52,1/60,3]	0,004*
<i>Альбумин, г/л</i>			
До операции	35 [31,25/39,2]	38,7 [35,8/40,7]	0,00055*
3-и сутки	24,8 [21,55/27,2]	29,6 [27,8/31,7]	0,0000003*
5-е сутки	24,05 [21,08/28,35]	29,8 [26,2/34,9]	0,00001*
<i>Трансферрин, г/л</i>			
До операции	2,42[1,95/2,90]	2,63 [2,3/2,91]	0,314*
3-и сутки	1,61 [1,26/1,94]	1,79 [1,51/2,01]	0,143*
5-е сутки	1,61[1,36/1,86]	1,75 [1,58/1,99]	0,032*
<i>Лимфоциты периферической крови, абс. значения</i>			
До операции	1,51[1,24/2,21]	1,65 [1,29/2,56]	0,245*
3-и сутки	0,84[0,66/1,20]	1,07 [0,84/1,35]	0,104*
5-е сутки	0,93[0,71/1,27]	1,25 [0,85/1,53]	0,016*

Примечание: * – U-Критерий Манна – Уитни; ** – t-Критерий Стьюдента.

Таблица 7. Частота послеоперационных осложнений и клинический исход в сравниваемых группах

Table 7. Frequency of postoperative complications and clinical outcome in the compared groups

Показатель	Контрольная группа (n = 52)	Основная группа (n = 37)	p
Пневмония, n (%)	14 (27)	2 (5,4)	0,011*
Несостоятельность анастомоза, n (%)	3 (5,8)	0	0,26*
Анастомозит, n (%)	8 (15,4)	1 (2,7)	0,074*
Неблагоприятный исход, n (%)	5 (9,6)	0	0,073*

Примечание: * – точный критерий Фишера.

Обсуждение

В настоящем проспективном исследовании были проанализированы изменения компонентного состава тела и основных параметров нутритивного статуса в периоперационный период у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском в абдоминальной онкохирургии. Наше исследование демонстрирует, что предоперационная нутритивная подготовка пациентов, назначаемая анестезиологом при раннем консультировании на этапе поликлиники, значимо влияет на показатели состава тела, увеличивая тощую массу тела, скелетно-мышечную массу, активную клеточную массу, индексы, рассчитываемые на их основе, а также фазовый угол и показатели, характеризующие гидратацию. Это влияние полностью соответствует положительной динамике лабораторных маркеров нутритивного статуса, характеризующейся приростом уровней общего белка, альбумина и трансферрина сыворотки крови, а также снижению частоты осложнений в послеоперационном периоде.

Роль комплексной предоперационной оценки нутритивного статуса у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском в абдоминальной онкохирургии, по нашему мнению, является ключевой. Полученные результаты согласуются с недавно опубликованными исследованиями, указывающими на то, что предоперационная подготовка, включающая специально разработанные персонализированные программы нутритивной поддержки, может повысить готовность пациента к радикальному оперативному вмешательству, ускорить его выздоровление и улучшить результаты хирургического лечения [17, 18, 41].

Большинство исследований состава тела у онкологических пациентов направлено на оценку его изменений в послеоперационном периоде с целью прогнозирования осложнений и исходов лечения [14, 24, 31, 33, 40, 49]. В исследованиях последних лет влияние хирургического лечения на динамику компонентного состава тела оценивалось через 3–6–12 месяцев после проведения радикальной операции [22, 26, 45], в отличие от исследования, проведенного нами, в котором изменения показателей биоимпеданса

оцениваются в серии краткосрочных наблюдений до 5–7 суток послеоперационного периода.

Публикации последних пяти лет демонстрируют, что низкие уровни мышечной массы у онкологических пациентов связаны с более длительным пребыванием в стационаре, более высоким риском послеоперационных осложнений и смертности [48], а также приводят к местному и системному воспалению [29], которое может усиливать катаболизм, приводящий к продолжающейся потере мышечной массы [20, 35]. В настоящее время имеются убедительные данные, что нутритивная поддержка, включающая применение питательных смесей с высоким содержанием белка и аминокислот, эффективна не только для стабилизации и поддержания мышечной массы [12], но в сочетании с соответствующими возрастным упражнениями, также повышает тощую массу тела и силу мышечного сокращения [42]. Эти данные полностью согласуются с результатами нашего исследования.

I. Lorenzo et al. считают, что клеточная гидратация играет защитную роль при астении, общей слабости и снижении физической работоспособности [34]. Имеются данные о том, что состояние клеточной гидратации является важным фактором, контролирующим оборот клеточного белка, а синтез белка и его деградация оказывают противоположное влияние на набухание и сморщивание клеток [25]. Тощая масса содержит практически всю воду и проводящие электролиты в организме, и ее гидратация постоянна [43]. В нашем исследовании мы также наблюдали, что уровень гидратации тканей в основной группе увеличивается после проведенной предоперационной нутритивной подготовки. Фазовый угол является параметром, важным для оценки целостности клеточной мембраны, гидратации и уровня питания. Исследования Arab A. et al. (2022) продемонстрировали, что фазовый угол является предиктором смертности или послеоперационных осложнений в различных клинических условиях [5]. Полученные нами результаты указывают на значимое повышение фазового угла у пациентов в группе с предоперационной подготовкой. L. Barrea et al. (2021) [9] показали, что фазовый угол представляет собой достоверный предиктор высоких уровней СРБ у обоих полов независимо от массы тела и может предсказывать системное воспаление. Предоперационная подготовка, включающая добавление специализированных питательных веществ, полезна

для предотвращения развития периоперационного системного воспаления и снижения частоты послеоперационных инфекционных осложнений [10, 23].

Состав тела может быть более эффективным критерием белково-энергетической недостаточности, чем ИМТ или масса тела, и должен рассматриваться как часть комплексной предоперационной системы оценки нутритивного статуса и обязательно учитываться при разработке нутритивных вмешательств для онкологических пациентов, которым планируется оперативное лечение. Хотя метод биоимпедансометрии не считается «золотым стандартом» для оценки состава тела, было показано, что он предоставляет информацию о гидратации, что позволяет проводить оценку у пациентов с измененной гидратацией [38]. Наше исследование, одно из немногих, демонстрирует степень влияния нутритивной подготовки на показатели состава тела до операции на фоне нутритивной поддержки. Также эффективными показателями оказались индексы тощей, скелетно-мышечной и активной клеточной массы, рассчитанные по аналогии с индексом массы тела.

Заключение

Проведенное нами исследование демонстрирует, что предоперационная нутритивная поддержка у пациентов высокого операционно-анестезиологического риска в абдоминальной онкохирургии значительно влияет на показатели состава тела, увеличивая тощую, скелетно-мышечную, активную клеточную массу тела, индексы, рассчитываемые на их основе, а также фазовый угол и показатели, характеризующие гидратацию. Это полностью соответствует положительной динамике основных лабораторных маркеров нутритивного статуса, характеризующейся приростом общего белка, альбумина и трансферина сыворотки крови, а также снижению частоты развития пневмоний в послеоперационном периоде.

Полученные результаты исследования указывают, что динамика основных показателей состава тела у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском в абдоминальной онкохирургии может служить важным критерием оценки эффективности проводимой предоперационной нутритивной подготовки пациентов с ЗНО и стать основой для персонализации программ нутритивной терапии в послеоперационном периоде.

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

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

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотских И. Б., Трембач Н. В. Пациенты высокого периоперационного риска: два подхода к стратификации // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – Т. 4. – С. 34–46. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-34-46>.
2. Сытов А. В., Зузов С. А., Кукош М. Ю. и др. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации // RUSSCO. – 2022. – Т. 12. – С. 134–139. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-134-139>.
3. Aoyama T., Kawabe T., Hirohito F. et al. Body composition analysis within 1 month after gastrectomy for gastric cancer // *Gastric Cancer*. – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 645–650. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0496-x>.
4. Aoyama T., Maezawa Y., Yoshikawa T. et al. Comparison of weight and body composition after gastrectomy between elderly and non-elderly patients with gastric cancer // *In Vivo (Athens Greece)*. – 2019. – Vol. 33, № 1. – P. 221–227. <https://doi.org/10.21873/invivo.11463>.
5. Arab A., Karimi E., Vingrys K. et al. Is phase angle a valuable prognostic tool in cancer patients' Survival? A systematic review and meta-analysis of available literature // *Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 3182–3190. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.027>.
6. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
7. Argilés J. M., López- Soriano F. J., Castillejo M. et al. CASC-IN: A new tool to diagnose pre-cachexia in cancer patients // *Ann Clin Oncol*. – 2019. – Vol. 2, № 4. – P. 4–5. <https://doi.org/10.31487/j.ACO.2019.04.03>.
8. Ariake K., Ueno T., Takahashi M. et al. E-PASS comprehensive risk score is a good predictor of postsurgical mortality from comorbid disease in elderly gastric cancer patients // *J Surg Oncol*. – 2014. – Vol. 109, № 6. – P. 586–592. <https://doi.org/10.1002/jso.23542>.
9. Barrea L., Muscogiuri G., Pugliese G. et al. Phase angle as an easy diagnostic tool of meta-inflammation for the nutritionist // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 1446. <https://doi.org/10.3390/nu13051446>.
10. Brajcich B. C., Stigall K., Walsh D. S. et al. Preoperative nutritional optimization of the oncology patient: A scoping review // *J Am Coll Surg*. – 2022. – Vol. 234, № 3. – P. 384–394. <https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000055>.
11. Brooks M. J., Sutton R., Sarin S. Comparison of Surgical Risk Score, POSSUM and p-POSSUM in higher-risk surgical patients // *Br J Surg*. – 2005. – Vol. 92, № 10. – P. 1288–1292. <https://doi.org/10.1002/bjs.5058>.
12. Chae M., Park H. S., Park K. Association between dietary branched-chain amino acid intake and skeletal muscle mass index among korean adults: interaction with obesity // *Nutr Res Pract*. – 2021. – Vol. 15, № 2. – P. 203–212. <https://doi.org/10.4162/nrp.2021.15.2.203>.
13. Chang C. M., Yin W. Y., Wei C. K. et al. Adjusted age-adjusted charlson comorbidity index score as a risk measure of perioperative mortality before cancer surgery // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 2. – e0148076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148076>.
14. Daghfous H., El Ayeb W., Alouane L. et al. Evaluation de l'état nutritionnel par impédancemétrie et Test MNA au cours de cancer primitive du poulmon [Evaluation of nutritional Status in lung cancer using bio electrical impedance analysis and mini nutritional assessment] // *Tunis Med*. – 2014. – Vol. 92, № 12. – P. 737–742.
15. Ding D., Feng Y., Song B. et al. Effects of preoperative and postoperative enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function of gastric cancer patients // *Turk J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 26. – P. 181185. <https://doi.org/10.5152/tjg.2015.3993>.
16. Eckart A., Struja T., Kutz A. et al. Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: A prospective study // *Am J Med*. – 2020. – Vol. 133, № 6. – P. 713–722 e7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.031>.
17. Ethun C. G., Bilen M. A., Jani A. B. et al. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology // *CA Cancer J Clin*. – 2017. – Vol. 67, № 5. – P. 362–377. <https://doi.org/10.3322/caac.21406>.
18. Fairhall N., Kurrle S. E., Sherrington C. et al. Effectiveness of a multifactorial intervention on preventing development of frailty in pre-frail older people: study protocol for a randomised controlled trial // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5, № 2. – e007091. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007091>.
19. Faul F., Erdfelder E., Lang A. G. et al. Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences // *Behav Res Methods*. – 2007. – Vol. 39, № 2. – P. 175–191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>.

REFERENCES

1. Zabolotskikh I. B., Trembach N. V. High perioperative risk patients: two approaches to stratification. Review. *Annals of Critical Care*, 2019, vol. 4, pp. 34–46. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-34-46>. (In Russ.).
2. Sytov A. V., Zuzov S. A., Kukosh M. Yu. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu sindroma anoreksii-kakheksii u onkologicheskikh bolnykh Malignant tumours Russian Society of Clinical Oncology Prakticheskie rekomendatsii. *RUSSCO*, 2022, vol. 12, pp. 134–139. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-134-139>. (In Russ.).
3. Aoyama T., Kawabe T., Hirohito F. et al. Body composition analysis within 1 month after gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2016, vol. 19, no. 2, pp. 645–650. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0496-x>.
4. Aoyama T., Maezawa Y., Yoshikawa T. et al. Comparison of weight and body composition after gastrectomy between elderly and non-elderly patients with gastric cancer. *In Vivo (Athens Greece)*, 2019, vol. 33, no. 1, pp. 221–227. <https://doi.org/10.21873/invivo.11463>.
5. Arab A., Karimi E., Vingrys K. et al. Is phase angle a valuable prognostic tool in cancer patients' Survival? A systematic review and meta-analysis of available literature. *Clin Nutr*, 2021, vol. 40, no. 5, pp. 3182–3190. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.027>.
6. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*, 2017, vol. 36, no. 1, pp. 11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
7. Argilés J. M., López- Soriano F. J., Castillejo M. et al. CASC-IN: A new tool to diagnose pre-cachexia in cancer patients. *Ann Clin Oncol*, 2019, vol. 2, no. 4, pp. 4–5. <https://doi.org/10.31487/j.ACO.2019.04.03>.
8. Ariake K., Ueno T., Takahashi M. et al. E-PASS comprehensive risk score is a good predictor of postsurgical mortality from comorbid disease in elderly gastric cancer patients. *J Surg Oncol*, 2014, vol. 109, no. 6, pp. 586–592. <https://doi.org/10.1002/jso.23542>.
9. Barrea L., Muscogiuri G., Pugliese G. et al. Phase angle as an easy diagnostic tool of meta-inflammation for the nutritionist. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 5, pp. 1446. <https://doi.org/10.3390/nu13051446>.
10. Brajcich B. C., Stigall K., Walsh D. S. et al. Preoperative nutritional optimization of the oncology patient: A scoping review. *J Am Coll Surg*, 2022, vol. 234, no. 3, pp. 384–394. <https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000055>.
11. Brooks M. J., Sutton R., Sarin S. Comparison of Surgical Risk Score, POSSUM and p-POSSUM in higher-risk surgical patients. *Br J Surg*, 2005, vol. 92, no. 10, pp. 1288–1292. <https://doi.org/10.1002/bjs.5058>.
12. Chae M., Park H. S., Park K. Association between dietary branched-chain amino acid intake and skeletal muscle mass index among korean adults: interaction with obesity. *Nutr Res Pract*, 2021, vol. 15, no. 2, pp. 203–212. <https://doi.org/10.4162/nrp.2021.15.2.203>.
13. Chang C. M., Yin W. Y., Wei C. K. et al. Adjusted age-adjusted charlson comorbidity index score as a risk measure of perioperative mortality before cancer surgery. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 2, e0148076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148076>.
14. Daghfous H., El Ayeb W., Alouane L. et al. Evaluation de l'état nutritionnel par impédancemétrie et Test MNA au cours de cancer primitive du poulmon [Evaluation of nutritional Status in lung cancer using bio electrical impedance analysis and mini nutritional assessment]. *Tunis Med*, 2014, vol. 92, no. 12, pp. 737–742.
15. Ding D., Feng Y., Song B. et al. Effects of preoperative and postoperative enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function of gastric cancer patients. *Turk J Gastroenterol*, 2015, vol. 26, pp. 181185. <https://doi.org/10.5152/tjg.2015.3993>.
16. Eckart A., Struja T., Kutz A. et al. Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: A prospective study. *Am J Med*, 2020, vol. 133, no. 6, pp. 713–722 e7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.031>.
17. Ethun C. G., Bilen M. A., Jani A. B. et al. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin*, 2017, vol. 67, no. 5, pp. 362–377. <https://doi.org/10.3322/caac.21406>.
18. Fairhall N., Kurrle S. E., Sherrington C. et al. Effectiveness of a multifactorial intervention on preventing development of frailty in pre-frail older people: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 2015, vol. 5, no. 2, e007091. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007091>.
19. Faul F., Erdfelder E., Lang A. G. et al. Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 2007, vol. 39, no. 2, pp. 175–191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>.

20. Feliciano E. M. C., Kroenke C. H., Meyerhardt J. A. et al. Association of systemic inflammation and sarcopenia with survival in nonmetastatic colorectal cancer: results from the C scans study // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3, № 12. – e172319. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2319>.
21. Fowler H., Belot A., Ellis L. et al. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 2. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6472-9>.
22. Fredrix E. W., Staal-van den Brekel A. J., Wouters E. F. Energy balance in nonsmall cell lung carcinoma patients before and after surgical resection of their tumors // *Cancer.* – 1997. – Vol. 79, № 4. – P. 717–723. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970215\)79:43.O.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970215)79:43.O.CO;2-A).
23. Giger U., Buchler M., Farhadi J. et al. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery—a randomized controlled pilot study // *Ann Surg Oncol.* – 2007. – Vol. 14, № 10. – P. 2798–2806. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9407-7>.
24. Gupta D., Lammersfeld C. A., Vashi P. G. et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 249. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-249>.
25. Haussinger D., Roth E., Lang F. et al. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341, № 8856. – P. 1330–1332. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90828-5](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90828-5).
26. Heneghan H. M., Zaborowski A., Fanning M. et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery // *Ann Surg.* – 2015. – Vol. 262, № 5. – P. 803–807. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001445>.
27. Hersberger L., Bargetzi L., Bargetzi A. et al. Nutritional risk screening (Nrs 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial // *Clin Nutr (Edinburgh Scotland).* – 2020. – Vol. 39, № 9. – P. 2720–2729. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.041>.
28. Hirahara N., Tajima Y., Fujii Y. et al. Prediction of postoperative complications and survival after laparoscopic gastrectomy using preoperative Geriatric Nutritional Risk Index in elderly gastric cancer patients // *Surg Endosc.* – 2021. – Vol. 35, № 3. – P. 1202–1209. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07487-7>.
29. Kalinkovich A., Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis // *Ageing Res Rev.* – 2017. – Vol. 35. – P. 200–221. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008>.
30. Kang S. C., Kim H. I., Kim M. G. Low serum albumin level, male sex, and total gastrectomy are risk factors of severe postoperative complications in elderly gastric cancer patients // *J Gastric Cancer.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 43–50. <https://doi.org/10.5230/jgc.2016.16.1.43>.
31. Kim K. E., Bae S. U., Jeong W. K. et al. Impact of preoperative visceral fat area measured by bioelectrical impedance analysis on clinical and oncologic outcomes of colorectal cancer // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 19. – P. 3971. <https://doi.org/10.3390/nu14193971>.
32. Lee J. K., Park Y. S., Kim K. et al. Comparison of bioelectrical impedance analysis and computed tomography on body composition changes including visceral fat after bariatric surgery in asian patients with obesity // *Obes Surg.* – 2021. – Vol. 31, № 10. – P. 4243–4250. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05569-6>.
33. Liu A. R., He Q. S., Wu W. H. et al. Body composition and risk of gastric cancer: A population-based prospective cohort study // *Cancer Med.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 2164–2174. <https://doi.org/10.1002/cam4.3808>.
34. Lorenzo I., Serra-Prat M., Yebenes J. C. The role of water homeostasis in muscle function and frailty: A review. *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 8. – P. 1857. <https://doi.org/10.3390/nu11081857>.
35. Malietzis G., Johns N., Al-Hassi H. O. et al. Low muscularity and myosteatosis is related to the host systemic inflammatory response in patients undergoing surgery for colorectal cancer // *Ann Surg.* – 2016. – Vol. 263, № 2. – P. 320–325. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001113>.
36. Martinez-Reig M., Aranda-Reneo I., Pena-Longobardo L. M. et al. Use of health resources and healthcare costs associated with nutritional risk: the fradea study // *Clin Nutr.* – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 1299–1305. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.021>.
37. Mukherjee S., Kedia A., Goswami J. et al. Validity of P-POSSUM in adult cancer surgery (PACS) // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2022. – Vol. 38, № 1. – P. 61–65. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_128_20.
38. Norman K., Stobäus N., Pirlich M. et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis E clinical relevance and applicability of impedance parameters // *Clin Nutr.* – 2012. – Vol. 31, № 6. – P. 854–861. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.008>.
20. Feliciano E. M. C., Kroenke C. H., Meyerhardt J. A. et al. Association of systemic inflammation and sarcopenia with survival in nonmetastatic colorectal cancer: results from the C scans study. *JAMA Oncol.* 2017, vol. 3, no. 12, e172319. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2319>.
21. Fowler H., Belot A., Ellis L. et al. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 2. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6472-9>.
22. Fredrix E. W., Staal-van den Brekel A. J., Wouters E. F. Energy balance in non-small cell lung carcinoma patients before and after surgical resection of their tumors. *Cancer*, 1997, vol. 79, no. 4, pp. 717–723. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970215\)79:43.O.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970215)79:43.O.CO;2-A).
23. Giger U., Buchler M., Farhadi J. et al. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery—a randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol*, 2007, vol. 14, no. 10, pp. 2798–2806. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9407-7>.
24. Gupta D., Lammersfeld C. A., Vashi P. G. et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer*, 2008, vol. 8, pp. 249. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-249>.
25. Haussinger D., Roth E., Lang F. et al. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet*, 1993, vol. 341, no. 8856, pp. 1330–1332. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90828-5](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90828-5).
26. Heneghan H. M., Zaborowski A., Fanning M. et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery. *Ann Surg*, 2015, vol. 262, no. 5, pp. 803–807. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001445>.
27. Hersberger L., Bargetzi L., Bargetzi A. et al. Nutritional risk screening (Nrs 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial. *Clin Nutr (Edinburgh Scotland)*, 2020, vol. 39, no. 9, pp. 2720–2729. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.041>.
28. Hirahara N., Tajima Y., Fujii Y. et al. Prediction of postoperative complications and survival after laparoscopic gastrectomy using preoperative Geriatric Nutritional Risk Index in elderly gastric cancer patients. *Surg Endosc*, 2021, vol. 35, no. 3, pp. 1202–1209. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07487-7>.
29. Kalinkovich A., Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev*, 2017, vol. 35, pp. 200–221. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008>.
30. Kang S. C., Kim H. I., Kim M. G. Low serum albumin level, male sex, and total gastrectomy are risk factors of severe postoperative complications in elderly gastric cancer patients. *J Gastric Cancer*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 43–50. <https://doi.org/10.5230/jgc.2016.16.1.43>.
31. Kim K. E., Bae S. U., Jeong W. K. et al. Impact of preoperative visceral fat area measured by bioelectrical impedance analysis on clinical and oncologic outcomes of colorectal cancer. *Nutrients*, 2022, vol. 14, no. 19, pp. 3971. <https://doi.org/10.3390/nu14193971>.
32. Lee J. K., Park Y. S., Kim K. et al. Comparison of bioelectrical impedance analysis and computed tomography on body composition changes including visceral fat after bariatric surgery in asian patients with obesity. *Obes Surg*, 2021, vol. 31, no. 10, pp. 4243–4250. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05569-6>.
33. Liu A. R., He Q. S., Wu W. H. et al. Body composition and risk of gastric cancer: A population-based prospective cohort study. *Cancer Med*, 2021, vol. 10, no. 6, pp. 2164–2174. <https://doi.org/10.1002/cam4.3808>.
34. Lorenzo I., Serra-Prat M., Yebenes J. C. The role of water homeostasis in muscle function and frailty: A review. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 8, pp. 1857. <https://doi.org/10.3390/nu11081857>.
35. Malietzis G., Johns N., Al-Hassi H. O. et al. Low muscularity and myosteatosis is related to the host systemic inflammatory response in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*, 2016, vol. 263, no. 2, pp. 320–325. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001113>.
36. Martinez-Reig M., Aranda-Reneo I., Pena-Longobardo L. M. et al. Use of health resources and healthcare costs associated with nutritional risk: the fradea study. *Clin Nutr*, 2018, vol. 37, no. 4, pp. 1299–1305. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.021>.
37. Mukherjee S., Kedia A., Goswami J. et al. Validity of P-POSSUM in adult cancer surgery (PACS). *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2022, vol. 38, no. 1, pp. 61–65. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_128_20.
38. Norman K., Stobäus N., Pirlich M. et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis E clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*, 2012, vol. 31, no. 6, pp. 854–861. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.008>.

39. Petrolo M., Rangelova E., Toilou M. et al. Body composition, muscle function and biochemical values in patients after pancreatic surgery: an observational study // *Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 40, № 6. – P. 4284–4289. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.021>.
40. Purcell S. A., Oliveira C. L. P., Mackenzie M. et al. Body composition and prostate cancer risk: A systematic review of observational studies // *Adv Nutr.* – 2022. – Vol. 13, № 4. – P. 1118–1130. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab153>.
41. Robinson T. N., Walston J. D., Brummel N. E. et al. Frailty for surgeons: review of a national institute on aging conference on frailty for specialists // *J Am Coll Surg.* – 2015. – Vol. 221, № 6. – P. 1083–1092. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.08.428>.
42. Rondanelli M., Klersy C., Terracol G. et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly // *Am J Clin Nutr.* – 2016. – Vol. 103, № 3. – P. 830–840. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.113357>.
43. Sergi G., De Rui M., Stubbs B. et al. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: A consideration of the pros and cons // *Aging Clin Exp Res.* – 2017. – Vol. 29, № 4. – P. 591–597. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0622-6>.
44. Stagi S., Irurtia A., Rosales Rafel J. et al. Segmental body composition estimated by specific biva and dual-energy X-ray absorptiometry // *Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 1621–1627. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.043>.
45. Tojek K., Banaszkiwicz Z., Budzyński J. Body composition among patients undergoing surgery for colorectal cancer // *Przegląd gastroenterologiczny.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 47–55. <https://doi.org/10.5114/pg.2021.104736>.
46. Wilson J. M., Boissonneault A. R., Schwartz A. M. et al. Frailty and malnutrition are associated with inpatient postoperative complications and mortality in hip fracture patients // *J Orthop Trauma.* – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 143–148. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001386>.
47. WHO. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country And by Region, 2000–2019. 2020. URL: who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death (accessed: 12.12.24).
48. Xiao J., Caan B.J., Cespedes Feliciano E. M. et al. Association of low muscle mass and low muscle radiodensity with morbidity and mortality for colon cancer surgery // *JAMA Surg.* – 2020. – Vol. 155, № 10. – P. 942–949. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2497>.
49. Zhao W., Zhang Q., Yang Z. et al. Association of differential body water composition by sex, measured using bia, with survival in a real – World lung cancer cohort // *Nutrition.* – 2022. – Vol. 103–104. – P. 111804. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111804>.
50. Zhou T., Wang B., Liu H. et al. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 306–314. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12275>.
39. Petrolo M., Rangelova E., Toilou M. et al. Body composition, muscle function and biochemical values in patients after pancreatic surgery: an observational study. *Clin Nutr*, 2021, vol. 40, no. 6, pp. 4284–4289. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.021>.
40. Purcell S. A., Oliveira C. L. P., Mackenzie M. et al. Body composition and prostate cancer risk: A systematic review of observational studies. *Adv Nutr*, 2022, vol. 13, no. 4, pp. 1118–1130. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab153>.
41. Robinson T. N., Walston J. D., Brummel N. E. et al. Frailty for surgeons: review of a national institute on aging conference on frailty for specialists. *J Am Coll Surg*, 2015, vol. 221, no. 6, pp. 1083–1092. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.08.428>.
42. Rondanelli M., Klersy C., Terracol G. et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr*, 2016, vol. 103, no. 3, pp. 830–840. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.113357>.
43. Sergi G., De Rui M., Stubbs B. et al. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: A consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res*, 2017, vol. 29, no. 4, pp. 591–597. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0622-6>.
44. Stagi S., Irurtia A., Rosales Rafel J. et al. Segmental body composition estimated by specific biva and dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Nutr*, 2021, vol. 40, no. 4, pp. 1621–1627. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.043>.
45. Tojek K., Banaszkiwicz Z., Budzyński J. Body composition among patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Przegląd gastroenterologiczny*, 2021, vol. 16, no. 1, pp. 47–55. <https://doi.org/10.5114/pg.2021.104736>.
46. Wilson J. M., Boissonneault A. R., Schwartz A. M. et al. Frailty and malnutrition are associated with inpatient postoperative complications and mortality in hip fracture patients. *J Orthop Trauma*, 2019, vol. 33, no. 3, pp. 143–148. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001386>.
47. WHO. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country And by Region, 2000–2019. 2020. URL: who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death (accessed: 12.12.24).
48. Xiao J., Caan B.J., Cespedes Feliciano E.M. et al. Association of low muscle mass and low muscle radiodensity with morbidity and mortality for colon cancer surgery. *JAMA Surg*, 2020, vol. 155 (10), pp. 942–949. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2497>.
49. Zhao W., Zhang Q., Yang Z. et al. Association of differential body water composition by sex, measured using bia, with survival in a real – World lung cancer cohort. *Nutrition*, 2022, vol. 103–104, pp. 111804. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111804>.
50. Zhou T., Wang B., Liu H. et al. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, vol. 9 (2), pp. 306–314. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12275>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А. И. Крыжановского»,
660133, Россия, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Лейдерман Илья Наумович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: inl230970@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8519-7145

Медведев Андрей Юрьевич

врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского.
E-mail: andrey.medvedev.91@mail.ru,
ORCID: 0009-0001-0112-5935

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center named after A. I. Kryzhanovskiy,
16, 1-ya Smolenskaya str., Krasnoyarsk, 660133, Russia

Almazov National Medical Research Centre,
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

Leyderman Ilya N.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with Clinic, Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: inl230970@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8519-7145

Medvedev Andrey Yu.

Anesthesiologist and Intensivist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center named after A. I. Kryzhanovskiy.
E-mail: andrey.medvedev.91@mail.ru,
ORCID: 0009-0001-0112-5935

Еремеева Ольга Геннадьевна

зав. отделением анестезиологии и реанимации, врач анестезиолог реаниматолог, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского.
E-mail: eog1155@mail.ru, ORCID: 0009-0009-5093-338X

Зуков Руслан Александрович

д-р мед. наук, профессор, главный врач, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского; зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого.
ORCID: 0000-0002-7210-3020

Eremeeva Olga G.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Anesthesiologist and Intensivist, Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center named after A. I. Kryzhanovsky.
E-mail: eog1155@mail.ru, ORCID: 0009-0009-5093-338X

Zukov Ruslan A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A. I. Kryzhanovsky; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Education Course, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
ORCID: 0000-0002-7210-3020



Сравнительная оценка безопасности поддержания анестезии пропофолом или севофлураном при реконструктивных операциях на тазобедренном суставе у детей с тяжелыми формами церебрального паралича

В. В. ЕВРЕИНОВ*

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова, г. Курган,
Российская Федерация

Поступила в редакцию 01.12.2025 г.; дата рецензирования 28.12.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. На сегодняшний день остается открытым вопрос выбора оптимального препарата для поддержания анестезии при хирургических вмешательствах у детей, страдающих тяжелыми формами церебрального паралича, с целью превентивного снижения рисков развития периоперационных нежелательных событий.

Цель. Сравнить частоту развития периоперационных нежелательных событий у детей с тяжелыми формами церебрального паралича на фоне применения пропофола или севофлурана как средств поддержания общей анестезии при ортопедических вмешательствах на тазобедренном суставе.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное сравнительное исследование включено 170 пациентов с церебральным параличом, спастическими вывихами бедер, по поводу чего проводили ортопедические вмешательства. В зависимости от препарата, используемого для поддержания общей анестезии, дети были разделены на две группы. В первой группе больные получали пропофол (ДЦП-П), во второй – севофлуран (ДЦП-С). Оценивали в периоперационном периоде гемодинамические показатели, время до экстубации трахеи после окончания операции, частоту нежелательных событий.

Результаты. На момент хирургического вмешательства зарегистрированы межгрупповые отличия гемодинамических показателей, тогда как время до экстубации трахеи не различалось. Интраоперационно нестабильная гемодинамика зафиксирована у пациентов ДЦП-П в 8% (95% ДИ от 3,4% до 16,2%) случаев, у ДЦП-С в 17% (95% ДИ от 12,1% до 30,1%) случаев ($p=0,07$). Острых неврологических и респираторных нарушений не выявлено (0%, 95% ДИ от 0% до 3,4%). Биохимические анализы крови пациентов в группах различались по уровню аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, общего билирубина.

Заключение. Пропофол и севофлуран как средства поддержания общей анестезии у детей с тяжелыми формами церебрального паралича с равной частотой вызывают нежелательные периоперационные события при ортопедических вмешательствах на тазобедренном суставе и имеют одинаковый профиль безопасности.

Ключевые слова: дети с ДЦП, спастический вывих бедра, средства для анестезии, нежелательные события

Для цитирования: Евреинов В. В. Сравнительная оценка безопасности поддержания анестезии пропофолом или севофлураном при реконструктивных операциях на тазобедренном суставе у детей с тяжелыми формами церебрального паралича // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 59–67. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-59-67>.

Comparative safety assessment of maintenance of anesthesia with propofol or sevoflurane in reconstructive surgery on the hip joint in children with severe forms of cerebral palsy

VADIM V. EVREINOV*

National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation

Received 01.12.2025; review date 28.12.2025

ABSTRACT

Introduction. To date, we have an unsolved question about choosing the optimal drug for maintaining anesthesia during surgical interventions in children, suffering from severe forms of cerebral palsy, with the aim of preventively reducing the risks of developing perioperative adverse events.

The objective was to compare the incidence of perioperative adverse events in children with severe cerebral palsy using propofol or sevoflurane as a means of maintaining general anesthesia during orthopedic interventions on the hip joint.

Materials and methods. A prospective randomized comparative study included 170 patients with cerebral palsy, spastic hip dislocations, for which orthopedic interventions were performed. Depending on the drug used to maintain general anesthesia, the children were divided into two groups. In the first group, patients received propofol (CP-P), in the second – sevoflurane (CP-S). Hemodynamic parameters, time to tracheal extubation after the end of the operation, and the frequency of adverse events were assessed in the perioperative period.

Results. At the time of surgery, intergroup differences in hemodynamic parameters were recorded, while the time to tracheal extubation did not differ. Intraoperatively unstable hemodynamics was recorded in patients with CP-P in 8% (95% CI from 3.4% to 16.2%) of cases, in CP-C in 17% (95% CI from 12.1% to 30.1%) of cases ($p = 0.07$). Acute neurological and respiratory disorders were not detected (0%, 95% CI from 0% to 3.4%). Biochemical blood tests of patients in the groups differed in the level of aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, and total bilirubin.

Conclusions. Propofol and sevoflurane as agents for maintenance of general anesthesia in children with severe cerebral palsy cause adverse perioperative events with equal frequency during orthopedic hip interventions and have the same safety profile.

Keywords: children with cerebral palsy, spastic hip dislocation, anesthetics, adverse events

For citation: Evreinov V. V. Comparative safety assessment of maintenance of anesthesia with propofol or sevoflurane in reconstructive surgery on the hip joint in children with severe forms of cerebral palsy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 59–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-59-67>.

* Для корреспонденции:
Вадим Викторович Евреинов
E-mail: Evreinov2020@mail.ru

* Correspondence:
Vadim V. Evreinov
E-mail: Evreinov2020@mail.ru

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) – наиболее частая причина инвалидирующих двигательных расстройств в педиатрической практике [12, 26]. На фоне большого разнообразия этиологических факторов, в 80% случаев патогенез ДЦП связан с поражением гигантских клеток Беца, развивающегося мозга ребенка, пирамидной недостаточностью, возникновением спастического синдрома, а как следствие формированием мышечных контрактур и деформаций костей скелета [11, 25, 29]. У детей с выраженными моторными ограничениями, утративших возможность самостоятельно передвигаться к пятилетнему возрасту, в основе ноцицептивной импульсации из зоны тазобедренных суставов лежат спастические вывихи (подвывихи) бедер, что требует ортопедической коррекции [10, 17]. В связи с тяжелой коморбидной патологией данная категория пациентов нуждается в персонализированном подходе к выбору анестезиологического обеспечения оперативного вмешательства и препаратов для его безопасного проведения [13, 16, 31]. В большинстве случаев при реконструктивных или паллиативных вмешательствах на нижних конечностях у детей используется сочетание общей анестезии с ИВЛ и продленной эпидуральной анальгезии [4, 13, 31]. Наиболее распространенными средствами для анестезии являются пропофол и севофлуран [13, 16, 31]. При этом данные препараты могут спровоцировать развитие лекарственного гепатита, повышая уровень печеночных ферментов в сыворотке крови, обладают средним и высоким эпилептогенным потенциалом за счет ингибирующего действия на рецепторы ГАМК (γ -аминомасляная кислота), способны вызывать депрессию сердечно-сосудистой системы, снижая общее периферическое сопротивление сосудов и сердечный выброс, потенцировать действие центральных миорелаксантов (баклофен, тизанидин) и антиконвульсантов, тем самым пролонгируя послеоперационную седацию, увеличивая риск аспирации, развития дыхательной недостаточности [9, 13, 31].

Ранее опубликованные исследования в области анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств у больных с ДЦП касались общих вопросов периоперационного ведения пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, оценки эффективности и безопасности галогенсодержащих ингаляционных анестетиков, средств для неингаляционной общей анестезии [13, 16, 19, 20, 23, 34]. На сегодняшний день остается открытым вопрос выбора оптимального препарата для поддержания анестезии при хирургических вмешательствах у детей, страдающих тяжелыми формами церебрального паралича, с целью превентивного снижения рисков

развития нежелательных событий, обусловленных анестезией, что и явилось причиной проведения данной работы [14, 16, 31].

Цель исследования – сравнить частоту развития периоперационных нежелательных событий у детей с тяжелыми формами церебрального паралича на фоне применения пропофола или севофлурана как средств поддержания общей анестезии при ортопедических вмешательствах на тазобедренном суставе.

Материалы и методы

В проспективное рандомизированное сравнительное исследование включено 170 пациентов с тяжелыми формами церебрального паралича, спастическими вывихами бедер по поводу чего выполнялись ортопедические вмешательства на тазобедренном суставе (рис.унок). Расчет объема выборки проводился по методике К. А. Отделеновой для анализа средней точности, приняв мощность исследования равную 95%, а уровень значимости 0,05 (www.medstatistic.ru) [8]. Рандомизацию при распределении детей в группы осуществляли на основании списка номеров пациентов, сформированного генератором случайных чисел (www.randomus.ru).

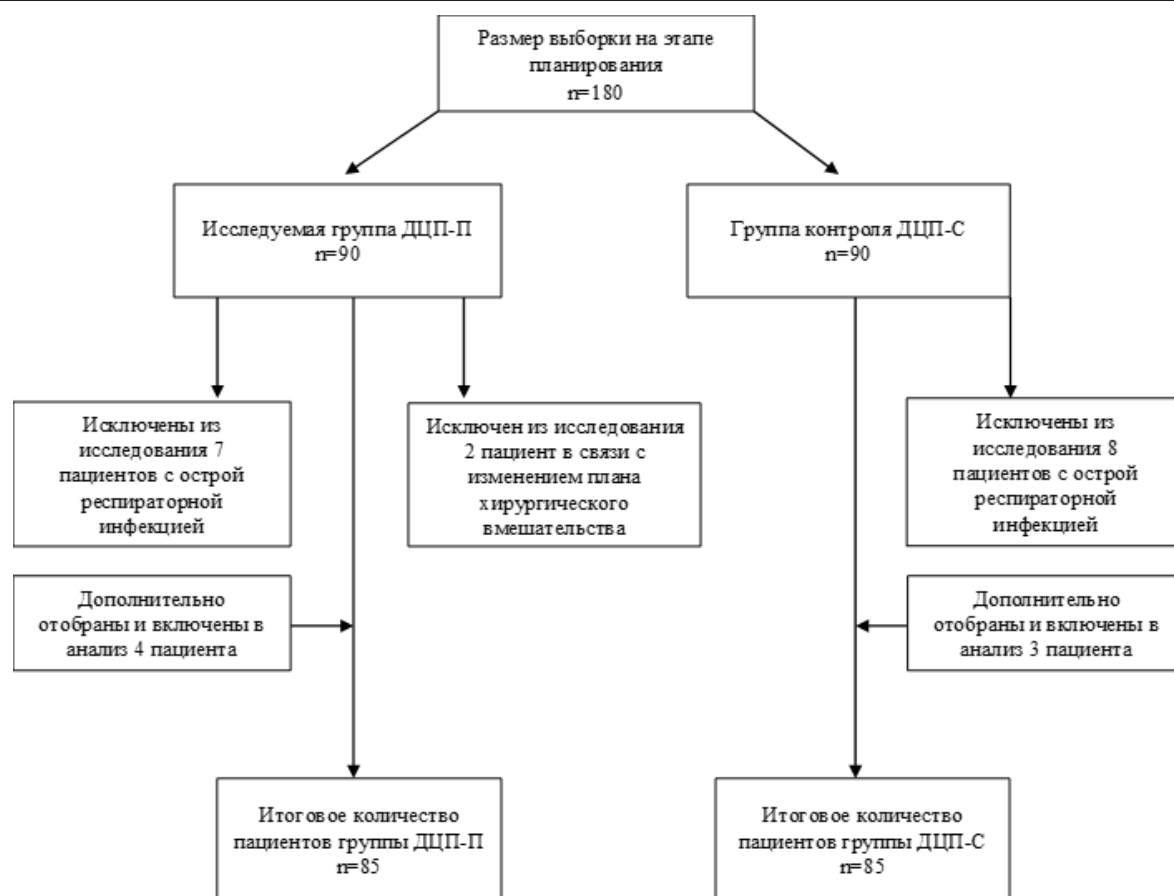
Данная работа является частью исследования, касающегося больных с ДЦП, и выполнена в ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ в период с марта 2022 г. по июнь 2024 г.

Критерии включения: возраст от 4 до 17 лет; тяжелые формы ДЦП (IV–V функциональный уровень по Gross Motor Function Classification System (GMFCS)) [24]; одно- или двухсторонние спастические вывихи (подвывихи) бедер; реконструктивные вмешательства на тазобедренном суставе [3].

Критерии исключения: одномоментные двусторонние реконструктивные вмешательства на тазобедренных суставах за одну операционную сессию.

С учетом анестезирующего средства, применяемого для поддержания анестезии на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при ортопедических вмешательствах на тазобедренном суставе, все пациенты были разделены на две равные группы (по 85 человек). В 1-й группе больным вводили пропофол (ДЦП-П), во 2-й группе севофлуран (ДЦП-С) – группа контроля. В исследование вошли 118 мальчиков и 52 девочки: в ДЦП-П – 63/85 (74%) мальчика и 22/85 (26%) девочки, в ДЦП-С – 55/85 (64%) и 30/85 (36%) соответственно ($p = 0,18$). Медиана (Me) и межквартильный интервал (Q1; Q3) возраста в 1-й группе составила 9 (7; 12) лет, во 2-й – 8 (6; 10) лет и статистически значимо не различались ($p = 0,05$).

У 36/85 (42%) пациентов ДЦП-П выявлена спастическая тетраплегия, у 49/85 (58%) – спастическая диплегия, тогда как в группе ДЦП-С – у 37/85



Алгоритм формирования групп
The algorithm for forming groups

(44%) и 48/85 (56%) пациентов соответственно ($p = 0,87$). Двигательные расстройства в ДЦП-П имели место у 48/85 (58%) детей и соответствовали IV уровню по GMFCS, у 37/85 (42%) – V, в ДЦП-С – 37/85 (42%) детей имели IV уровень, 48/85 (58%) – V ($p = 0,09$).

Операционно-анестезиологический риск по МНОАР у 32/85 (3%) пациентов ДЦП-П определялся как значительный (III степень), у 53/85 (53%) – как высокий (IV степень), в группе ДЦП-С у 30/85 (35%) детей соответствовал III степени, а у 50/85 (55%) – IV ($p = 0,98$).

Трофологический статус пациентов до операции оценивали с помощью центильных таблиц для детей с церебральным параличом на основании пола, уровня моторных возможностей по GMFCS, роста-весовых показателей, индекса массы тела (ИМТ) Кетле. Разброс значений описывали сигмальными отклонениями Z-score, полученными после преобразовании перцентилей [5, 32]. Уровень моторных нарушений, осложнявших прием пищи, определяли по шкале EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System) [30]. Данные представлены в табл. 1. На основании составленных родителями трехдневных дневников кормления среднесуточный объем потребляемой жидкости до операции детьми в группе ДЦП-П равнялся 641 (381; 730) мл, в группе ДЦП-С – 400 (262; 570) мл, что составило 73 (42; 81)% и 42 (30; 58)% от нормы (100 мл

жидкости на каждые 100 ккал основного обмена) соответственно ($p = 0,07$).

В ДЦП-П 42/85 (49%) ребенка страдали эпилепсией, из них 40/42 (95%) человек принимали антиконвульсанты, тогда как в ДЦП-С эпилепсия диагностирована у 41/85 (48%) пациента, 34/41 (83%) из которых получали базовую противосудорожную терапию ($p = 0,07$). Коммуникативные функции детей до операции определяли по шкале CFCS (Communication Function Classification System) [18]. Данные о сопутствующей патологии больных в группах представлены в табл. 2.

С целью премедикации за 30 мин до индукции анестезии пациентам вводили мидазолам. Детям с массой тела менее 20 килограмм защечный раствор наносился на слизистую рта из расчета 0,5 мг/кг, свыше 20 килограмм – выполняли внутримышечную инъекцию в дозе 0,1 мг/кг. Учитывая когнитивные и ментальные особенности пациентов, реакцию ребенка на катетеризацию периферической вены, индукцию анестезии проводили севофлураном или пропофолом. Доза пропофола составляла 3 мг/кг, доля севофлурана в кислородно-воздушной смеси – 8%. Миорелаксанты и наркотические анальгетики использовали только на интубацию трахеи: фентанил – 5 мкг/кг, рокурония бромид – 0,6 мг/кг. В 1-й группе поддержание анестезии проводили пропофолом в дозе 8 мг·кг⁻¹·ч⁻¹, во 2-й группе – севофлураном в концентрации 2,5% во

Таблица 1. Трофологический статус детей в группах, медиана (Q1; Q3)**Table 1.** Trophological status of children in groups, median (Q1; Q3)

Группа	Вес, кг	Перцентиль, масса/возраст	Z-score	Индекс Кетле, кг/м ²	Перцентиль ИМТ/возраст	Z-score	Шкала EDACS (уровень)*			
							I	II	III	IV
ДЦП-П	18 (15; 23)	50 (26; 66)	0 (-0,6; 0,4)	14 (13; 16)	27 (14; 45)	-0,6 (-1,1; -0,1)	16 (19)	23 (27)	36 (42)	10 (12)
ДЦП-С	21 (16; 25)	50 (31; 75)	0 (-0,5; 0,7)	14 (13; 17)	25 (15; 56)	-0,7 (-1,0; 0,2)	30 (35)	21 (25)	29 (34)	5 (6)
p	0,16	0,69	0,63	0,45	0,38	0,35	0,08			

Примечание: * – количество пациентов, n (доля %).

Таблица 2. Коморбидная патология пациентов в группах, количество пациентов, n (доля %)**Table 2.** Comorbid pathology of patients in groups, number of patients, n (percentage)

Группа	Коммуникативные нарушения по шкале CFCS					Задержка психомоторного развития	Патология				Эпилепсия	Гидроцефалия
	I	II	III	IV	V		глаз	сердца	легких	почек		
ДЦП-П	14 (16,5)	16 (19)	20 (23,5)	24 (28)	11 (13)	71 (84)	63 (74)	17 (20)	9 (11)	9 (11)	42 (49)	17 (20)
ДЦП-С	9 (11)	20 (23,5)	19 (22)	20 (23,5)	17 (20)	66 (78)	57 (67)	12 (14)	7 (8)	2 (2)	41 (48)	8 (9)
p	0,52					0,33	0,3				0,87	0,05

выдыхаемой смеси. Интраоперационную анальгезию в обеих группах осуществляли путем введения местного анестетика в эпидуральный катетер G 20, установленный в проекции дерматомов L1-L2. Заблаговременно до начала хирургического вмешательства одномоментно болюсно вводили ропивакаин 0,2% в дозе 1 мг/кг с последующим началом непрерывной инфузии анестетика посредством эластомерной помпы со скоростью 0,3 мг·кг⁻¹·ч⁻¹. На утро второго после хирургического вмешательства дня эпидуральное обезболивание прекращали, катетер удаляли.

С целью профилактики послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) при индукции анестезии внутривенно вводился дексаметазон в дозе 0,15 мг/кг, но не более 5 мг. В отделении реанимации при возникновении ПОТР назначался ондансетрон 0,1 мг/кг.

Инфузионную терапию в периоперационном периоде проводили кристаллоидами, при этом в группе ДЦП-П во время операции объем сред составил 25 (21; 30) мл·кг⁻¹·ч⁻¹, в ДЦП-С – 25 (18; 29) мл·кг⁻¹·ч⁻¹ ($p = 0,15$), тогда как в палате реанимации (ранний послеоперационный период) 2,4 (0,6) мл·кг⁻¹·ч⁻¹, 2,5 (0,6) мл·кг⁻¹·ч⁻¹ соответственно ($p = 0,52$) и статистически значимо не различалась. Интраоперационная кровопотеря на основании протокола оперативного вмешательства в ДЦП-П составила 100 (80; 120) мл, что соответствовало 5 (3; 6)% от объема циркулирующей крови (ОЦК), в ДЦП-С – 100 (70; 100) мл и 4 (3; 6)% соответственно ($p = 0,37$). Длительность анестезиологического пособия в группе ДЦП-П составила 2,6 (2,5; 3,2) часа, в группе ДЦП-С – 3 (2,5; 3,5) часа ($p = 0,09$), тогда как время пребывания в палате реанимации – 19 (1,6) часов и 19 (1,5) часов соответственно ($p = 0,89$).

По окончании хирургического вмешательства все дети были экстубированы в операционной и переводились на спонтанном дыхании в палату реанимации, где наблюдались до утра следующего после операции дня. В раннем послеоперационном

периоде пациентам проводили аналгоседацию фентанилом в дозе 1,5 мкг·кг⁻¹·ч⁻¹.

Критерии оценки нежелательных событий у детей с тяжелыми формами ДЦП сформулированы на основании шкалы периоперационных рисков NARCO (Neurological, Airway, Respiratory, Cardiovascular, Other) и публикаций, касающихся данной тематики [1, 14, 22, 28, 34].

Критерии оценки в периоперационном периоде: гемодинамические показатели (среднее артериальное давление (АДср), частота пульса);

время до восстановления сознания и экстубации трахеи после окончания операции;

частота нежелательных событий:

– нестабильная гемодинамика с применением вазопрессоров;

– послеоперационная тошнота и рвота;

– острые неврологические расстройства;

– респираторные расстройства;

– отклонение показателей в биохимическом анализе крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамил-трансфераза (ГГТ), общий билирубин, глюкоза).

Среднее артериальное давление определяли неинвазивным методом с помощью анестезиологического или прикроватного мониторов, частоту пульса – посредством пульсометра. Биохимические показатели крови фиксировали, используя анализатор ILab 650 (Instrumentation Laboratory, США). Оценку нежелательных событий проводили во время операции, в раннем послеоперационном периоде (отделении реанимации), тогда как данные биохимического анализа крови – в указанные выше временные интервалы и на пятый послеоперационный день.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ Stat Plus версия 7 (AnalystSoft Inc., California, USA). При подчинении числовых значений критериям гауссовского распределения (Колмогорова – Смирнова/Лиллифорса) количественные признаки описывали с помощью

среднего и стандартного отклонения. Для показателей, не отвечающих условиям нормального распределения, рассчитывали медиану (25-й; 75-й процентиля). Группы сравнивали на основании однофакторного дисперсионного анализа, либо непараметрического U-критерий Манна – Уитни. При сопоставлении долей использовали критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом учреждения (протокол № 2 (70) от 21 октября 2021 г.) и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

Результаты

Интраоперационно у пациентов в группах различались показатели среднего артериального давления после введения местного анестетика в эпидуральное пространство ($p = 0,002$) и на момент экстубации трахеи ($p = 0,001$), тогда как частота пульса – на этапе интубации трахеи ($p = 0,045$). Выявленные различия не имели клинической значимости, так как параметры находились в пределах допустимых значений для этой категории пациентов. Данные представлены в табл. 3.

Время от момента окончания операции до восстановления сознания и экстубации трахеи в группе ДЦП-П составило 15 (10; 21) мин, в ДЦП-С – 15 (10; 20) мин ($p = 0,64$).

Нестабильная гемодинамика с применением вазопрессоров (норадреналин) зафиксирована интраоперационно у 7/85 пациентов группы ДЦП-П (8%, 95% ДИ от 3,4% до 16,2%), у 15/85 детей группы ДЦП-С (17%, 95% ДИ от 12,1% до 30,1%) и статистически значимо не различалась ($p = 0,07$). Послеоперационная тошнота и рвота отмечалась у 18/85 (21%, 95% ДИ от 13,1% до 31,4%) и 14/85 (16%, 95% ДИ от 9,3% до 26,1%) больных в группах соответственно ($p = 0,43$). Острых неврологических расстройств, равно как и респираторных нарушений, в группах за время наблюдения не выявлено (0%, 95% ДИ от 0% до 3,4%).

На основании лабораторных методов исследования показатели крови пациентов в группах различались по уровню АСТ до операции, ГГТ – на всех этапах наблюдения, общего билирубина – на пятый послеоперационный день. Отличия не имели клинической значимости, так как все параметры находились в пределах референсных значений. Данные представлены в табл. 4.

Обсуждение

Парез мышц щек, языка, глотки на фоне псевдобульбарного синдрома, дискинезия пищевода, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – наиболее часто диагностируемые проблемы у детей с тяжелыми спастическими формами церебрального паралича, осложняющие процесс кормления

Таблица 3. Периперационные гемодинамические показатели в группах, среднее значение и стандартное отклонение (CO)
Table 3. Perioperative hemodynamic parameters in groups, mean and standard deviation (SD)

Группы	Гемодинамические показатели	При поступлении в операционную	На интубацию трахеи	После введение местного анестетика	На основном этапе операции	На экстубацию трахеи	При поступлении в отделение реанимации	На утро следующего после операции дня
ДЦП-П	Адр. мм рт. ст.	75 (5)	74 (5)	68 (9)	67 (10)	69 (14)	75 (12)	70 (16)
ДЦП-С	p	0,09	0,06	0,002	0,37	81 (17)	76 (10)	74 (12)
ДЦП-П	Частота пульса, раз в минуту	116 (15)	113 (15)	101 (15)	88 (11)	105 (22)	104 (23)	115 (26)
ДЦП-С	p	0,06	0,045	0,59	0,07	116 (24)	114 (20)	114 (21)

Таблица 4. Периперационная динамика биохимических показателей крови у пациентов в группах, медиана (Q1; Q3)
Table 4. Perioperative dynamics of biochemical blood parameters in patients in groups, median (Q1; Q3)

Биохимические показатели	Группа	ДЦП-П	ДЦП-С	p	ДЦП-П	ДЦП-С	p	ДЦП-П	ДЦП-С	p
Период исследования		До операции			В отделении реанимации			На 5-й день после операции		
АСТ, Ед/л		25 (20; 32)	23 (18; 27)	0,02	40 (33; 49)	36 (26; 51)	0,29	26 (20; 34)	26 (21; 40)	0,62
АЛТ, Ед/л		14 (11; 19)	13 (11; 18)	0,27	17 (14; 21)	16 (12; 20)	0,18	14 (11; 22)	15 (10; 22)	0,93
ГГТ, Ед/л		11 (8; 15)	10 (8; 12)	0,04	10 (8; 14)	9 (8; 11)	0,005	15 (12; 20)	12 (10; 16)	0,002
Билирубин общий, мкмоль/л		6 (4; 9)*	6 (5; 8)	0,46	8 (6; 11)	8 (5; 10)	0,57	6 (4; 7)	7 (5; 9)	0,002
Глюкоза, ммоль/л		5,5 (0,8)*	5,6 (0,9)*	0,3	5 (4,5; 6)	5 (4,6; 7)	0,23	5,5 (5; 6)	5,5 (5; 6)	0,12

Примечание: * – среднее значение и стандартное отклонение.

и способствующие несоразмерно низкому поступлению воды и нутриентов в организм ребенка [15, 16]. Недостаточный питьевой режим, выявленный до операции на основании трехдневных дневников кормления, свидетельствует об исходной гиповолемии пациентов с ДЦП. С одной стороны, данное обстоятельство в сочетании с разной адренергической реакцией больных на кардиодепрессивное действие ингаляционных и неингаляционных средств для анестезии может объяснить статистически значимые различия частоты пульса в группах на этапе индукции анестезии [2, 34]. С другой стороны, симпатический блок, развившийся на фоне севофлурановой анестезии и эпидуральной анальгезии, был наиболее выраженным и гемодинамически значимым, что способствовало регистрации различных межгрупповых показателей среднего артериального давления на данном этапе [4, 34]. Присущая же ингаляционным анестетикам ажитация пробуждения, проявляющаяся кратковременными когнитивными нарушениями и вегетативными реакциями, вероятно была ответственна за повышение артериального давления на экстубацию трахеи [6, 35].

По литературным данным антиконвульсанты, принимаемые пациентами с целью достижения медикаментозной ремиссии эпилепсии, способны влиять на фармакокинетику и фармакодинамику анестезирующих средств, тем самым увеличивая длительность выхода из анестезии [16, 34]. В проведенной работе не выявлено различий в группах, связанных с временем восстановления сознания перед экстубацией трахеи, и не подтверждена роль противосудорожных препаратов как предикторов задержки пробуждения у данной категории детей. При этом статистическая мощность исследования может быть недостаточной для установления таких нюансов.

При оценке нежелательных событий в периоперационном периоде гипотония, определяемая как снижение системного артериального давления на 20% и более от исходного уровня до операции, считается одним из наиболее распространенных явлений и обусловлена вазоплегией на фоне нейроаксиальной анальгезии, ИВЛ, недостаточной инфузионной нагрузкой, сопутствующей сердечной патологией [3, 7, 16]. Частота фиксирования нестабильной гемодинамики у детей с ДЦП в группах на основании проведенной работы составила от 8% до 17%, что сопоставимо с литературными сведениями (до 36%) [16]. И хотя статистически значимых различий по данному показателю не было выявлено, большее количество случаев колебания артериального давления отмечалось в ДЦП-С, что чаще требовало назначения вазопрессоров и свидетельствовало о выраженном угнетающем действии севофлурана на сердечно-сосудистую систему таких пациентов.

Тошнота и рвота является еще одним частым нежелательным событием у детей (от 33,2% до 82%) в раннем послеоперационном периоде, факторами риска которого принято считать длительные хирургические вмешательства, ингаляционные анестези-

рующие средства, выраженный болевой синдром, применение наркотических анальгетиков [33]. Результаты исследования не выявили преобладания такого рода инцидентов в какой-либо из групп, что позволяет считать севофлуран и пропофол средствами для поддержания анестезии с одинаковой вероятностью развития подобного нежелательного события у пациентов с тяжелыми формами ДЦП.

Повреждения корково-ядерных проводящих путей головного мозга при церебральном параличе, проявляющиеся дисфагией, слюнотечением, хроническим аспирационным синдромом, совместно с остаточным седативным эффектом анестезирующих средств в раннем послеоперационном периоде, являются причиной респираторных осложнений в 44,4% случаев [31]. При этом пропофол и севофлуран способны понижать порог судорожной готовности, тем самым способствовать развитию приступа эпилепсии даже на фоне приема антиконвульсантов [9, 34]. Отсутствие зарегистрированных осложнений в проведенной работе может указывать на оптимальное, адаптированное к конкретным потребностям анестезиолого-реанимационное сопровождение указанной категории больных, что создавало для них комфортные и безопасные условия.

Из доступных литературных источников, инструкций по медицинскому применению известно о возможной гепатотоксичности пропофола и севофлурана, опосредуемой через образование метаболитами иммуногенных аддуктов, которые в свою очередь индуцируют антитела, поражающие печень [21, 27, 28]. Определяемые в исследовании периоперационные биохимические показатели пациентов имели межгрупповые различия, что могло быть связано с алиментарным статусом детей, опосредованным действием лекарственных препаратов, принимаемых больными в рамках терапии сопутствующей патологии. При этом лабораторные параметры находились в рамках допустимых значений, что исключало синдром цитолиза, и как следствие индуцированный анестезирующими средствами гепатит.

Подводя итог, хотелось бы отметить, что в научных публикациях подобного сравнительного анализа, касающегося выявления частоты развития нежелательных событий у детей с тяжелыми формами ДЦП при ортопедических операциях на нижних конечностях, обусловленных воздействием севофлурана или пропофола, найдено не было, тогда как изолированное влияние анестезирующих средств на данную группу пациентов в периоперационном периоде описано подробно [1, 2, 21, 23, 27, 34]. Неблагоприятные эффекты от анестезии могут суммарно выявляться в 10,8–15,5% случаев у описанной категории больных, что согласуется с результатами проведенного изыскания [34]. Вопрос же синергизма ингаляционных (неингаляционных) анестетиков и антиконвульсантов, а также их влияния на глубину анестезии у пациентов с эпилепсией требует дальнейшего изучения [13, 23, 31, 34].

Таким образом, представленное исследование не выявило преобладания периоперационных нежелательных событий в группах детей с церебральным параличом в зависимости от применяемого лекарственного препарата для поддержания анестезии при реконструктивных вмешательствах на тазобедренном суставе.

Вывод

Пропофол и севофлуран как средства поддержания общей анестезии у детей с тяжелыми формами церебрального паралича с равной частотой вызывают нежелательные периоперационные события при ортопедических вмешательствах на тазобедренном суставе и имеют одинаковый профиль безопасности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of Interests. The author declares that he has no conflict of interest.

Вклад автора. Автор самостоятельно разработал концепцию статьи, получил и проанализировал фактические данные, написал, отредактировал и утвердил текст статьи.

Authors' contribution. The author independently developed the concept of the article, obtained and analyzed the factual data, wrote, edited and approved the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В. Предоперационная подготовка к анестезии у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 79–94. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94>.
2. Диордиев А. В., Айзенберг В. Л., Виноградов А. В. и др. Анестезия при хирургическом лечении у больных церебральным параличом (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – Т. 112, № 7–2. – С. 41–46.
3. Евреинов В. В., Жирова Т. А. Креатинин как предиктор дефицита мышечной массы у пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2024. – Т. 69, № 1. – С. 52–57. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-1-52-57>.
4. Евреинов В. В., Жирова Т. А. Лечение боли у детей с детским церебральным параличом при реконструктивных или паллиативных операциях на тазобедренном суставе // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – Т. 5. – С. 75–80. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201905175>.
5. Иванов Д. О., Строкова Т. В., Камалова А. А. и др. Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом: учебно-методическое пособие. – СПб.: СПбГПМУ, 2020.
6. Колодяжная В. И., Александрович Ю. С., Гречаный С. В. Возбуждение, агитация и делирий у детей в период пробуждения от анестезии севофлураном // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – Т. 5. – С. 74–80. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305174>.
7. Леонова Е. А., Мороз Г. Б., Шмырев В. А., Ломиворотов В. В. Интраоперационная гипотензия // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – Т. 3. – С. 87–96. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-87-96>.
8. Лихванцев В. В., Ядгаров М. Я., Берикашвили Л. Б. и др. Определение объема выборки // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 6. – С. 77–87. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006177>.
9. Остроумова Т. М., Остроумова О. Д., Акимова Е. С., Кочетков А. И. Лекарственно-индуцированные эпилептические приступы: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 11. – С. 86–97. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911186>.
10. Попков Д. А., Чибиров Г. М., Кожевников В. В. и др. Многоуровневые ортопедические вмешательства у детей со спастическим параличом // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 475–480. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-4-475-480>.
11. Arnaud C., Ehlinger V., Delobel-Ayoub M. et al. Trends in prevalence and severity of pre/perinatal cerebral palsy among children born preterm from 2004 to 2010: A SCPE Collaboration Study // Front Neurol. – 2021. – Vol. 12. – 624884. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.624884>.
12. Brandenburg J.E., Fogarty M.J., Sieck G.C. A critical evaluation of current concepts in cerebral palsy // Physiology (Bethesda). – 2019. – Vol. 34 (3). – P. 216–229. <https://doi.org/10.1152/physiol.00054.2018>.
13. Ciccozzi A., Pizzi B., Vittori A. et al. The perioperative anesthetic management of the pediatric patient with special needs: an overview of literature // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9, № 10. – P. 1438. <https://doi.org/10.3390/children9101438>.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu. S., Pshenisnov K. V. Pre-operative preparation to anesthesia in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 79–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94>.
2. Diordiev A. V., Aizenberg V. L., Vinogradov A. V. et al. Anesthesia in surgical treatment of patients with cerebral palsy (a review). *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2012, vol. 112, no. 7–2, pp. 41–46. (In Russ.).
3. Evreinov V. V., Zhironova T. A. Creatinine as a predictor of muscle mass deficiency in patients with severe cerebral palsy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*, 2024, vol. 69, no. 1, pp. 52–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-1-52-57>.
4. Evreinov V. V., Zhironova T. A. Pain management in children with cerebral palsy undergoing reconstructive or palliative hip joint surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2019, no. 5, pp. 75–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201905175>.
5. Ivanov D. O., Strokova T. V., Kamalova A. A. et al. Diagnosis and correction of nutritional status in children with cerebral palsy: tutorial. St. Petersburg, SPbGPMU, 2020. (In Russ.).
6. Kolodyazhnaya V. I., Aleksandrovich Yu. S., Grechanyi S. V. Emergence excitation, agitation and delirium following sevoflurane anesthesia in children. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2023, vol. 5, pp. 74–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305174>.
7. Leonova E. A., Moroz G. B., Shmyrev V. A., Lomivorotov V. V. Intraoperative hypotension. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*, 2018, vol. 3, pp. 87–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-87-96>.
8. Likhvantsev V. V., Yadgarov M. Ya., Berikashvili L. B. et al. Sample size estimation. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2020, vol. 6, pp. 77–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006177>.
9. Ostroumova T. M., Ostroumova O. D., Akimova E. S., Kochetkov A. I. Drug-induced seizures: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S. S. Korsakova*, 2019, vol. 119, no. 11, pp. 86–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911186>.
10. Popkov D. A., Chibirov G. M., Kozhevnikov V. V., Gvozdev N. S. Multilevel orthopaedic surgery in children with spastic cerebral palsy. *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no. 4, pp. 475–480. (In Russ.). <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-4-475-480>.
11. Arnaud C., Ehlinger V., Delobel-Ayoub M. et al. Trends in prevalence and severity of pre/perinatal cerebral palsy among children born preterm from 2004 to 2010: A SCPE Collaboration Study. *Front Neurol*, 2021, vol. 12, 624884. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.624884>.
12. Brandenburg J. E., Fogarty M. J., Sieck G. C. A critical evaluation of current concepts in cerebral palsy. *Physiology (Bethesda)*, 2019, vol. 34, no. 3, pp. 216–229. <https://doi.org/10.1152/physiol.00054.2018>.
13. Ciccozzi A., Pizzi B., Vittori A. et al. The perioperative anesthetic management of the pediatric patient with special needs: an overview of literature. *Children (Basel)*, 2022, vol. 9, no. 10, pp. 1438. <https://doi.org/10.3390/children9101438>.

14. Elvir-Lazo O. L., White P. F., Yumil R. et al. Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: an updated review // *F1000Res*. – 2020. – Vol. 9. – F10003. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21832.1>.
15. Foster B. A., Lane J. E., Massey E. et al. The impact of malnutrition on hospitalized children with cerebral palsy // *Hosp Pediatr*. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 1087–1095. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0177>.
16. Hayakawa H., Pincott E. S., Ali U. Anaesthesia and cerebral palsy // *BJA Educ*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.08.003>.
17. Helenius I. J., Viehweger E., Castelein R. M. Cerebral palsy with dislocated hip and scoliosis: what to deal with first? // *J Child Orthop*. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 24–29. <https://doi.org/10.1302/1863-2548.14.190099>.
18. Hidecker M. J., Paneth N., Rosenbaum P. L. et al. Developing and validating the communication function classification system for individuals with cerebral palsy // *Dev Med Child Neurol*. – 2011. – Vol. 53, № 8. – P. 704–710. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03996.x>.
19. Kim Y. S., Won Y. J., Jeong H. et al. A comparison of bispectral index and entropy during sevoflurane anesthesia induction in children with and without diplegic cerebral palsy // *Entropy (Basel)*. – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 498. <https://doi.org/10.3390/e21050498>.
20. Liu Y., Kang D. L., Na H. Y. et al. Consequence of dexmedetomidine on emergence delirium following sevoflurane anesthesia in children with cerebral palsy // *Int J Clin Exp Med*. – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 16238–16244.
21. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Sevoflurane. [Updated 2018 Jan 1]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548737> (accessed 12.12.24).
22. Malviya S., Voepel-Lewis T., Chiravuri S. D. et al. Does an objective system-based approach improve assessment of perioperative risk in children? A preliminary evaluation of the «NARCO» // *Br. J. Anaesth*. – 2011. – Vol. 106, № 3. – P. 352–358. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq398>.
23. Ouchi K., Sugiyama K. Required propofol dose for anesthesia and time to emerge are affected by the use of antiepileptics: prospective cohort study // *BMC Anesthesiol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 34. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0006-z>.
24. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy // *Dev Med Child Neurol*. – 1997. – Vol. 39. – P. 214–223. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>.
25. Patel D. R., Neelakantan M., Pandher K. et al. Cerebral palsy in children: a clinical overview // *Transl Pediatr*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. S125–S135. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>.
26. Paul S., Nahar A., Bhagawati M. et al. A review on recent advances of cerebral palsy // *Oxid Med Cell Longev*. – 2022. – P. 2622310. <https://doi.org/10.1155/2022/2622310>.
27. Raisi H., Longerich T., Moreira Assuncao B. et al. Propofol-induced hepatitis // *Eur J Case Rep Intern Med*. – 2020. – Vol. 7, № 12. – P. 001921. https://doi.org/10.12890/2020_001921.
28. Ryu D. K., Park M., Woo S. et al. Postoperative liver injury after sevoflurane or propofol anesthesia in patients undergoing non-cardiac surgery: a retrospective cohort study // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 11178. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61799-5>.
29. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2020. – Vol. 16. – P. 1505–1518. <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>.
30. Sellers D., Mandy A., Pennington L. et al. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol*. – 2014. – Vol. 56. – P. 245–251. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12352>.
31. Shaikh S. I., Hegade G. Role of anesthesiologist in the management of a child with cerebral palsy // *Anesth Essays Res*. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 544–549. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.194569>.
32. Sousa K. T., Ferreira G. B., Santos A. T. et al. Assessment of nutritional status and frequency of complications associated to feeding in patients with spastic quadriplegic Cerebral Palsy // *Rev Paul Pediatr*. – 2020. – Vol. 38. – P. e2018410. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018410>.
33. Urits I., Orhurhu V., Jones M. R. et al. Postoperative nausea and vomiting in paediatric anaesthesia // *Turk J Anaesthesiol Reanim*. – 2020. – Vol. 48, № 2. – P. 88–95. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.67503>.
34. Wass C. T., Warner M. E., Worrell G. A. et al. Effect of general anesthesia in patients with cerebral palsy at the turn of the new millennium: a population-based study evaluating perioperative outcome and brief overview of
14. Elvir-Lazo O. L., White P. F., Yumil R. et al. Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: an updated review. *F1000Res*, 2020, vol. 9, F10003. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21832.1>.
15. Foster B. A., Lane J. E., Massey E. et al. The impact of malnutrition on hospitalized children with cerebral palsy. *Hosp Pediatr*, 2020, vol. 10, no. 12, pp. 1087–1095. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0177>.
16. Hayakawa H., Pincott E. S., Ali U. Anaesthesia and cerebral palsy. *BJA Educ*, 2022, vol. 22, no. 1, pp. 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.08.003>.
17. Helenius I. J., Viehweger E., Castelein R. M. Cerebral palsy with dislocated hip and scoliosis: what to deal with first? *J Child Orthop*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 24–29. <https://doi.org/10.1302/1863-2548.14.190099>.
18. Hidecker M. J., Paneth N., Rosenbaum P. L. et al. Developing and validating the communication function classification system for individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2011, vol. 53, no. 8, pp. 704–710. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03996.x>.
19. Kim Y. S., Won Y. J., Jeong H. et al. A comparison of bispectral index and entropy during sevoflurane anesthesia induction in children with and without diplegic cerebral palsy. *Entropy (Basel)*, 2019, vol. 21, no. 5, pp. 498. <https://doi.org/10.3390/e21050498>.
20. Liu Y., Kang D. L., Na H. Y. et al. Consequence of dexmedetomidine on emergence delirium following sevoflurane anesthesia in children with cerebral palsy. *Int J Clin Exp Med*, 2015, vol. 8, no. 9, pp. 16238–16244.
21. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Sevoflurane. [Updated 2018 Jan 1]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548737> (accessed 12.12.24).
22. Malviya S., Voepel-Lewis T., Chiravuri S. D. et al. Does an objective system-based approach improve assessment of perioperative risk in children? A preliminary evaluation of the «NARCO». *Br. J. Anaesth*, 2011, vol. 106, no. 3, pp. 352–358. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq398>.
23. Ouchi K., Sugiyama K. Required propofol dose for anesthesia and time to emerge are affected by the use of antiepileptics: prospective cohort study. *BMC Anesthesiol*, 2015, vol. 15, pp. 34. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0006-z>.
24. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 1997, vol. 39, pp. 214–223. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>.
25. Patel D. R., Neelakantan M., Pandher K. et al. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. S125–S135. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>.
26. Paul S., Nahar A., Bhagawati M. et al. A review on recent advances of cerebral palsy. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2622310. <https://doi.org/10.1155/2022/2622310>.
27. Raisi H., Longerich T., Moreira Assuncao B. et al. Propofol-induced hepatitis. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2020, vol. 7, no. 12, 001921. https://doi.org/10.12890/2020_001921.
28. Ryu D. K., Park M., Woo S. et al. Postoperative liver injury after sevoflurane or propofol anesthesia in patients undergoing non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Sci Rep*, 2024, vol. 14, no. 1, pp. 11178. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61799-5>.
29. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, vol. 16, pp. 1505–1518. <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>.
30. Sellers D., Mandy A., Pennington L. et al. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol*, 2014, vol. 56, pp. 245–251. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12352>.
31. Shaikh S. I., Hegade G. Role of anesthesiologist in the management of a child with cerebral palsy. *Anesth Essays Res*, 2017, vol. 11, no. 3, pp. 544–549. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.194569>.
32. Sousa K. T., Ferreira G. B., Santos A. T. et al. Assessment of nutritional status and frequency of complications associated to feeding in patients with spastic quadriplegic Cerebral Palsy. *Rev Paul Pediatr*, 2020, vol. 38, pp. e2018410. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018410>.
33. Urits I., Orhurhu V., Jones M. R. et al. Postoperative nausea and vomiting in paediatric anaesthesia. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2020, vol. 48, no. 2, pp. 88–95. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.67503>.
34. Wass C. T., Warner M. E., Worrell G. A. et al. Effect of general anesthesia in patients with cerebral palsy at the turn of the new millennium: a population-based study evaluating perioperative outcome and brief overview of

anesthetic implications of this coexisting disease // *J Child Neurol*. – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 859–866. <https://doi.org/10.1177/0883073811428378>.

35. Xiao Y., Jin X., Zhang Y. et al. Efficacy of propofol for the prevention of emergence agitation after sevoflurane anaesthesia in children: A meta-analysis // *Front Surg*. – 2022. – Vol. 9. – 1031010. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1031010>.

anesthetic implications of this coexisting disease. *J Child Neurol*, 2012, vol. 27, no. 7, pp. 859–866. <https://doi.org/10.1177/0883073811428378>.

35. Xiao Y., Jin X., Zhang Y. et al. Efficacy of propofol for the prevention of emergence agitation after sevoflurane anaesthesia in children: A meta-analysis. *Front Surg*, 2022, vol. 9, pp. 1031010. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1031010>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ,
640005, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6

Евреинов Вадим Викторович

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии и реанимации,
E-mail: Evreinov2020@mail.ru,
ORCID: 0000-0002-0964-2718

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

National Ilizarov Medical Research Centre
for Traumatology and Orthopaedics,
6, M. Ul'yanova str., Kurgan, 640005, Russia

Evreinov Vadim V.

Dr. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist, Department
of Anesthesiology and Intensive Care,
E-mail: Evreinov2020@mail.ru, ORCID:
0000-0002-0964-2718



Пути оптимизации инфузионной терапии при диабетическом кетоацидозе

М. И. НЕЙМАРК¹, Е. А. КЛОСТЕР^{2*}, А. А. БУЛГАНИН², А. Е. ЗАВЬЯЛОВ^{1, 3}

¹ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул, Российская Федерация

² Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Барнаул, Российская Федерация

³ Алтайский краевой центр охраны материнства и детства, г. Барнаул, Российская Федерация

Поступила в редакцию 09.01.2025 г.; дата рецензирования 12.02.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Проблема эндотелиопротекции на сегодняшний день является весьма актуальной для медицины критических состояний. Влияние диабетического кетоацидоза на состояние эндотелиального гликокаликса недостаточно изучено. Эффективность инфузионной терапии при лечении диабетического кетоацидоза определяется функциональным состоянием эндотелия.

Цель – оценить эффективность меглюмина натрия сукцината, используемого в инфузионной терапии диабетического кетоацидоза, для коррекции дисфункции эндотелиального гликокаликса.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 50 пациентов с диабетическим кетоацидозом, разделенные на две группы – в 1-й в качестве инфузионного раствора применяли натрия хлорид 0,9%, во 2-й – в инфузионную программу добавлялся меглюмина натрия сукцинат (Реамберин) в суточной дозе 10 мл/кг. Также были обследованы две группы контроля: 20 здоровых добровольцев и 20 человек с сахарным диабетом без критических осложнений в анамнезе. Их рандомизацию осуществляли путем использования метода слепых конвертов. Нами было проведено изучение уровней синдекана-1 в плазме крови и альбумин-креатининового соотношения мочи (далее – ACR) в исходном состоянии во всех группах, а также в исследуемых группах (№ 1 и № 2) в процессе проведения интенсивной терапии.

Результаты. Уровни синдекана-1 и ACR были самые низкие в группе здоровых добровольцев. В группе людей с сахарным диабетом без критических осложнений уровень данных маркеров был статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев. Наиболее высокие показатели маркеров синдекана-1 и ACR были в группах больных с диабетическим кетоацидозом, причем в исходной временной точке они были репрезентативны между собой в обеих группах. В процессе исследования было выявлено, что в группе с включением Реамберина (группа № 2) в динамике уровни синдекана-1 и ACR были ниже, чем в группе с использованием исключительно натрия хлорида 0,9% (группа № 1). Максимальная разница достигнута к 48 часу интенсивной терапии и составляла для синдекана – 1 19,3%, для ACR – 17,5%.

Заключение. Применение в составе инфузионной терапии полиионного кристаллоидного раствора «Реамберин» положительно влияет на состояние гликокаликса в процессе интенсивной терапии, что снижает выраженность синдрома капиллярной утечки.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, гликокаликс, синдекан-1, капиллярная утечка, микроальбуминурия, кристаллоидный раствор, инфузионная терапия, меглюмина натрия сукцинат (Реамберин)

Для цитирования: Неймарк М. И., Клостер Е. А., Булганин А. А., Завьялов А. Е. Пути оптимизации инфузионной терапии при диабетическом кетоацидозе // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 68–75. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-68-75>.

Ways to optimize infusion therapy for diabetic ketoacidosis

MIKHAIL I. NEIMARK¹, EVGENY A. KLOSTER^{2*}, ANDREY A. BULGANIN², ALEXEY E. ZAVYALOV^{1, 3}

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

² Russian Railways-Medicine Clinical Hospital of Barnaul, Barnaul, Russia

³ Altai Regional Center for Maternal and Child Health, Barnaul, Russia

Received 09.01.2025; review date 12.02.2025

ABSTRACT

Introduction. The problem of endothelioprotection is currently highly relevant for critical care medicine. The effect of diabetic ketoacidosis on the state of endothelial glycocalyx has not been sufficiently studied. The effectiveness of infusion therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis is determined by the functional state of the endothelium.

The objective was to evaluate the effectiveness of meglumine sodium succinate used in the infusion therapy of diabetic ketoacidosis for correction of endothelial glycocalyx dysfunction

Materials and methods. The prospective study included 50 patients with diabetic ketoacidosis, divided into 2 groups – the first, where 0.9% sodium chloride was used as an infusion solution, the second, where meglumine sodium succinate (Reamberin) was added to the infusion program at a daily dose of 10 ml /kg. Two control groups were also examined: 20 healthy volunteers and 20 people with diabetes mellitus without a history of critical complications. Their randomization was carried out using the blind envelope method. We studied the levels of syndecan-1 in blood plasma and the albumin-creatinine ratio of urine (hereinafter referred to as ACR) at baseline in all groups, as well as in the study groups (№ 1 and № 2) during intensive care.

Results. Syndecan-1 and ACR levels were lowest in the group of healthy volunteers. In the group of people with diabetes mellitus without critical complications, the level of these markers was statistically significant higher than in healthy volunteers. The highest values of syndecan-1 and ACR markers were in the groups of patients with diabetic ketoacidosis, and at the initial time point, they were representative of each other in both groups. During the study, it was revealed that in the group with the inclusion of Reamberin (group No. 2), the levels of syndecan-1 and ACR were lower in dynamics than in the group using 0.9% sodium chloride exclusively (group No. 1). The maximum difference was reached by 48 hours of intensive care and was 19.3% for syndecan-1 and 17.5% for ACR.

Conclusion. The use of polyionic crystalloid solution Reamberin as part of infusion therapy has a positive effect on the state of glycocalyx during intensive care, which reduces the severity of capillary leakage syndrome.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, glycocalyx, syndecan-1, capillary leakage, microalbuminuria, crystalloid solution, infusion therapy, meglumine sodium succinate (Reamberin)

* Для корреспонденции:
Клостер Евгений Александрович
E-mail: e.kloster@mail.ru

* Correspondence:
Evgeny A. Kloster
E-mail: e.kloster@mail.ru

Введение

Общая численность пациентов с сахарным диабетом, состоящих на диспансерном учете на 01.01.2023 г., по данным отечественного регистра, составила 4 962 762 человека (3,31% населения РФ), из них: сахарный диабет 1 типа – 5,58% (277,1 тыс.), сахарный диабет 2 типа – 92,33% (4,58 млн.), другие типы сахарного диабета – 2,08% (104 тыс.). Распространенность диабетического кетоацидоза – 46 случаев на 10 000 пациентов, страдающих сахарным диабетом. Преобладающий возраст – до 30 лет. О степени вероятности диабетического кетоацидоза при разных типах сахарного диабета можно судить по частоте распространенности кетоацидотических ком в РФ: при 1 типе – 1,25%, при 2 типе – 0,05%. [3]

Первоочередным лечебным мероприятием при диабетическом кетоацидозе является проведение инфузионной терапии, предусматривающей введение больших объемов кристаллоидных плазмозаменителей. В этой связи возникают два вопроса: каким образом сахарный диабет и диабетический кетоацидоз влияют на функциональное состояние эндотелия, и каким образом используемые инфузионные среды могут влиять на состояние эндотелиального гликокаликса? Успешное решение этих вопросов в определенной степени позволит избежать или минимизировать выраженность феномена «капиллярной утечки». Установлено, что уровни синдекана-1 (маркер повреждения гликокаликса) в плазме повышаются у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [18] и у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с диабетической нефропатией параллельно с микроальбуминурией [2].

Микроальбуминурия сопровождается синдромом капиллярной утечки. При повышении сосудистой проницаемости, которая увеличивается по причине истончения гликокаликса при критических состояниях, повышается экскреция почками альбумина [9]. Определение микроальбумина в моче является еще одним из маркеров повреждения гликокаликса [6]. Влияние диабетического кетоацидоза на деструкцию гликокаликса не так широко изучено по сравнению с такими критическими состояниями как сепсис, обширные хирургические вмешательства, политравма и др. Однако есть сведения о том, что эндотелиальный гликокаликс разрушается в результате острой гипергликемии. Истончение эндотелиального гликокаликса из-за гипергликемии способствует ухудшению состояния пациентов с диабетическим кетоацидозом, что отрицательно влияет на долгосрочные результаты лечения [16].

Основным кристаллоидом, используемым в практике и рекомендованным практическими руковод-

ствами, является изотонический раствор натрия хлорида 0,9% [4, 5]. Однако в двойном слепом перекрестном исследовании, где здоровым испытуемым вводили изотонический раствор натрия хлорида 0,9%, раствор Хартманна и альбумин 20% выявлено, что только «физиологический раствор» показал деградацию гликокаликса в виде увеличения содержания синдекана-1 в плазме [13].

Таким образом, очевидно, что применяемые с настоящего время программы инфузионной терапии у больных диабетическим кетоацидозом требуют корректировки.

Целью исследования явилась оценка эффективности меглюмина натрия сукцината, используемого в инфузионной терапии диабетического кетоацидоза, для коррекции дисфункции эндотелиального гликокаликса.

Материалы и методы

Проведено неинтервенционное проспективное исследование, в которое включено 50 пациентов (26 мужчин, 24 женщины) в возрасте от 18 до 75 лет, поступивших в экстренном порядке в частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул» с сахарным диабетом, осложненным диабетическим кетоацидозом. У 31 пациентов диагностировали сахарный диабет 1 типа, у 19 – сахарный диабет 2 типа. При поступлении, согласно классификации И. И. Дедова и др. (2021), у 20 пациентов диагностировали умеренную степень тяжести диабетического кетоацидоза, у 30 – тяжелую. В качестве двух групп контроля было обследовано 20 здоровых добровольцев, а также 20 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типов в период компенсации, у которых в анамнезе отсутствовали острые осложнения сахарного диабета.

Исследование соответствует международным и этическим нормам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», одобрено локальным этическим комитетом ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Барнаул» (выписка из протокола № 6 от 27 декабря 2023 г.). Получено информированное добровольное согласие пациентов.

Критерии включения: возраст пациентов обо-
го пола от 18 до 75 лет включительно; достоверно выявленный и документально зафиксированный сахарный диабет; наличие диагностических критериев декомпенсации сахарного диабета в виде кетоацидоза: уровень глюкозы плазмы > 13 ммоль/л; гиперкетонемия (> 5 ммоль/л); кетонурия (≥ ++);

Таблица 1. Сравнение исходного уровня маркеров повреждения гликокаликса между группами
Table 1. Comparison of the baseline level of glycoalkalix damage markers between the groups

Показатель	1-я группа, n = 25	2-я группа, n = 25	p
Возраст, лет	45,0 [30,0; 58,0]	40,0 [29,0; 57,0]	p = 0,846
Доля диабета 1 типа, %	64,0%	60,0%	p = 1,000
Синдекан-1, нг/мл	52,0 [38,5; 60,9]	43,8 [37,2; 55,6]	p = 0,159
ACR, мг/ммоль	59,3 [44,6; 69,3]	49,9 [39,0; 68,1]	p = 0,271

метаболический ацидоз ($pH < 7,3$); различной степени нарушения сознания или без нарушения сознания; наличие клинических, функциональных и лабораторных признаков дегидратации.

Критерии исключения: гиперчувствительность к компонентам препарата «Реамберин»; состояния требующие введения раствора бикарбоната натрия; отсутствие клинико-лабораторных критериев, свойственных диабетическому кетоацидозу; наличие ургентной патологии других органов и систем, требующей специфической медикаментозной терапии либо хирургического вмешательства.

В зависимости от характера инфузионной терапии больных разделили на две группы по 25 пациентов в каждой. Рандомизацию проводили методом «слепых» конвертов. В 1-й группе инфузионную терапию пациентам проводили согласно алгоритму, изложенному в клинических рекомендациях [4]. Применяли раствор натрия хлорида 0,9% с добавлением, в случае необходимости, раствор калия хлорида. Во 2-й группе часть инфузионной терапии была заменена полиионным раствором «Реамберин» в дозировке 10 мл/кг в сутки до купирования кетоацидоза. По достижению уровня глюкозы плазмы 14 ммоль/л (как правило к концу 2-х суток) регидратацию продолжали с помощью приема жидкости внутрь и введения 150–200 мл 5% раствора декстрозы в зависимости от текущей потребности [4, 5]. Здоровые добровольцы включены в 3-ю группу. 4-ю группу составляли пациенты с сахарным диабетом без острых осложнений.

Время начала инфузионной терапии, темп ее проведения и ежедневный объем в обеих группах были сопоставимы. В среднем объем инфузии составил $4981 \pm 405,63$ мл в 1-е сутки, $3085,16 \pm 390,2$ мл – во 2-е сутки. Объем инфузии меглюмина натрия сукцината у пациентов 2-й группы в 1-е сутки в среднем составил $824,5 \pm 113,73$ мл, во 2-е сутки – $701,93 \pm 158,4$ мл.

Инфузионную терапию начинали сразу же при поступлении больного в реанимационное отделение. Через 2 часа начинали вводить инсулин по следующей методике: начальная доза инсулина короткого действия: 0,1 ЕД/кг реальной массы тела внутривенно болюсно после начальной инфузионной нагрузки. Через 2 часа от начала инфузионной терапии инсулин короткого действия начинали вводить внутривенно через инфузомат с начальной скоростью 0,1 ЕД/кг в час. Проводили постоянный контроль гликемии с целью снижения ее уровня в среднем на 3 ммоль/л за 1 час (не более 4 ммоль/л

в час). Проводили коррекцию скорости внутривенного введения инсулина короткого действия в зависимости от темпа снижения гипергликемии [4, 5].

Уровень циркулирующего синдекана-1 определяли количественным сэндвич-методом иммуноферментного анализа в плазме крови с последующим определением оптической плотности фотометрическим методом. Использовали набор для определения синдекана-1 *in vitro* «SEB966Hu» (Cloud-Clone Corp, USA).

Для оценки экскреции альбумина было использовано альбумин-креатининовое отношение (ACR) мочи. Уровни альбумина и креатинина мочи определяли при помощи биохимического анализатора Indiko Plus.

Маркеры повреждения гликокаликса определяли в следующих временных контрольных точках:

- уровень синдекана-1: при поступлении (до начала инфузионной терапии), через 48 ч терапии в 1-й и 2-й группах;
- альбумин-креатининовое отношение (ACR): при поступлении (до начала инфузионной терапии), далее каждые 12 часов терапии до 48 ч в 1-й и 2-й группах;
- однократное определение уровней синдекана-1 и альбумин-креатининового отношения в 3-й и 4-й группах.

Статистический анализ выполнен в среде R v 4.3.0. Рассчитаны статистики: минимум-максимум (разброс), медиана и квартили, среднее и среднеквадратическое отклонение. Сравнение групп на этапах проведено при помощи t-Критерия Стьюдента – Уэлча. Оценку влияния меглюмина натрия сукцината на динамику показателей провели при помощи линейных смешанных моделей с коррекцией на тип сахарного диабета. Построение графиков: ящичные диаграммы (центральная тенденция – медиана) и графики средних с 95%-м доверительным интервалом. Корреляционный анализ выполнен при помощи r-критерия Пирсона.

Результаты

Исследуемые группы больных с диабетическим кетоацидозом (1-я и 2-я группы) были репрезентативны по исходным показателям (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты сравнительной оценки показателей ACR и синдекана в группах больных с кетоацидозом (№ 1 и № 2) в сравнении с контрольными показателями групп № 3 и № 4 до начала инфузионной терапии.

Таблица 2. Сравнение показателей эндотелиального повреждения с контрольными группами
Table 2. Comparison of indicators of endothelial damage with control groups

Показатель	3-я группа, n = 20	4-я группа, n = 20	1-я и 2-я группы, n = 50	p между группами
Синдекан-1, нг/мл	7,2 [4,4; 8,0]	11,7 [10,2; 14,2]	47,7 [37,2; 56,0]	$p < 0,001$
ACR, мг/ммоль	6,1 [5,0; 10,0]	24,4 [19,7; 29,1]	53,0 [40,5; 68,2]	$p < 0,001$

Графически полученные результаты представлены на рис. 1.

Приведенные данные свидетельствуют о значимом различии концентрации маркеров повреждения гликокаликса у здоровых, больных сахарным диабетом, осложненным и неосложненным кетоацидозом. У здоровых людей уровни синдекана-1 и ACR оказались статистически значимо ниже, чем у пациентов с сахарным диабетом без критических осложнений. Показатели исследуемых маркеров были статистически значимо выше у больных с диабетическим кетоацидозом по сравнению с неосложненным сахарным диабетом и группой здоровых лиц. Эти данные позволяют судить о том, что гипергликемия, метаболический ацидоз, дегидратация при диабетическом кетоацидозе негативно влияют на состояние эндотелиального гликокаликса.

На рис. 2 графически изображена динамика уровней синдекана-1 и ACR. Проводимая интенсивная терапия положительно сказывалась на показателях уровня синдекана-1 и ACR в обеих группах. Во 2-й группе с использованием реамберина уровень синдекана-1 за 1 час наблюдения снижался на 0,2 нг/мл ($p = 0,012$) быстрее, чем в 1-й группе. К концу 2-х суток от начала лечения в 1-й группе, с использованием раствора натрия хлорида 0,9%, уровень синдекана-1 был больше на 19,3%. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении ACR, его концентрация снижалась на 0,1 мг/ммоль быстрее за 1 час наблюдения во 2-й группе ($p = 0,012$). Через 48 часов от начала лечения уровень ACR мочи в группе с использованием реамберина был на 17,5% ниже, чем в 1-й группе.

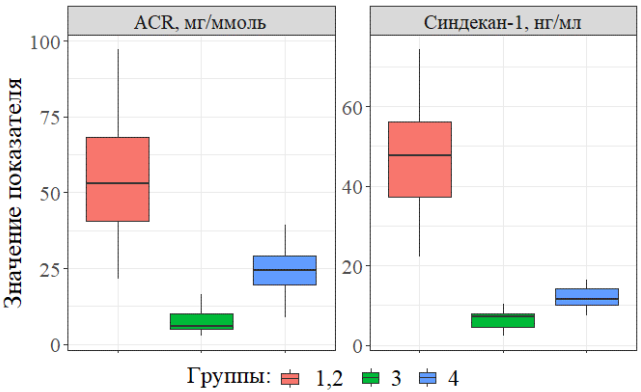


Рис. 1. Сравнение степени эндотелиальной дисфункции в группах исследования и контрольных группах
Fig. 1. Comparison of the degree of endothelial dysfunction in study groups and control groups

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что сахарный диабет сопровождается повреждением эндотелия сосудов, о чем свидетельствует повышение уровня маркеров разрушения

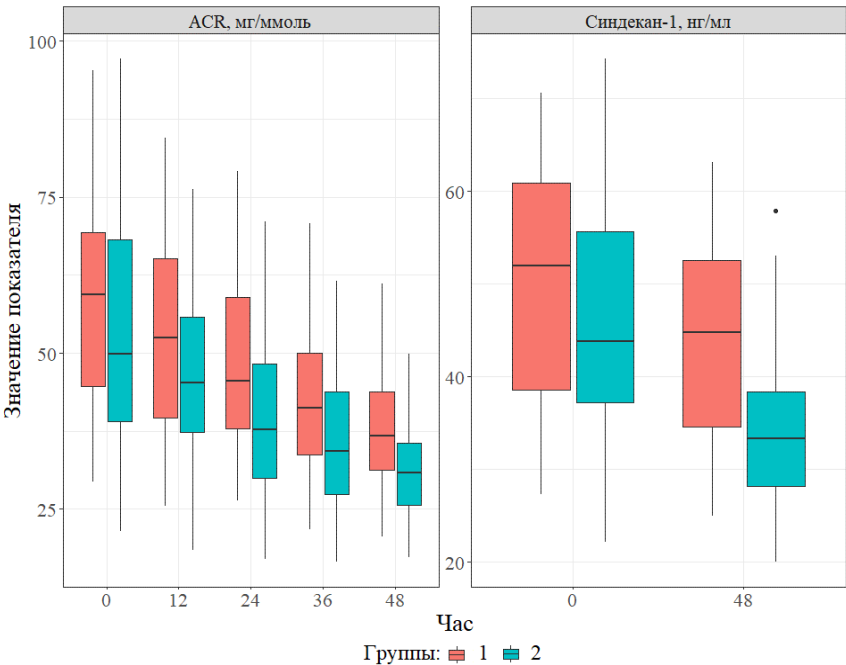


Рис. 2. Динамика маркеров повреждения гликокаликса в процессе лечения кетоацидоза
Fig. 2. Dynamics of glycocalyx damage markers during ketoacidosis treatment

гликокаликса. Еще в большей степени этот процесс усугубляется при присоединении диабетического кетоацидоза. В качестве корректирующих мероприятий мы применили в составе инфузионной терапии сукцинатсодержащий раствор, благодаря чему добились существенного снижения уровня маркеров эндотелиального повреждения уже через 48 часов от начала лечения на фоне купирования диабетического кетоацидоза. Указанное обстоятельство подтверждает целесообразность включения сукцинатсодержащих растворов в программу инфузионной терапии диабетического кетоацидоза.

Обсуждение

Проведена сравнительная оценка уровней биомаркеров разрушения эндотелиального гликокаликса у пациентов с диабетическим кетоацидозом, получивших два разных варианта инфузионной терапии. Очевидно, что сбалансированные кристаллоидные растворы обладают большей эффективностью и безопасностью по сравнению с «физиологическим» раствором натрия хлорида в интенсивной терапии осложнений сахарного диабета [14].

Объем вводимых жидкостей при диабетическом кетоацидозе достаточно высок. У таких пациентов дефицит жидкости может достигать 5–100 мл/кг реальной массы тела [4]. При этом значительную часть объема необходимо возместить в первые двое суток лечения [5]. В этой связи было важным выяснить влияние сахарного диабета и диабетического кетоацидоза на функциональное состояние эндотелия, а также определить степень повреждающего воздействия на него различных инфузионных сред.

Являясь тонкой барьерной структурой, гликокаликс состоит из гликозамингликанов и белков, которые прикрепляются к плазматической мембране эндотелиальных клеток [1].

Гликокаликс отталкивает отрицательно заряженные молекулы, эритроциты и тромбоциты [9], а также молекулы массой более 70 кДа. Альбумин имеет отрицательный заряд и массу 67 кДа, но он крепко связывается с гликокаликсом благодаря своей амфотерной природе [17]. Связка гликокаликс-альбумин снижает гидравлическую проводимость через сосудистый барьер [12]. Некоторое количество альбумина проникает через эндотелиальный барьер, в норме это 5% от его общего плазменного объема в час [9].

Гликокаликс повреждается при системных воспалительных состояниях и других расстройствах, таких как сепсис, гипергликемия, хирургическая агрессия, травма и сахарный диабет. Деструкция эндотелиального гликокаликса облегчает прямой доступ иммунных клеток, а также медиаторов воспаления (С-реактивный белок, стимуляторы рецептора аденозина А₃, TNF- α , брадикинин и триптаза тучных клеток) к клеткам эндотелия, что затем может способствовать дальнейшему их повреждению и дисфункции [9].

Синдекан-1 представляет собой гепарансульфатный протеогликан, экспрессируемый в эндотелиальных клетках, и является основным маркером деградации эндотелиального гликокаликса [15]. Возрастание концентрации синдекана-1 коррелирует с повышенной проницаемостью эндотелия *in vitro* [1].

Микроальбуминурия сопровождается повреждением эндотелиального гликокаликса и является маркером для определения капиллярной утечки при многих критических состояниях [9]. Определение в моче ACR является показателем степени капиллярной утечки, который не зависит от возможной гиперволемии [7].

Проведенные нами исследования показали, что у здоровых людей уровни синдекана-1 и ACR оказались статистически значимо ниже, чем у пациентов с сахарным диабетом без острых осложнений. Показатели исследуемых маркеров были статистически значимо выше у больных с диабетическим кетоацидозом по сравнению с неосложненным сахарным диабетом и группой здоровых лиц.

С целью коррекции выявленных нарушений использовали сукцинатсодержащий полиионный кристаллоидный раствор реамберин и сравнивали его эффективность с применением исключительно раствора натрия хлорида изотонического в инфузионной терапии диабетического кетоацидоза. Выбор меглюмина натрия сукцината, на наш взгляд, был обоснован.

Как показали исследования, направленные на изучение путей эндотелиопротекции у пациентов с тяжелым течением COVID-19, применение сукцинатсодержащего кристаллоида реамберина привело к снижению уровня эндотелиальной дисфункции и, следовательно, снижению выраженности полиорганной недостаточности [8]. В условиях гипоксии тканей при диабетическом кетоацидозе метаболическая активность митохондрий снижается, в том числе и в клетках эндотелия сосудов. Активация сукцинатаоксидазного пути окисления является альтернативой НАДН-оксидазному пути метаболизма в митохондриях при возникновении тканевой гипоксии. Восполнение извне субстрата для сукцинатаоксидазного пути окисления путем введения раствора реамберина, содержащего янтарную кислоту, по принципу Ле-Шателье, компенсирует условия внешней гипоксии клеток [10]. Натриевая соль янтарной кислоты (сукцинат), относящаяся к группе солей слабых органических кислот, способна проникать в клетку и участвовать в метаболических процессах. Энергетическая эффективность окисления янтарной кислоты в 2 раза выше, чем при анаэробном пути гликолиза, что является достаточно важным свойством в условиях тканевой гипоксии при диабетическом кетоацидозе [11]. Буферная активность сукцината в составе реамберина способствует внутриклеточному окислению с заменой одной молекулы водорода на натрий с образованием бикарбоната. Это свойство является одним из ключевых с точки зрения возможностей купирования внутриклеточного метаболического ацидоза [11].

Вышеперечисленные эффекты сукцината (антигипоксанта, энергопротективного и т. д.) в составе реамберина подтверждаются результатами исследования. В группе с использованием полиионного кристаллоида реамберина степень повреждения гликокаликса была ниже в динамике, чем при использовании исключительно изотонического раствора натрия хлорида 0,9%. Эндотелиопротекция, благодаря использованию сбалансированного кристаллоида, позволила быстрее достичь контрольных точек лечения диабетического кетоацидоза.

В нашем исследовании было показано, что использование раствора реамберина позволяет оптимизировать инфузионную терапию диабетического кетоацидоза, снизить выраженность капиллярной утечки путем снижения степени деструкции эндотелиального гликокаликса.

Конфликт интересов. Неймарк М. И. является членом редакционной коллегии журнала ВАиР с 2009 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of Interests. Neimark M. I. has been a member of the editorial board of the journal Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care since 2009, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Выводы

1. У больных сахарным диабетом вне критических осложнений уровень синдекана-1 в плазме и альбумин-креатининового отношения в моче выше, чем у здоровых людей, что свидетельствует об индуцированном гипергликемией поражении эндотелия сосудов.

2. Уровень синдекана-1 в плазме и альбумин-креатининового отношения в моче у больных с диабетическим кетоацидозом выше, чем у больных сахарным диабетом вне критических осложнений.

3. Использование в составе инфузионной терапии реамберина позволило уменьшить степень деструкции гликокаликса, по всей видимости, за счет купирования внутриклеточного ацидоза и прямого метаболического эффекта сукцината на эндотелиальные клетки.

ЛИТЕРАТУРА

- Власов Т. Д., Лазовская О. А., Шиманьски Д. А. и др. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 5–16. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16>.
- Воробьева А. П., Быков Ю. В., Батурин В. А., Муравьева А. А. Маркеры повреждения гликокаликса при осложнениях сахарного диабета // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. <https://doi.org/10.17513/spno.32783>.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом – 10-й выпуск (дополненный). – М., 2021. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Заболотских И. Б., Протченко Д. Н. Интенсивная терапия: национальное руководство. Т. 2: в 2 Т. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1056 С. <https://doi.org/10.33029/9704-5018-5>. ICNG-2020-1-1056. ISBN 978-5-9704-6259-1.
- Иванова Н. А., Лейдерман И. Н., Малков Н. Н., Неруш А. С. Ключевые маркеры «капиллярной утечки» при сепсисе и септическом шоке // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 15–19. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-1-15-19>.

REFERENCES

- Vlasov T. D., Lazovskaya O. A., Szymanski D. A., Nesterovich I. I., Shaporova N. L. Endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their application in the assessment of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 5–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16>.
- Vorobyeva A. P., Bykov Yu. V., Baturin V. A., Muravyeva A. A. Markers of glycocalyx damage in complications of diabetes mellitus. *Modern problems of science and education*, 2023, no. 4. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.32783>.
- Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. *Diabetes mellitus*, 2023, vol. 26, no. 2, pp. 104–123. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus – 10th edition (expanded). Moscow, 2021. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Zabolotskikh I. B., Protsenko D. N. Intensive care: national guidelines. vol. 2 : in 2 volumes - 2nd ed., revised. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 1056 P. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-5018-5>. ICNG-2020-1-1056. ISBN 978-5-9704-6259-1.
- Ivanova N. A., Leiderman I. N., Malkov N. N., Nerush A. S. Key markers of “capillary leakage” in sepsis and septic shock. *Creative surgery and oncology*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 15–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-1-15-19>.

7. Калиниченко А. П., Ломиворотов В. В., Корнилов И. А., Князькова Л. Г. Прогностическая роль маркеров эндотелиальной дисфункции и синдрома капиллярной утечки при операции реvascularизации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 2. – С. 390–392.
8. Симутис И. С., Ратников В. А., Щеглов А. Н. и др. Системный воспалительный ответ и опосредованная COVID-19 эндотелиальная дисфункция – общие пути решения // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 6. – С. 487–493. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.6.202232>.
9. Сокологорский С. В. Гликокаликс — рождение новой клинической парадигмы // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 4. – С. 22–29. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201804122>.
10. Тихонова Е. О., Ляпина Е. П., Шульдяков А. А., Сатарова С. А. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 121–127. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168811121-127>.
11. Шах Б. Н., Лапшин В. Н., Кырнышев А. Г. и др. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты // Общая реаниматология. – 2014. – № 1. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>.
12. Becker B. F., Chappell D., Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit // Basic Res Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – P. 687. <https://doi.org/10.1007/s00395-010-0118-z>.
13. Bihari S., Wiersema U. F., Perry R. et al. Efficacy and safety of 20% albumin fluid loading in healthy subjects: a comparison of four resuscitation fluids // J Appl Physiol. – 2019. – Vol. 126. – P. 1646–1660. <https://doi.org/10.1152/jap-physiol.01058.2018>.
14. Jahangir A., Jahangir A., Siddiqui F. et al. Normal saline versus low chloride solutions in treatment of diabetic ketoacidosis: a systematic review of clinical trials // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 1. – e21324. <https://doi.org/10.7759/cureus.2132>.
15. Johansson P. I., Stensballe J., Rasmussen L. S. et al. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients // Ann Surg. – 2011. – Vol. 254, № 2. – P. 194–200. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318226113d>.
16. Patterson E. K., Cepinskas G., Fraser D. D. Endothelial glycocalyx degradation in critical illness and injury // Front. Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 898592. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.898592>.
17. Pries A. R., Secomb T. W., Gaehtgens P. The endothelial surface layer // Pflügers Arch Eur J Physiol. – 2000. – Vol. 440. – P. 653. <https://doi.org/10.1007/s004240000307>.
18. Wang J. B., Zhang Y. J., Zhang Y. et al. Negative correlation between serum syndecan-1 and apolipoprotein A1 in patients with type 2 diabetes mellitus // Acta Diabetol. – 2013. – Vol. 50. – P. 111–115. <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0216-2>.
7. Kalinichenko A. P., Lomivorotov V. V., Kornilov I. A., Knyazkova L. G. The prognostic role of markers of endothelial dysfunction and capillary leakage syndrome in myocardial revascularization surgery under conditions of artificial circulation. *Bulletin of New Medical Technologies*, 2011, vol. XVIII, no. 2, pp. 390–392. (In Russ.).
8. Simutis I. S., Ratnikov V. A., Shcheglov A. N. et al. Systemic inflammatory response and COVID-19-mediated endothelial dysfunction - common solutions. *Therapeutic Archive*, 2023, vol. 95, no. 6, pp. 487–493. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.6.202232>.
9. Sokologorskiy S. V. Glycocalyx — the birth of a new clinical paradigm. *Anesthesiology and intensive care*, 2018, vol. 4, pp. 22–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201804122>.
10. Tikhonova E. O., Lyapina E. P., Shuldyakov A. A., Satarova S. A. The use of preparations containing succinate in the clinic of infectious diseases. *Therapeutic Archive*, 2016, vol. 88, no. 11, pp. 121–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh20168811121-127>.
11. Shah B. N., Lapshin V. N., Kirnyshev A. G. et al. Metabolic effects of a substrate antihypoxant based on succinic acid. *General resuscitation*. 2014. № 1. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-1-33-42>.
12. Becker B. F., Chappell D., Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. *Basic Res Cardiol*, 2010, vol. 105, pp. 687. <https://doi.org/10.1007/s00395-010-0118-z>.
13. Bihari S., Wiersema U. F., Perry R. et al. Efficacy and safety of 20% albumin fluid loading in healthy subjects: a comparison of four resuscitation fluids. *J Appl Physiol*, 2019, vol. 126, pp. 1646–60. <https://doi.org/10.1152/jap-physiol.01058.2018>.
14. Jahangir A., Jahangir A., Siddiqui F. et al. Normal Saline Versus Low Chloride Solutions in Treatment of Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review of Clinical Trials. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 1, pp. e21324. <https://doi.org/10.7759/cureus.2132>.
15. Johansson P. I., Stensballe J., Rasmussen L. S., Ostrowski S. R. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg*, 2011, vol. 254, no. 2, pp. 194–200. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318226113d>.
16. Patterson E. K., Cepinskas G., Fraser D. D. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury. *Front. Med*, 2022, vol. 9, pp. 898592. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.898592>.
17. Pries A. R., Secomb T. W., Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2000, vol. 440, pp. 653. <https://doi.org/10.1007/s004240000307>.
18. Wang J. B., Zhang Y. J., Zhang Y. et al. Negative correlation between serum syndecan-1 and apolipoprotein A1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 2013, vol. 50, pp. 111–115. <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0216-2>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

ЧУЗ «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Барнаул»,
656038, Россия, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 20

КГБУЗ «Алтайский краевой центр охраны материнства и детства»,
656019, Россия, г. Барнаул, ул. Гушчина, д. 179

Неймарк Михаил Израилевич

д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ,
зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии
с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский
университет.
E-mail: mineimark@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9135-6392

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Altai State Medical University, Barnaul, Russia
40, Lenin pr., Barnaul, 656038, Russia

Russian Railways-Medicine Clinical Hospital of Barnaul,
Barnaul, Russia
20, Molodezhnaya str., Barnaul, 656038, Russia

Altai Regional Center for Maternal and Child Health, Barnaul,
Russia
179, Gushchin str., Barnaul, 656019, Russia

Neimark Mikhail I.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian
Federation, Head of the Department of Anesthesiology and
Intensive Care with a Course of Additional Professional
Education, Altai State Medical University.
E-mail: mineimark@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9135-6392

Клостер Евгений Александрович

врач-анестезиолог-реаниматолог, Клиническая больница
„РЖД-Медицина“ города Барнаул.

E-mail: e.kloster@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2221-5753

Kloster Evgeny A.

Anesthesiologist and Intensivist, Russian Railways-Medicine
Clinical Hospital of Barnaul.

E-mail: e.kloster@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2221-5753

Булганин Андрей Александрович

канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и реани-
мации, Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города
Барнаул.

E-mail: aabulganin@gmail.com ORCID: 0000-0002-2057-0735

Bulganin Andrey A.

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesio-
logy and Intensive Care, Russian Railways-Medicine Clinical
Hospital of Barnaul.

E-mail: aabulganin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2057-0735

Завьялов Алексей Егорович

д-р мед. наук, главный внештатный детский анестезио-
лог-реаниматолог, зав. отделения анестезиологии и реани-
мации, Алтайский краевой центр охраны материнства
и детства; профессор кафедры неонатологии и детской
анестезиологии с курсом ДПО, Алтайский государствен-
ный медицинский университет.

E-mail: zavjlovae@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4415-6344

Zavyalov Alexey Egorovich

Dr. of Sci. (Med.), Chief Pediatric Anesthesiologist and Inten-
sivist, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive
Care, Altai Regional Center for Maternal and Child Health;
Professor of the Department of Neonatology and Pediatric
Anesthesiology with a Course of Additional Professional Educa-
tion, Altai State Medical University.

E-mail: zavjlovae@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4415-6344



Анализ факторов риска летального исхода у пациентов педиатрических отделений интенсивной терапии с иммуновоспалительными заболеваниями

Н. Н. АБРАМОВА¹, И. С. АВРУСИН¹, О. П. КОЗЛОВА², Л. А. ФИРСОВА¹, А. Г. КУЛЕШОВА¹, Г. В. КОНДРАТЬЕВ¹, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, Д. О. ИВАНОВ¹, М. М. КОСТИК^{1*}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 12.11.2024 г.; дата рецензирования 13.01.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Системные иммуновоспалительные заболевания могут поражать множество систем и органов и иметь крайне тяжелое течение с осложнениями, включая полиорганную недостаточность и смерть. Нередко дети с такими заболеваниями нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Так, например, 50% пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 у детей (МВС-Д), и системной красной волчанкой нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Цель – определить факторы риска летального исхода у детей с иммуновоспалительными заболеваниями, госпитализированных в ОИТ.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включены данные о 51 пациенте (23 мальчика, 28 девочек) с такими иммуновоспалительными заболеваниями, как МВС-Д ($n = 18$), системные ревматические заболевания ($n = 24$) и сепсис ($n = 9$) в возрасте от 7 месяцев до 17 лет, госпитализированные в ОИТ клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в период с 2007 по 2023 гг.

Результаты. 13 пациентов (25,5%) умерли через 39 (17; 62) дней после поступления в ОИТ. Пациенты с летальным исходом были значительно старше и поступили в ОИТ позже, чем выжившие пациенты (30 vs. 7 дней, $p = 0,013$), а также дольше находились в ОИТ (30 vs. 6 дней, $p = 0,003$). Летальный исход чаще был у детей старшего возраста (> 162 месяцев), позже поступивших в ОИТ (> 26 дней от начала заболевания/установления диагноза), получавших предшествующую иммуносупрессивную терапию, развивших инвазивного микоза во время пребывания в ОИТ и длительное находившихся в ОИТ (> 15 дней). Множественный регрессионный анализ выявил три фактора риска летального исхода: возраст > 162 месяцев, время поступления в ОИТ > 26 дней с момента постановки диагноза и пребывание в ОИТ > 15 дней ($r^2 = 0,458$, $p < 0,00001$).

Заключение. Раннее выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода является первостепенной задачей для оптимизации терапии. Тщательный мониторинг проводимой иммуносупрессивной терапии и профилактика инвазивного микоза могут улучшить исход у детей с системными иммуноопосредованными заболеваниями.

Ключевые слова: отделение интенсивной терапии, системное воспаление, детские ревматические заболевания, MIS-C, дети, инвазивный микоз, летальные исходы, смертность

Для цитирования: Абрамова Н. Н., Аврусин И. С., Козлова О. П., Фирсова Л. А., Кулешова А. Г., Кондратьев Г. В., Александрович Ю. С., Иванов Д. О., Костик М. М. Анализ факторов риска летального исхода у пациентов педиатрических отделений интенсивной терапии с иммуновоспалительными заболеваниями // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 76–87. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-76-87>.

Analysis of risk factors for lethal outcome in patients of pediatric intensive care units with immuno-inflammatory diseases

NATALIA N. ABRAMOVA¹, ILIA S. AVRUSIN¹, OLGA P. KOZLOVA², LIUDMILA A. FIRSOVA¹, ANASTASIA G. KULESHOVA¹, GLEB V. KONDRATYEV¹, YURI S. ALEKSANDROVICH¹, DMITRY O. IVANOV¹, MIKHAIL M. KOSTIK^{1*}

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

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Received 12.11.2025; review date 13.01.2025

ABSTRACT

Introduction. Systemic immune-inflammatory diseases can affect many systems and organs and have an extremely severe course with complications, causing multiple organ failure and death. Often, children with such diseases require hospitalization in the intensive care unit (ICU). For example, approximately 50% of patients with multisystem inflammatory syndrome, associated with COVID-19 in children (MIS-C) and systemic lupus erythematosus require hospitalization in the ICU.

The objective was to determine risk factors for lethal outcome in children with immune-inflammatory diseases hospitalized in the ICU.

Materials and methods. The retrospective cohort study included 51 patients (23 boys, 28 girls) with immune-inflammatory diseases such as MIS-C ($n = 18$), systemic rheumatic diseases ($n = 24$), and sepsis ($n = 9$) aged 7 months to 17 years, hospitalized in the ICU of the Clinical Hospital of St. Petersburg State Pediatric Medical University in the period from 2007 to 2023.

Results. 13 patients (25.5%) died 39 (17; 62) days after admission to the ICU. Patients with a lethal outcome were significantly older and were admitted to the ICU later than surviving patients (30 vs. 7 days, $p = 0.013$), and also spent a longer time in the ICU (30 vs. 6 days, $p = 0.003$). Lethal outcome was more common in older children (> 162 months) who were admitted to the ICU later (> 26 days from the disease onset/diagnosis), who received previous immunosuppressive therapy, developed invasive mycosis during their stay in the ICU and were in the ICU for a long time (> 15 days). Multiple regression analysis revealed three significant predictors of lethal outcome: age > 162 months, time of admission to the ICU > 26 days from diagnosis, and ICU stay > 15 days ($r^2 = 0.458$, $p < 0.00001$).

Conclusion. Early identification of patients at high risk of adverse outcome is a primary goal for optimization of therapy. Careful monitoring of immunosuppressive therapy and prevention of invasive mycosis can improve the outcome in children with systemic immune-mediated diseases.

Keywords: intensive care unit, systemic inflammation, childhood rheumatic diseases, MIS-C, children, invasive mycosis, lethal outcomes, mortality

For citation: Abramova N. N., Avrusin I. S., Kozlova O. P., Firsova L. A., Kuleshova A. G., Kondratyev G. V., Aleksandrovich Yu. S., Ivanov D. O., Kostik M. M. Analysis of risk factors for lethal outcome in patients of pediatric intensive care units with immuno-inflammatory diseases. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 2, P. 76–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-76-87>.

* Для корреспонденции:
Михаил Михайлович Костик
E-mail: kost-mikhail@yandex.ru

* Correspondence:
Mikhail M. Kostik
E-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Введение

Системные иммуновоспалительные заболевания отличаются крайне тяжелым течением и тяжелыми осложнениями с вовлечением множества органов и систем в патологический процесс с возможным развитием полиорганной недостаточности и высоким риском летального исхода. Нередко эти заболевания могут потребовать проведения мероприятий интенсивной терапии. Так, почти половина детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 (МВС-Д), нуждается в госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) [5, 10, 30, 42]. Летальность при МВС-Д составляет около 1,5–2,5% по данным различных исследований [7, 27, 29, 45, 51]. Иммунное воспаление, будучи универсальным патологическим процессом, встречается как при инфекционных, так и при ревматических заболеваниях. Активное иммунное воспаление при ревматических заболеваниях контролируется противовоспалительными препаратами, такими, как кортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты [4]. Зачастую у ревматического пациента могут одновременно протекать оба процесса – иммунное воспаление и инфекционный процесс [17]. У пациентов с сепсисом иммунная дисрегуляция также требует контроля. Для эффективного лечения только антибактериальных препаратов может быть недостаточно, так как они влияют на этиологию процесса, но лишь опосредованно вмешиваются в иммунное воспаление, уменьшая число микробных тел [37]. У ряда пациентов с инфекционными процессами иммунное воспаление носит избыточный контрпродуктивный характер, что получило название «гиперцитокиновый синдром» или «цитокиновая буря», «цитокиновый шторм» [21, 34]. Пандемия COVID-19 наглядно продемонстрировала патологическую роль избыточного воспаления и показала возможность применения иммуносупрессивных препаратов для контроля системного воспаления [3]. Эффективность была продемонстрирована для системных кортикостероидов, блокаторов интерлейкина-1,-6, 17, ингибиторов янус-киназ [53]. Предшествующие экспериментальные исследования показали, что введение животным сверхвысоких доз интерлейкина-1 вызывает не только системное воспаление, но и артериальную гипотензию, что схоже с течением септического шока [23]. Гемофагоцитарный синдром (син. реактивный лимфогистиоцитоз) явля-

ется патофизиологическим механизмом развития «гиперцитокинового синдрома», который проявляется цитопенией, гипокоагуляцией с развитием ДВС-синдрома, респираторного дистресс-синдрома и, в результате, синдрома полиорганной недостаточности. Все эти синдромы встречаются у пациентов в критическом состоянии независимо от исходного заболевания [21]. В доковидную эру гиперцитокиновому синдрому уделялось недостаточно внимания. В настоящее время вопросы иммунного гипервоспаления является сферой для изучения врачами разных специальностей.

Среди системных ревматических заболеваний наиболее частыми причинами поступления в ОИТ являются: системная красная волчанка (СКВ) – 48%, системный васкулит – 16%, ювенильный дерматомиозит – 11%, тогда как только 8% пациентов с диагнозом «системный ювенильный идиопатический артрит» (сЮИА) нуждались в госпитализации в ОИТ [8]. Также одним из важнейших факторов, определяющих тяжесть течения МВС-Д и системных ревматических заболеваний, включая системный сЮИА и СКВ, является синдром активации макрофагов (САМ) [1]. СКВ сама по себе является основной причиной госпитализации в ОИТ среди больных с ревматическими заболеваниями. По данным S. M. Radhakrishna, больше половины (62%) от всех ревматических пациентов, госпитализированных в ОИТ, составили больные с СКВ, летальность среди которых составила 15% [44]. В исследовании M. Beil et al. (2017), четверть всех ревматических больных, поступивших в ОИТ, составили пациенты с СКВ (26,8%) и васкулитом (25,4%), при этом летальность составила 16,2% и 28,6% соответственно [12]. В большом ретроспективном когортном исследовании, выполненном J.C. Chang et al. установлено, что пациенты с СКВ требовали госпитализации в ОИТ в 28% случаев. Существуют некоторые этнические различия в течении СКВ. Так, у чернокожих детей с СКВ риск госпитализации в ОИТ был выше, чем у белых пациентов, не принадлежащих к испаноязычной группе [19]. В исследовании M. B. Son et al. (2014) 10,4% пациентов с СКВ нуждались в госпитализации в ОИТ, при этом внутрибольничная летальность составила всего 0,4% [48].

Сепсис часто является наиболее тяжелым осложнением у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, нуждающимися в иммуносупрессивной терапии. Септический шок является одной из основных причин гибели пациентов в ОИТ,

летальность при этом составляет не менее 38% [14, 40]. Несколько эпидемиологических исследований подтвердили ведущую этиологическую роль грамотрицательных бактерий среди возбудителей генерализованных инфекций в ОИТ. В частности, виды *Klebsiella* занимают первое место, при этом *Klebsiella pneumoniae* удерживает лидирующие позиции. Также *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* являются не менее значимыми возбудителями генерализованных инфекционных процессов у пациентов в ОИТ. Среди грамположительных бактерий, вызывающих сепсис у пациентов в ОИТ, преобладают *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus* [28, 46, 49]. Однако исследование А. Комори et al. не выявило существенной разницы во внутрибольничной смертности между пациентами с бактериемией и без нее (25,6% против 21,0%, $p = 0,08$) [36].

До настоящего времени не определены анамнестические, клинические и лабораторные критерии, позволяющие прогнозировать течение заболевания и исход у пациентов ОИТ с иммуновоспалительными заболеваниями, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – выявить факторы риска летального исхода у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, госпитализированных в ОИТ.

Материалы и методы

Источники данных и дизайн исследования. В ретроспективное непрерывное когортное исследование включены данные о 51 пациенте с системными иммуновоспалительными заболеваниями: МВС-Д ($n = 18$), сЮИА ($n = 5$), СКВ ($n = 6$), системными васкулитами ($n = 13$) и сепсисом ($n = 9$), в возрасте от 7 месяцев до 17 лет, поступивших в ОИТ клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в период с 2007 по 2023 гг.

Критериями исключения из исследования были: невоспалительные заболевания (например, сахарный диабет и другие эндокринопатии), травмы, полученные в результате несчастных случаев, злокачественные новообразования.

Для последующего анализа все пациенты были разделены на три нозологические группы: МВС-Д, системные ревматические заболевания (СКВ, сЮИА и системные васкулиты) и сепсис. Кроме того, все пациенты были разделены на две группы: умершие и выздоровевшие. Системные кортикостероиды и биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (бБМПП), были объединены в термин иммуносупрессивная терапия (ИСТ).

Оцениваемые параметры. У каждого пациента мы оценивали следующие данные:

1) демографические характеристики: дата рождения, дата начала заболевания, дата поступления в ОИТ и дата смерти для погибших пациентов, пол, диагноз;

2) исходы: смерть или выздоровление, время между поступлением в ОИТ и летальным исходом, развитие инвазивного микоза;

3) лечение: применение системных кортикостероидных и бБМПП, применение внутривенного иммуноглобулина.

Статистический анализ. Анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и перцентилей (25%; 75%). Сравнение количественных переменных проводили с помощью критерия Манна–Уитни, а качественных – с использованием критерия χ^2 Пирсона. Способность каждого параметра дифференцировать пациентов с бинарными признаками оценивали с помощью анализа чувствительности и специфичности. Пороговые значения количественных переменных рассчитывали с помощью AUC-ROC анализа (AUC-area under the curve – «площадь под кривой») с определением 95% доверительного интервала (ДИ), расчета отношения шансов (ОШ) без учета времени развития интересующих событий с использованием таблиц 2×2. Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) оценивали для каждого исследуемого параметра. Независимые факторы риска устанавливали с помощью бинарной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной. Построение прогностической модели риска определенного исхода осуществляли с помощью метода многомерной логистической регрессии. Отбор независимых переменных выполняли методом пошагового прямого отбора с использованием в качестве критерия Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью теста χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Демографические характеристики пациентов с системными иммуновоспалительными заболеваниями. Число девочек ($n = 28$, 54,9%) незначительно преобладало над числом мальчиков ($n = 23$, 45,1%). Средний возраст пациентов составил 121 (60; 182) месяц. В группу исследования вошли пациенты с МВС-Д, ассоциированный с COVID-19 ($n = 18$, 35,3%), пациенты с системными ревматическими заболеваниями ($n = 24$, 47,1%) и пациенты с сепсисом ($n = 9$, 17,6%). Группу системных ревматических заболеваний (СРЗ) составили следующие нозологии: СКВ ($n = 8$), системные васкулиты ($n = 12$) и сЮИА ($n = 4$). Среди пациентов с инфекционными заболеваниями были дети с сепсисом и полиорганной недостаточностью с поражением нескольких органов и систем (легкие, печень, кожа, желудочно-кишечный тракт) с развитием синдрома системного воспалительного ответа, вторичным гемофагоцитарным синдромом. Были идентифицированы такие возбу-

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, и основные исходы у пациентов
Table 1. Demographic characteristics of patients with immune-inflammatory diseases admitted to the intensive care unit, and the main patient outcomes

Параметр	Результат (n = 51)
Пол, мужчины, n (%)	23 (45,1)
Возраст, месяцы, Ме (25%; 75%)	121 (60; 182)
Группы заболеваний: МВС-Д, n (%) системные ревматические заболевания, n (%) сепсис, n (%)	18 (35,3) 24 (47,1) 9 (17,6)
Время до поступления в ОИТ от начала заболевания, дни, Ме (25%; 75%)	10,0 (6,0; 30,0)
Предшествующая ИСТ, n (%)	14 (27,5)
ИСТ, начатая в ОИТ n (%)	29 (56,9)
Последующая ИСТ, начатая в ОИТ, n (%)	43 (84,3)
Инвазивный микоз, n (%)	6 (11,8)
Продолжительность пребывания в ОИТ, дни, Ме (25%; 75%)	6,0 (4,0; 17,0)
Общее пребывание в стационаре, дней, Ме (25%; 75%)	24,0 (16,0; 44,0)
Летальный исход, n (%)	13 (25,5)
Время до летального исхода от поступления в ОИТ, дни, Ме (25%; 75%)	39 (17; 62)

Примечание: ИСТ – интенсивная иммуносупрессивная терапия; МВС-Д – мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей; Ме – медиана.

дители, как клостридии, стафилококк, стрептококк, цитомегаловирус, вирус Эбштейн-Барр, герпес 6 типа. Медиана времени от начала заболевания до поступления в ОИТ составила 10,0 (6,0; 30,0) дней с диапазоном от 2 до 720 дней. Интенсивную иммуносупрессивную терапию до поступления в ОИТ получали 14 (27,5%) пациентов: 2 пациента с МВС-Д получали тоцилизумаб, 2 пациента с генерализованной инфекцией – кортикостероиды, 10 пациентов с системными ревматическими заболеваниями – кортикостероиды, биологические и небологические БМПП, такие как метотрексат, микофенолата мофетил, циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин и др. Общая продолжительность пребывания в стационаре составила 24,0 (16,0; 44,0) дня. Данные представлены в табл. 1.

Демографический анализ в подгруппах. Существенных различий в распределении по полу между исследуемыми подгруппами не было, однако мальчиков было меньше всего в группе пациентов с СРЗ. Пациенты с сепсисом были значительно младше пациентов с МВС-Д и пациентов с СРЗ ревматическими заболеваниями с медианой возраста 41 (19; 60) месяц, 106 (64; 137) месяцев и 175 (115; 193) месяцев соответственно ($p = 0,001$). Наименьшее время от поступления в стационар до госпитализации в ОИТ имели пациенты с МВС-Д – 6 (4; 10) дней и пациенты с сепсисом – 7 (7; 8) дней, а наибольший срок до поступления в ОИТ наблюдался у пациентов с СРЗ – 30 (3; 28) дней ($p = 0,00001$). До поступления в ОИТ предшествующую ИСТ получали преимущественно пациенты с СРЗ ($n = 10$, 41,1%, $p = 0,083$) и единичные пациентов с сепсисом ($n = 2$, 22,2%) и МВС-Д ($n = 2$, 11,1%). Данные представлены в табл. 2.

Основные исходы в исследуемой группе. Наибольшее время пребывания в стационаре (как в

ОИТ, так и в педиатрическом отделении) имели пациенты с СРЗ и сепсисом, однако продолжительность пребывания в ОИТ была одинаковой во всех исследуемых группах. При поступлении в ОИТ 29 пациентам (56,9%) была начата ИСТ, а 43 пациента (84,3%) получали ИСТ в последующем. Пациенты с МВС-Д получали внутривенные кортикостероиды в высоких дозах ($n = 46$, 88,5%), внутривенный иммуноглобулин ($n = 20$, 38,5%) и биологическую БМПП ($n = 8$, 15,4%): тоцилизумаб ($n = 6$), анакинра ($n = 1$) и ритуксимаб ($n = 2$). Два пациента (22,2%) с сепсисом получали анакинру ($n = 1$) и тоцилизумаб ($n = 1$) в связи с развитием синдрома активации макрофагов. Все оставшиеся пациенты с МВС-Д ($n = 16$, 88,9%) и пациенты с СРЗ ($n = 9$; 37,5%, $p = 0,003$) а также часть пациентов с сепсисом ($n = 4$, 44,4%) начали ИСТ уже в ОИТ. Суммарно ИСТ в ОИТ получили все пациенты с МВС-Д (100%), большинство пациентов с СРЗ ($n = 19$, 79,2%) и часть пациентов с сепсисом ($n = 6$, 66,7%, $p = 0,059$). Данные приведены в табл. 1, 2.

Анализ летальных исходов у пациентов, госпитализированных в ОИТ. Летальный исход был зарегистрирован у 13 (25,5%) детей через 39 (17; 62) дней после поступления в ОИТ. Наименьшее время от поступления в ОИТ до летального исхода имели пациенты с СРЗ, однако эти данные не являются достоверными. Летальный исход зафиксирован у 1 из 18 (7,7%) ребенка с МВС-Д, у 10 из 24 (41,7%) пациентов с СРЗ и 2 из 9 (22,2%) пациентов с сепсисом ($p = 0,028$) из общего числа пациентов, госпитализированных в ОИТ с иммуновоспалительными заболеваниями. Среди пациентов с СРЗ, поступивших в ОИТ, наибольшая частота летальных исходов зафиксирована среди больных с СКВ – 4/8 (50,0%), с системными

Таблица 2. Сравнение пациентов с различными иммуноопосредованными заболеваниями, поступивших в отделение интенсивной терапии**Table 2.** Comparison of patients with different immune-mediated diseases admitted to the intensive care unit

Параметр, *Me (25%; 75%)	МВС-Д (n = 18)	СРЗ (n = 24)	Сепсис (n = 9)	p	p ¹	p ²	p ³
Пол, мальчики, n (%)	11 (61,1)	8 (33,3)	4 (44,4)	0,201	0,073	0,555	0,411
Возраст, месяцы*	106 (64; 137)	175 (115; 193)	41 (19; 60)	0,001	0,033	0,0004	0,041
Время от госпитализации до поступления в ОИТ, дни*	6 (4; 10)	30 (3; 28)	7 (7; 8)	0,00001	0,000005	0,004	0,396
Предшествующая ИСТ, n (%)	2 (11,1)	10 (41,1)	2 (22,2)	0,083	0,030	0,301	0,444
И т о г и							
Общее пребывание в стационаре, дни*	17 (14; 26)	28 (19; 68)	32 (25; 50)	0,013	0,012	0,642	0,017
Продолжительность пребывания в ОИТ, дни*	6 (4; 10)	7 (4; 23)	9 (5; 24)	0,534	0,664	0,543	0,214
ИСТ, начатая в ОИТ n (%)	16 (88,9)	9 (37,5)	4 (44,4)	0,003	0,0008	0,716	0,013
Последующая ИСТ, n (%)	18 (100,0)	19 (79,2)	6 (66,7)	0,051	0,039	0,456	0,009
Терапия внутривенным иммуноглобулином, n (%)	5 (27,8)	11 (45,8)	4 (44,4)	0,465	0,233	0,943	0,387
Терапия БМПП, n (%)	3 (16,7)	3 (12,5)	2 (22,2)	0,784	0,703	0,488	0,726
Инвазивный микоз, n (%)	0 (0)	6 (25)	0 (0)	0,022	0,022	0,097	–
Летальный исход, n (%)	1 (7,7)	10 (41,7)	2 (15,4)	0,028	0,008	0,301	0,194
Время с момента поступления в ОИТ до смерти, дни*	46 (46; 46)	25 (9; 62)	57 (39; 75)	0,544	1,0	0,389	1,0

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. p¹ МВС-Д vs. СРЗ; p² СРЗ vs. инфекции; p³ МВС-Д vs. инфекции. БМПП – биологическая болезнь-модифицирующая противоревматическая терапия; МВС-Д – мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; Me – медиана; СРЗ – системные ревматические заболевания.

Таблица 3. Сравнение характеристик пациентов с летальным исходом и выживших**Table 3.** Comparison of characteristics of patients with lethal outcome and survivors

Параметр	Погибшие (n = 13)	Выжившие (n = 38)	p
Пол, мужской, n (%)	5 (38,5)	18 (47,4)	0,578
Возраст, месяцы, Me (25%; 75%)	175 (165; 192)	102 (57; 162)	0,031
Нозологические группы: МВС-Д, n (%) системные ревматические заболевания, n (%) сепсис, n (%)	1 (7,7) 10 (76,9) 2 (15,4)	17 (44,7) 14 (36,8) 7 (18,4)	0,028 0,016 0,013 0,059
Время до поступления в ОИТ с момента поступления в стационар, дни, Me (25%; 75%)	30 (13; 100)	7 (6; 18)	0,013
Предшествующая ИСТ, n (%)	7 (53,9)	7 (18,4)	0,013
ИСТ, начатая в ОИТ, n (%)	5 (38,5)	24 (63,2)	0,121
Вся ИСТ, n (%)	12 (92,3)	31 (81,6)	0,359
Пациенты, получившие терапию ГКС до ОИТ и во время, n (%)	12 (92,3)	33 (81,6)	0,359
Пациенты, получившие внутривенный иммуноглобулин, n (%)	6 (46,2)	13 (35,1)	0,481
Пациенты получившие БМПП до ОИТ и во время, n (%)	2 (15,4)	6 (16,2)	0,944
И с х о д ы			
Инвазивный микоз, n (%)	5 (38,5)	1 (2,6)	0,0005
Пребывание в стационаре, дни, Me (25%; 75%)	46 (21; 90)	24 (16; 30)	0,052
Продолжительность пребывания в ОИТ, дни, Me (25%; 75%)	30 (9; 46)	6 (4; 10)	0,003

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. БМПП – биологическая болезнь-модифицирующая противоревматическая терапия; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; МВС-Д – мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей; Me – медиана.

васкулитами – 4/12 (33,3%) и сЮИА – 1/4 (25,0%). У шести (11,8%) пациентов (СКВ – 4, АНЦА-васкулит – 1 и сЮИА – 1), длительно находившихся в ОИТ, в последующем развился инвазивный микоз. Также среди основных причин смерти были септический шок, ДВС (см. табл. 2). Летальные исходы чаще встречались у детей старшего возраста ($p = 0,031$). Большинство летальных исходов в ОИТ было связано с СРЗ ($p = 0,028$), что объясняет старший возраст погибших пациентов. Пациенты с летальным исходом имели большее время до по-

ступления в ОИТ и дольше находились в нем, а также чаще (53,9% vs. 18,4%, $p = 0,013$) получали иммуносупрессивную терапию, предшествующую госпитализации в ОИТ. Также у них чаще в последующем развивался инвазивный микоз во время пребывания в ОИТ (30,8% vs. 5,3%, $p = 0,014$). Подробные данные представлены в табл. 3.

На следующем этапе были определены факторы риска летального исхода: возраст > 162 месяцев, время поступления в ОИТ > 26 дней с момента постановки диагноза, предшествующая ИСТ, инва-

Таблица 4. Факторы риска летального исхода у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, госпитализированных в ОИТ

Table 4. Risk factors of lethal outcome in patients with immune-inflammatory diseases admitted to the ICU

Факторы риска	Se	Sp	ОШ (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	p
Возраст > 162 месяца	76,9	76,3	10,7 (2,4; 47,2)	5,6 (1,8; 17,9)	0,0006
Время между началом заболевания и поступлением в ОИТ > 26 дней	66,7	85,7	12,0 (2,6; 55,3)	5,2 (1,9; 14,5)	0,0005
Предшествующая ИСТ, n (%)	53,8	83,8	6,2 (1,6; 24,0)	3,3 (1,4; 8,1)	0,013
Инвазивный микоз	38,5	97,4	18,8 (1,9; 184,1)	4,7 (2,3; 9,7)	0,0005
Пребывание в стационаре > 37 дней	61,5	84,2	8,5 (2,1; 35,2)	4,2 (1,7; 10,8)	0,001
Пребывание в ОИТ > 15 дней	69,2	89,5	19,1 (4,0; 91,8)	6,6 (2,4; 17,8)	0,00003

Примечание: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. ДИ – доверительный интервал; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; ОШ – отношение шансов; ОР – относительный риск; Se – чувствительность, Sp – специфичность.

Таблица 5. Итоговые факторы риска летального исхода (данные множественного регрессионного анализа)

Table 5. Final risk factors of lethal outcome (data from multiple regression analysis)

Факторы риска	β	SE	p
Пересечение	-0,22	0,107	0,042
Пребывание в ОИТ > 15 дней	0,01	0,003	0,001
Время до поступления в ОИТ > 26 дней с момента постановки диагноза	0,001	0,0005	0,020
Возраст > 162 месяцев	0,003	0,0008	0,002

живный микоз во время пребывания в ОИТ, общее пребывание в стационаре > 37 дней и пребывание в ОИТ > 15 дней. Подробные данные, включая анализ чувствительности, специфичности и отношения шансов, представлены в табл. 4. Пациенты с вышеперечисленными признаками могут рассматриваться как группа риска летального исхода. Данные приведены в табл. 4.

Множественный регрессионный анализ (табл. 5) выявил три главных фактора риска летальных исходов: возраст > 162 месяцев, время поступления в ОИТ > 26 дней от момента постановки диагноза и пребывание в ОИТ > 15 дней ($r^2 = 0,458$, $p < 0,00001$).

Обсуждение

В нашем исследовании были выявлены основные факторы риска летального исхода у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, госпитализированными в ОИТ: возраст > 162 месяцев, время до поступления в ОИТ > 26 дней с момента постановки диагноза и пребывание в ОИТ > 15 дней. Дополнительными факторами летального исхода в наших группах больных были предшествующая ИСТ и последующее развитие инвазивного микоза. Пациенты с системными ревматическими заболеваниями, особенно с СКВ, имели наиболее серьезный прогноз. Этот факт может объяснить связь между старшим возрастом и летальным исходом, поскольку у подростков и молодых людей волчанка обычно протекает наиболее тяжело [20]. Аналогичные данные получены в нашем исследовании, где медиана летального исхода была связана с преобладающей группой погибших пациентов с системными ревматическими заболеваниями. Системные ревматические заболевания с

тяжелым течением обычно требуют интенсивной иммуносупрессивной терапии с применением длительных высоких доз кортикостероидов, циклофосфида и ББМПП, с деплецией В-клеток (ритуксимаб) [14, 26]. Высока доля погибших пациентов с системными ревматическими заболеваниями, для которых характерен старший возраст дебюта заболевания. Ранее было доказано, что возраст и тяжесть заболевания ассоциируются с 28-дневной летальностью у пациентов с ревматическими заболеваниями. Также неблагоприятным признаком для исхода было назначение глюкокортикоидной терапии до поступления в ОИТ [47].

Хорошо известно, что системные кортикостероиды являются основным фактором развития инфекционных коморбидностей, включая инвазивный микоз [6, 16, 38]. Пациенты с тяжелыми ревматическими заболеваниями обычно нуждаются в интенсивной кортикостероидной терапии в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами. Иммунные нарушения, лежащие в основе механизмов системных ревматических заболеваний, также являются фактором повышенной восприимчивости к инфекциям. Некоторые моногенные формы СКВ обусловлены генетическими вариантами в генах комплемента, что реализуется в повышенной восприимчивости к инфекциям, таким как пневмококк, менингококк, инфекция haemophilus influenzae типа B, и др. [13]

Тяжелое течение заболевания, связанное с поражением жизненно-важных органов, требовало более длительного пребывания в ОИТ, что связано с высоким риском развития нозокомиальной инфекции [11, 32]. Конечно, существует и обратная ситуация, когда присоединение госпитальной инфекции приводит к увеличению продолжительности пребывания в стационаре [33, 54].

По данным предыдущих исследований, увеличение продолжительности пребывания в ОИТ и поражение жизненно-важных органов при поступлении были определены как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с ревматическими заболеваниями [43]. Интересно, что в исследовании M. Veil et al. не обнаружено различий в частоте летальных исходов в ОИТ, в стационаре и спустя 180 дней между пациентами с ревматическими заболеваниями и без них [12].

Более чем половине пациентов с МВС-Д потребовалась госпитализация в ОИТ, а летальность составила около 2%. Существует несколько исследований, в которых предложены критерии тяжелого жизнеугрожающего течения этого заболевания [5, 10, 18]. Среди детей с COVID-19 летальность составила 6,1%, а в группе МВС-Д – 6,8%. Летальность была связана с более высоким уровнем вазоактивного инотропного индекса, наличием острого респираторного дистресс-синдрома, более высоким уровнем ESR и тромбоцитопенией, что отражало интенсивный гемофагоцитоз и синдром цитокиновой бури [22].

Некоторые факторы риска летального исхода, выявленные в нашем исследовании, потенциально могли быть управляемыми. Стероид-сберегающие схемы терапии с ранним подключением бБМПП, переход к коротким курсам внутривенных кортикостероидов выглядит перспективным средством, превосходящим традиционное лечение высокими дозами пероральных кортикостероидов при СКВ [9, 52]. Снижение нагрузки кортикостероидами приводит к снижению частоты сепсиса у пациентов с ослабленным иммунитетом [39]. Среди факторов риска развития инвазивных микозов у пациентов с ревматическими заболеваниями известны: 1) нейтропения < 500 клеток/мкл ($< 0,5 \cdot 10^9$ /л) в течение десяти и более дней; 2) длительное применение кортикостероидов $\geq 0,3$ мг/кг/сут (преднизолон) > 3 недель в течение предыдущих 60 дней; 3) терапия препаратами, подавляющими Т-клетки, в течение последних 90 дней; 4) лечение препаратами, подавляющими В-клетки [24].

Авторы демонстрируют, что высокая степень активности заболевания, особенно СКВ, является независимым фактором риска развития инвазивного микоза [2]. Некоторые авторы отмечают, что такие факторы риска, как перикардит, гипокомплементемия, лимфопения, сопутствующие бактериальные инфекции и виремия, являются негативными предикторами инвазивного аспергиллеза у пациентов с СКВ [31].

Длительное предшествующее время до поступления в ОИТ характерно для пациентов с СРЗ, тогда как у пациентов с МВС-Д и сепсисом время от начала заболевания до поступления в ОИТ было короче [41]. Большая продолжительность времени

до поступления в ОИТ была связана с большей интенсивностью ИСТ и, соответственно, более высоким риском инфекционных осложнений. Если в предыдущие годы тяжелое течение заболевания было основной причиной летальных исходов у пациентов с СРЗ из-за отсутствия современной ИСТ, то сейчас на первом месте стоят инфекционные причины летальных исходов. Лучший контроль над заболеванием зачастую связан с интенсивной иммуносупрессией и риском инфекционных осложнений.

Для оценки системного воспаления у пациентов с воспалительными заболеваниями также существует удобный инструмент под названием системный иммуновоспалительный индекс, рассчитываемый по формуле: $SII = P \cdot N/L$, где P, N и L – количество клеток на литр периферической крови для тромбоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, соответственно. Этот инструмент может быть использован в качестве раннего предиктора воспалительных осложнений различных заболеваний, включая инфекции, ревматические заболевания и аутоиммунные эндокринные заболевания [25, 35, 50].

Выводы

Выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода является предметом самого тщательного мониторинга и разработки оптимальных терапевтических программ, направленных на уменьшение частоты летальных исходов у детей с иммуновоспалительными заболеваниями. Необходимо пересмотреть текущие терапевтические подходы и контролировать модифицируемые факторы риска летальных исходов, чтобы снизить летальность. Тщательный мониторинг и профилактика инвазивного микоза могут улучшить исход у детей с системными иммуновоспалительными заболеваниями. Отказ от длительной терапии высокими дозами кортикостероидов и последующий контроль инфекции, особенно микотической, могут снизить частоту летальных исходов у пациентов с СРЗ.

Ограничения исследования. Исследование имеет ряд ограничений, связанных с ретроспективным дизайном, частично утерянными данными, гетерогенной популяцией с различными схемами терапии в разные временные периоды, как до поступления в ОИТ, так и во время интенсивной терапии. Отсутствие широкого доступа к внутривенному иммуноглобулину могло повлиять на результаты исследования. Эти параметры могли оказать существенное влияние на результаты исследования. В данном исследовании мы не проводили детальный анализ клиничко-лабораторных параметров, ассоциированных с риском летальных исходов, таких как шкала SOFA, однако эти исследования в настоящее время проводятся.

Конфликт интересов: Авторы не заявляют о наличии конфликта интересов.
Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: Костик М. М., Абрамова Н. Н. и Аврусин И. С. внесли вклад в концептуализацию, написание и редактирование; Костик М. М. и Александрович Ю. С. внесли вклад в методологию; Фирсова Л. А., Кулешова А. Г. внесли вклад в программное обеспечение, ресурсы и курацию данных; Кондратьев Г. В., Фирсова Л. А. и Кулешова А. Г. внесли вклад в валидацию; Аврусин И. С. и Костик М. М. внесли вклад в формальный анализ; Абрамова Н. Н. и Козлова О. П. внесли вклад в исследование и визуализацию; Аврусин И. С., Александрович Ю. С. Иванов Д. О. и Костик М. М. внесли вклад в написание – подготовку оригинального проекта, руководство, администрирование проекта. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Author contributions: Kostik M. M., Abramova N. N., and Avrusin I. S. contributed to conceptualization, writing, and editing; Kostik M. M. and Aleksandrovich Yu. S. contributed to methodology; Firsova L. A., Kuleshova A. G. contributed to software, resources, and data curation; Kondratyev G. V., Firsova L. A., and Kuleshova A. G. contributed to validation; Avrusin I. S. and Kostik M. M. contributed to formal analysis; Abramova N. N. and Kozlova O. P. contributed to research and visualization; Avrusin I. S., Aleksandrovich Yu. S., Ivanov D. O. and Kostik M. M. contributed to writing – preparation of the original project, supervision, project administration; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Этическое заключение: протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (№ 11/10 от 23.11.2020).

Ethical statement: The study protocol was approved by the local ethics committee of St. Petersburg State Pediatric Medical University (No. 11/10 dated 23.11.2020).

Заявление об информированном согласии: информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

Informed consent statement: Informed consent was obtained from all subjects who participated in the study.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Н. Н., Белозеров К. Е., Кондратьев Г. В. и др. Синдромы гематофагоцитоза у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 77–88. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-77-88>.
2. Козлова О. П., Костик М. М., Кузнецова М. Д. и др. Тяжелые грибковые инфекции у детей с ревматическими заболеваниями // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 48–55. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-48-55>.
3. Реннебом Р. М. Анализ эпидемии COVID-19: еще одно мнение и альтернативные меры реагирования // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 3. – С. 23–40. <https://doi.org/10.17816/PED11323-40>.
4. Костик М. М., Иванов Д. О., Дубко М. Ф. и др. Руководство по педиатрии. Т. 12. Ревматология детского возраста. – СПб.: СПбГПМУ, 2024. – 504 с.: ил.
5. Abrams J. Y., Oster M. E., Godfred-Cato S. E. et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: A retrospective surveillance study // Lancet Child Adolesc. Health. – 2021. – Vol. 5. – P. 323–331. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00050-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00050-X).
6. Adzic-Vukicevic T., Mladenovic M., Jovanovic S. et al. Invasive fungal disease in COVID-19 patients: a single-center prospective observational study // Front Med (Lausanne). – 2023. – Vol. 10. – 1084666. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1084666>.
7. Ahmed M., Advani S., Moreira A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 26. – 100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>.
8. Al-Mayouf S. M., Fallatah R., Al-Twajery M. et al. Outcome of children with systemic rheumatic diseases admitted to pediatric intensive care unit: An experience of a tertiary hospital // Int J Pediatr Adolesc Med. – 2019. – Vol. 6, № 4. – P. 142–145. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.07.003>.
9. Athanassiou P., Athanassiou L. Current treatment approach, emerging therapies and new horizons in systemic lupus erythematosus // Life (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 7. – P. 1496. <https://doi.org/10.3390/life13071496>.
10. Avrusin I. S., Abramova N. N., Belozеров К. Е. et al. Determination of risk factors for severe life-threatening course of multisystem inflammatory syn-

REFERENCES

1. Abramova N. N., Belozеров K. E., Kondratyev G. V. et al. Syndromes of hemato-phagocytosis in patients of pediatric intensive care units (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 4, pp. 77–88. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-77-88>.
2. Kozlova O. P., Kostik M. M., Kuznetsova M. D. et al. Severe fungal infections in children with rheumatic diseases. *Journal of Infectology*, 2020, vol. 12, no. 5, pp. 48–55. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-48-55>.
3. Rennebohm R. M. Analysis of the COVID-19 epidemic: an additional narrative; an alternative response. *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2020, vol. 11, no. 3, pp. 23–40. <https://doi.org/10.17816/PED11323-40>.
4. Kostik M. M., Ivanov D. O., Dubko M. F. et al. Handbook of Pediatrics. vol. 12. Pediatric Rheumatology / eds by D. O. Ivanov, M. M. Kostik – St. Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2024, 504 p.: il.
5. Abrams J. Y., Oster M. E., Godfred-Cato S. E. et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: A retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc. Health*, 2021, vol. 5, pp. 323–331. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00050-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00050-X).
6. Adzic-Vukicevic T., Mladenovic M., Jovanovic S. et al. Invasive fungal disease in COVID-19 patients: a single-center prospective observational study. *Front Med (Lausanne)*, 2023, vol. 10, 1084666. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1084666>.
7. Ahmed M., Advani S., Moreira A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 2020, vol. 26, pp. 100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>.
8. Al-Mayouf S. M., Fallatah R., Al-Twajery M. et al. Outcome of children with systemic rheumatic diseases admitted to pediatric intensive care unit: An experience of a tertiary hospital. *Int J Pediatr Adolesc Med*, 2019, vol. 6, no. 4, pp. 142–145. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.07.003>.
9. Athanassiou P., Athanassiou L. Current treatment approach, emerging therapies and new horizons in systemic lupus erythematosus. *Life (Basel)*, 2023, vol. 13, no. 7, pp. 1496. <https://doi.org/10.3390/life13071496>.
10. Avrusin I. S., Abramova N. N., Belozеров K. E. et al. Determination of risk factors for severe life-threatening course of multisystem inflammatory syn-

- drome associated with COVID-19 in Children // *Children*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1366. <https://doi.org/10.3390/children10081366>.
11. Bardi T., Pintado V., Gomez-Rojo M. et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2021. – Vol. 40, № 3. – P. 495–502. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>.
 12. Beil M., Sviru S., de la Guardia V. et al. Prognosis of patients with rheumatic diseases admitted to intensive care // *Anaesth Intensive Care*. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 67–72. <https://doi.org/10.1177/0310057X1704500110>.
 13. Belot A., Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 21. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-10-21>.
 14. Bennett S. R. Sepsis in the intensive care unit // *Surgery (Oxf)*. – 2015. – Vol. 33, № 11. – P. 565–571. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.08.002>.
 15. Berghen N., Vulsteke J. B., Westhovens R. et al. Rituximab in systemic autoimmune rheumatic diseases: indications and practical use // *Acta Clin Belg*. – 2019. – Vol. 74, № 4. – P. 272–279. <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1521904>.
 16. Bernardes M., Hohl T. M. Fungal infections associated with the use of novel immunotherapeutic agents // *Curr Clin Microbiol Rep*. – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 142–149. <https://doi.org/10.1007/s40588-020-00154-4>.
 17. Castillo R. D., De la Pena W., Marzan K. A. Diagnosis and management of infectious complications of childhood rheumatic diseases // *Curr Rheumatol Rep*. – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 322. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0322-6>.
 18. Cattalini M., Taddio A., Bracaglia C. et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics // *Ital J Pediatr*. – 2021. – Vol. 47, № 1. – P. 24. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-00980-2>.
 19. Chang J. C., Liu J. P., Berbert L. M. et al. Racial and ethnic composition of populations served by freestanding children's hospitals and disparities in outcomes of pediatric lupus // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2024. – Vol. 76, № 7. – P. 926–935. <https://doi.org/10.1002/acr.25314>.
 20. Charras A., Smith E., Hedrich C. M. Systemic lupus erythematosus in children and young people // *Curr Rheumatol Rep*. – 2021. – Vol. 23, № 3. – P. 20. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-00985-0>.
 21. Cron R. Q., Goyal G., Chatham W. W. Cytokine storm syndrome // *Annu Rev Med*. – 2023. – Vol. 74. – P. 321–337. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-112837>.
 22. de Farias E. C. F., Pavão Junior M. J. C., de Sales S. C. D. et al. Factors associated to mortality in children with critical COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in a resource-poor setting // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 5539. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55065-x>.
 23. Dinarello C. A. Blocking IL-1 in systemic inflammation // *J Exp Med*. – 2005. – Vol. 20. – P. 1355–1359. <https://doi.org/10.1084/jem.20050640>.
 24. Donnelly J. P., Chen S. C., Kauffman C. A. et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium // *Clin Infect Dis*. – 2020. – Vol. 71, № 6. – P. 1367–1376. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>.
 25. Elmeazawy R., Ayoub D., Morad L. M. et al. Role of systemic immune-inflammatory index and systemic inflammatory response index in predicting the diagnosis of necrotizing pneumonia in children // *BMC Pediatr*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 496. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04818-8>.
 26. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update // *Ann Rheum Dis*. – 2024. – Vol. 83, № 1. – P. 15–29. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762>.
 27. Feldstein L. R., Rose E. B., Horwitz S. M. et al. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – Vol. 383. – P. 334–346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
 28. Fisman D., Patrozou E., Carmeli Y. et al. Geographical Variability of Bacteraemia Study Group. Geographical variability in the likelihood of bloodstream infections due to gram-negative bacteria: Correlation with proximity to the equator and health care expenditure // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – e114548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114548>.
 29. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J. et al. California MIS-C Response Team. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March–July 2020 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. – 2020. – Vol. 69. – P. 1074–1080 <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>.
 30. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A systematic review // *Eur. J. Pediatr*. – 2021. – Vol. 180. – P. 2019–2034. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>.
 11. Bardi T., Pintado V., Gomez-Rojo M. et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, vol. 40, no. 3, pp. 495–502. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>.
 12. Beil M., Sviru S., de la Guardia V. et al. Prognosis of patients with rheumatic diseases admitted to intensive care. *Anaesth Intensive Care*, 2017, vol. 45, no. 1, pp. 67–72. <https://doi.org/10.1177/0310057X1704500110>.
 13. Belot A., Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 21. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-10-21>.
 14. Bennett S. R. Sepsis in the intensive care unit. *Surgery (Oxf)*, 2015, vol. 33, no. 11, pp. 565–571. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.08.002>.
 15. Berghen N., Vulsteke J. B., Westhovens R. et al. Rituximab in systemic autoimmune rheumatic diseases: indications and practical use. *Acta Clin Belg*, 2019, vol. 74, no. 4, pp. 272–279. <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1521904>.
 16. Bernardes M., Hohl T. M. Fungal infections associated with the use of novel immunotherapeutic agents. *Curr Clin Microbiol Rep*, 2020, vol. 7, no. 4, pp. 142–149. <https://doi.org/10.1007/s40588-020-00154-4>.
 17. Castillo R. D., De la Pena W., Marzan K. A. Diagnosis and management of infectious complications of childhood rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*, 2013, vol. 15, no. 4, pp. 322. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0322-6>.
 18. Cattalini M., Taddio A., Bracaglia C. et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*, 2021, vol. 47, no. 1, pp. 24. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-00980-2>.
 19. Chang J. C., Liu J. P., Berbert L. M. et al. Racial and ethnic composition of populations served by freestanding children's hospitals and disparities in outcomes of pediatric lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2024, vol. 76, no. 7, pp. 926–935. <https://doi.org/10.1002/acr.25314>.
 20. Charras A., Smith E., Hedrich C. M. Systemic lupus erythematosus in children and young people. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, vol. 23, no. 3, pp. 20. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-00985-0>.
 21. Cron R. Q., Goyal G., Chatham W. W. Cytokine storm syndrome. *Annu Rev Med*, 2023, vol. 74, pp. 321–337. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-112837>.
 22. de Farias E. C. F., Pavão Junior M. J. C., de Sales S. C. D. et al. Factors associated to mortality in children with critical COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in a resource-poor setting. *Sci Rep*, 2024, vol. 14, no. 1, pp. 5539. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55065-x>.
 23. Dinarello C. A. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med*, 2005, vol. 20, pp. 1355–1359. <https://doi.org/10.1084/jem.20050640>.
 24. Donnelly J. P., Chen S. C., Kauffman C. A. et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis*, 2020, vol. 71, no. 6, pp. 1367–1376. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>.
 25. Elmeazawy R., Ayoub D., Morad L. M. et al. Role of systemic immune-inflammatory index and systemic inflammatory response index in predicting the diagnosis of necrotizing pneumonia in children. *BMC Pediatr*, 2024, vol. 24, no. 1, pp. 496. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04818-8>.
 26. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*, 2024, vol. 83, no. 1, pp. 15–29. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762>.
 27. Feldstein L. R., Rose E. B., Horwitz S. M. et al. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med*, 2020, vol. 383, pp. 334–346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
 28. Fisman D., Patrozou E., Carmeli Y. et al. Geographical Variability of Bacteraemia Study Group. Geographical variability in the likelihood of bloodstream infections due to gram-negative bacteria: Correlation with proximity to the equator and health care expenditure. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, e114548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114548>.
 29. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J. et al. California MIS-C Response Team. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: United States, March–July 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*, 2020, vol. 69, pp. 1074–1080 <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>.
 30. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A systematic review. *Eur. J. Pediatr*, 2021, vol. 180, pp. 2019–2034. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>.

31. Hung M. L., Liao H. T., Chen W. S. et al. Invasive aspergillosis in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study on clinical characteristics and risk factors for mortality // *Lupus*. – 2018. – Vol. 27, № 12. – P. 1944–1952. <https://doi.org/10.1177/0961203318796294>.
32. Jeon C. Y., Neidell M., Jia H. et al. On the role of length of stay in healthcare-associated bloodstream infection // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 2012. – Vol. 33, № 12. – P. 1213–1218. <https://doi.org/10.1086/668422>.
33. Jia H., Li L., Li W. et al. Impact of healthcare-associated infections on length of stay: a study in 68 hospitals in China // *Biomed Res Int*. – 2019. – 2590563. <https://doi.org/10.1155/2019/2590563>.
34. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E. J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 55. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>.
35. Kızılcıoğlu Ö. F., Korkmaz M. F., Şenkan G. E. et al. Relationship between the systemic immune-inflammatory index and the severity of acute bronchiolitis in children // *Lab Med*. – 2024. – Vol. 55, № 2. – P. 169–173. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmad055>.
36. Komori A., Abe T., Yamakawa K. et al. Characteristics and outcomes of frail patients with suspected infection in intensive care units: a descriptive analysis from a multicenter cohort study // *BMC Geriatr*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 485. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01893-1>.
37. Lee J., Levy M. M. Treatment of patients with severe sepsis and septic shock: current evidence-based practices // *R I Med J*. 2013. – 2019. – Vol. 102, № 10. – P. 18–21. PMID: 31795528.
38. Li Z., Denning D. W. The impact of corticosteroids on the outcome of fungal disease: a systematic review and meta-analysis // *Curr Fungal Infect Rep*. – 2023. – Vol. 17, № 1. – P. 54–70. <https://doi.org/10.1007/s12281-023-00456-2>.
39. Liu D., Ahmet A., Ward L. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy // *Allergy Asthma Clin Immunol*. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 30. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>.
40. Martin C. M., Priestap F., Fisher H. et al. STAR Registry Investigators. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry // *Crit Care Med*. – 2009. – Vol. 37, № 1. – P. 81–88. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819285f0>.
41. Mustafa M., Gladston Chelliah E., Hughes M. Patients with systemic rheumatic diseases admitted to the intensive care unit: what the rheumatologist needs to know // *Rheumatol Int*. – 2018. – Vol. 38, № 7. – P. 1163–1168. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4008-2>.
42. Otari Yener G., Paç Kisaarslan A., Ulu K. et al. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: A comparative study // *Rheumatol Int*. – 2022. – Vol. 42. – P. 879–889. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04980-7>.
43. Parperis K., Al-Charakh M., Nzuonkwelle S. et al. Characteristics and outcomes among patients with autoimmune rheumatic diseases requiring a higher level of care // *J Clin Rheumatol*. 2021. – Vol. 27, № 7. – P. 286–291. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001321>.
44. Radhakrishna S. M., Reiff A. O., Marzan K. A. et al. Pediatric rheumatic disease in the intensive care unit: lessons learned from 15 years of experience in a tertiary care pediatric hospital // *Pediatr Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. e181–6. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318238955c>.
45. Radia T., Williams N., Agrawal P. et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation // *Paediatr. Respir. Rev*. – 2021. – Vol. 38. – P. 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>.
46. Sakr Y., Moreira C. L., Rhodes A. et al. Extended prevalence of infection in intensive care study investigators. The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: Results from the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care study // *Crit. Care Med*. – 2015. – Vol. 43. – P. 519–526. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000754>.
47. Schneeweiss-Gleixner M., Hillebrand C., Jaksits S. et al. Characteristics and outcome of critically ill patients with systemic rheumatic diseases referred to the intensive care unit // *RMD Open*. – 2023. – Vol. 9, № 4. – e003287. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003287>.
48. Son M. B., Johnson V. M., Hersh A. O. et al. Outcomes in hospitalized pediatric patients with systemic lupus erythematosus // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133, № 1. – e106–13. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1640>.
49. Vincent J. L., Sakr Y., Singer M. et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in Intensive Care Units in 2017 // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – P. 1478–1487. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>.
31. Hung M. L., Liao H. T., Chen W. S. et al. Invasive aspergillosis in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study on clinical characteristics and risk factors for mortality. *Lupus*, 2018, vol. 27, no. 12, pp. 1944–1952. <https://doi.org/10.1177/0961203318796294>.
32. Jeon C. Y., Neidell M., Jia H. et al. On the role of length of stay in healthcare-associated bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012, vol. 33, no. 12, pp. 1213–1218. <https://doi.org/10.1086/668422>.
33. Jia H., Li L., Li W. et al. Impact of healthcare-associated infections on length of stay: a study in 68 hospitals in China. *Biomed Res Int*, 2019, 2590563. <https://doi.org/10.1155/2019/2590563>.
34. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E. J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol*, 2019, vol. 10, pp. 55. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>.
35. Kızılcıoğlu Ö. F., Korkmaz M. F., Şenkan G. E. et al. Relationship between the systemic immune-inflammatory index and the severity of acute bronchiolitis in children. *Lab Med*, 2024, vol. 55, no. 2, pp. 169–173. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmad055>.
36. Komori A., Abe T., Yamakawa K. et al. Characteristics and outcomes of frail patients with suspected infection in intensive care units: a descriptive analysis from a multicenter cohort study. *BMC Geriatr*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 485. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01893-1>.
37. Lee J., Levy M. M. Treatment of patients with severe sepsis and septic shock: current evidence-based practices. *R I Med J*. 2013, 2019, vol. 102, no. 10, pp. 18–21. PMID: 31795528.
38. Li Z., Denning D. W. The impact of corticosteroids on the outcome of fungal disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Fungal Infect Rep*, 2023, vol. 17, no. 1, pp. 54–70. <https://doi.org/10.1007/s12281-023-00456-2>.
39. Liu D., Ahmet A., Ward L. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013, vol. 9, no. 1, pp. 30. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>.
40. Martin C. M., Priestap F., Fisher H. et al. STAR Registry Investigators. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med*, 2009, vol. 37, no. 1, pp. 81–88. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819285f0>.
41. Mustafa M., Gladston Chelliah E., Hughes M. Patients with systemic rheumatic diseases admitted to the intensive care unit: what the rheumatologist needs to know. *Rheumatol Int*, 2018, vol. 38, no. 7, pp. 1163–1168. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4008-2>.
42. Otari Yener G., Paç Kisaarslan A., Ulu K. et al. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: A comparative study. *Rheumatol Int*, 2022, vol. 42, pp. 879–889. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04980-7>.
43. Parperis K., Al-Charakh M., Nzuonkwelle S. et al. Characteristics and outcomes among patients with autoimmune rheumatic diseases requiring a higher level of care. *J Clin Rheumatol*. 2021, vol. 27, no. 7, pp. 286–291. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001321>.
44. Radhakrishna S. M., Reiff A. O., Marzan K. A. et al. Pediatric rheumatic disease in the intensive care unit: lessons learned from 15 years of experience in a tertiary care pediatric hospital. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, vol. 13, no. 3, pp. e181–6. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318238955c>.
45. Radia T., Williams N., Agrawal P. et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr. Respir. Rev*, 2021, vol. 38, pp. 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>.
46. Sakr Y., Moreira C. L., Rhodes A. et al. Extended prevalence of infection in intensive care study investigators. The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: Results from the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care study. *Crit. Care Med*, 2015, vol. 43, pp. 519–526. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000754>.
47. Schneeweiss-Gleixner M., Hillebrand C., Jaksits S. et al. Characteristics and outcome of critically ill patients with systemic rheumatic diseases referred to the intensive care unit. *RMD Open*, 2023, vol. 9, no. 4, e003287. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003287>.
48. Son M. B., Johnson V. M., Hersh A. O. et al. Outcomes in hospitalized pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*, 2014, vol. 133, no. 1, e106–13. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1640>.
49. Vincent J. L., Sakr Y., Singer M. et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*, 2020, vol. 323, pp. 1478–1487. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>.

50. Wang S., Wan Y., Zhang W. The clinical value of systemic immune inflammation index (sii) in predicting the severity of hospitalized children with mycoplasma pneumoniae pneumonia: a retrospective study // *Int J Gen Med.* – 2024. – Vol. 17. – P. 935–942. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S451466>.
51. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324. – P. 259–269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
52. Yildirim-Toruner C., Diamond B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127, № 2. – P. 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1087>.
53. Yuan Y., Jiao B., Qu L. et al. The development of COVID-19 treatment // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1125246. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125246>.
54. Zhou Q., Fan L., Lai X. et al. Estimating extra length of stay and risk factors of mortality attributable to healthcare-associated infection at a Chinese university hospital: a multi-state model // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 975. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4474-5>.
50. Wang S., Wan Y., Zhang W. The clinical value of systemic immune inflammation index (sii) in predicting the severity of hospitalized children with mycoplasma pneumoniae pneumonia: a retrospective study. *Int J Gen Med*, 2024, vol. 17, pp. 935–942. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S451466>.
51. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*, 2020, vol. 324, pp. 259–269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
52. Yildirim-Toruner C., Diamond B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, vol. 127, no. 2, pp. 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1087>.
53. Yuan Y., Jiao B., Qu L. et al. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol*, 2023, vol. 14, pp. 1125246. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125246>.
54. Zhou Q., Fan L., Lai X. et al. Estimating extra length of stay and risk factors of mortality attributable to healthcare-associated infection at a Chinese university hospital: a multi-state model. *BMC Infect Dis*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 975. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4474-5>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Абрамова Наталья Николаевна

врач отделения анестезиологии и реанимации, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: abrnatalia@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0546-1028, SPIN: 5268-4168

Аврусин Илья Сергеевич

канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ассистент кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: avrusin95@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4919-0939, SPIN: 2704-8730

Козлова Ольга Петровна

доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова.
E-mail: olgakozlova07@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2467-4945, SPIN: 6312-0770

Фирсова Людмила Александровна

ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: ludmila.firsova@list.ru, ORCID: 0000-0001-5024-1417, SPIN: 2835-3361

Кулешова Анастасия Григорьевна

студентка 6 курса педиатрического факультета, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: kuleshova130302@gmail.com, ORCID: 0009-0008-3084-012X, SPIN: 5164-8372

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 47, Piskarevsky pr., Saint Petersburg, 195067, Russia

Abramova Natalia N.

Physician of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: abrnatalia@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0546-1028, SPIN: 5268-4168

Avrusin Ilya S.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Assistant of the Department of General Medical Practice, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: avrusin95@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4919-0939, SPIN: 2704-8730

Kozlova Olga P.

Associate Professor of the Department of Clinical Mycology, Allergology, and Immunology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.
E-mail: olgakozlova07@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2467-4945, SPIN: 6312-0770

Firsova Liudmila A.

Resident of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: ludmila.firsova@list.ru, ORCID: 0000-0001-5024-1417, SPIN: 2835-3361

Kuleshova Anastasia G.

6th year Student of the Pediatric Faculty, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: kuleshova130302@gmail.com, ORCID: 0009-0008-3084-012X, SPIN: 5164-8372

Кондратьев Глеб Валентинович

зав. учебной частью, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

E-mail: spbgvk@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4919-0939, SPIN: 9092-3185

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-163

Иванов Дмитрий Олегович

д-р мед. наук, профессор, главный неонатолог Минздрава России, зав. кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ректор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

E-mail: delopro@gpmu.org.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168, SPIN: 4437-9626

Костик Михаил Михайлович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; главный внештатный детский специалист ревматолог Санкт-Петербурга и ЦЗФО РФ.

E-mail: kost-mikhail@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1180-8086, SPIN: 7257-0795

Kondratyev Gleb V.

Head of the Academic Department, Assistant of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: spbgvk@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4919-0939, SPIN: 9092-3185

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Health Development, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-163

Ivanov Dmitry O.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Neonatologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Rector, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

ORCID: 0000-0002-0060-4168, SPIN: 4437-9626, E-mail: delopro@gpmu.org.ru

Kostik Mikhail M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Chief Freelance Pediatric Rheumatologist in Saint Petersburg and North-West Federal District of the Russian Federation.

E-mail: kost-mikhail@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1180-8086, SPIN: 7257-0795



Сравнительная противорвотная эффективность метоклопрамида, ондансетрона и пиридоксина для профилактики тошноты и рвоты у пациенток, перенесших кесарево сечение в условиях спинномозговой анестезии

ZAHRAA F. SHARBA*, SUHAD T. ZAMIL, SUAAD T. ZAMIL

Университет Нуфы, Ирак

Поступила в редакцию 07.12.2025 г.; дата рецензирования 06.01.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Одним из осложнений после кесарева сечения является тошнота и рвота, особенно при проведении спинномозговой анестезии. Основные причины развития тошноты и рвоты сложны и могут быть связаны с хирургическим вмешательством, снижением артериального давления, возбуждением блуждающего нерва и введением окситоцина.

Цель – сравнение и оценка эффективности внутривенного введения ондансетрона, пиридоксина и метоклопрамида для профилактики рвоты у пациенток, перенесших кесарево сечение в условиях спинномозговой анестезии.

Материалы и методы. В данное исследование включены 100 беременных женщин на позднем сроке беременности без выраженной сопутствующей патологии, соответствующих I и II классу по шкале ASA. Пациентки случайным образом разделены на группы, принимающие три препарата, и контрольную группу. В каждой группе было по 25 пациенток: группа ондансетрона (4 мг внутривенно), группа метоклопрамида (10 мг внутривенно), группа пиридоксина (100 мг внутривенно) и группа плацебо или контрольная группа (физиологический раствор – 2 мл внутривенно). В ходе исследования фиксировали тошноту и рвоту, которые возникали во время операции и после нее, а также любые дополнительные побочные эффекты. Для статистического анализа данных была использована программа SPSS 20.0.

Результаты. Частота интра- и послеоперационной тошноты и рвоты была выше в группе плацебо (40% и 32%) по сравнению с группой ондансетрона (4% и 8%), метоклопрамида (8% и 16%) и пиридоксина (20% и 24%). Признаки расстройства ЖКТ были более выражены в группе пиридоксина по сравнению с группами метоклопрамида и ондансетрона. Частота тошноты и рвоты после операции была высокой в группе плацебо и статистически значимой по сравнению с группой ондансетрона ($p = 0,0232$), статистически значимой разницы с группами метоклопрамида и ондансетрона не было.

Заключение. Согласно результатам исследования, ондансетрон и метоклопрамид были более эффективны в снижении тошноты и рвоты, чем пиридоксин и плацебо. Ондансетрон показал наибольшую эффективность для профилактики как интра-, так и послеоперационной тошноты и рвоты.

Ключевые слова: противорвотная эффективность, метоклопрамид, ондансетрон, пиридоксин, кесарево сечение, спинномозговая анестезия

Для цитирования: Zahraa F. Sharba, Suhad T. Zamil, Suaad T. Zamil Сравнительная противорвотная эффективность метоклопрамида, ондансетрона и пиридоксина для профилактики тошноты и рвоты у пациенток, перенесших кесарево сечение в условиях спинномозговой анестезии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 88–94. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-88-94>.

Comparative antiemetic efficacy of metoclopramide, ondansetron and pyridoxine for the prevention nausea and vomiting in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia

ZAHRAA F. SHARBA*, SUHAD T. ZAMIL, SUAAD T. ZAMIL

University of Kufa, Iraq

Received 07.12.2025; review date 06.01.2025

ABSTRACT

Introduction. One of the complications after Cesarean Section is nausea and vomiting, especially during spinal anesthesia. The main causes of nausea and vomiting are complex, and may be related to surgical intervention, decrease in blood pressure, vagal excitation, and oxytocin administration.

The objective was to compare and estimate the efficacy of intravenous injections of ondansetron, pyridoxine and metoclopramide in inhibiting emesis prophylactically in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia.

Materials and methods. This study included 100 pregnant females in the last term without significant concomitant pathology of ASA grades I and II. Patients were randomly allocated into three drug groups and a control group. Each group consisted of 25 patients: the ondansetron group (4 mg intravenously), the metoclopramide group (10 mg intravenously), the pyridoxine group (100 mg intravenously), and the placebo group or the control group (normal saline - 2 ml intravenously). During the study, nausea and vomiting occurred during and after surgery, in addition to any additional adverse effects. Statistical software (SPSS 20.0) was used for statistical data analysis.

Results. The incidence of intra- and postoperative nausea and vomiting was higher in the placebo group (40% and 32%) compared with the ondansetron group (4% and 8%), the metoclopramide group (8% and 16%), and the pyridoxine group (20% and 24%). Signs of gastrointestinal disorders were more pronounced in the pyridoxine group compared with the metoclopramide and ondansetron groups. The incidence of nausea and vomiting after surgery was high in the placebo group and statistically significant compared with the ondansetron group ($p = 0.0232$), there was no statistically significant difference with the metoclopramide and ondansetron groups.

Conclusion. According to the results of the study, ondansetron and metoclopramide were more effective in reducing nausea and vomiting than pyridoxine and placebo. Ondansetron was significantly more effective for prevention of both intra- and postoperative nausea and vomiting.

Keywords: antiemetic efficacy, metoclopramide, ondansetron, pyridoxine, cesarean section, spinal anesthesia

For citation: Zahraa F. Sharba, Suhad T. Zamil, Suaad T. Zamil. Comparative antiemetic efficacy of metoclopramide, ondansetron and pyridoxine for the prevention nausea and vomiting in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 2, P. 88–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-88-94>.

Для корреспонденции:
Zahraa Fathi Sharba
E-mail: za4389452@gmail.com

Correspondence:
Zahraa Fathi Sharba
E-mail: za4389452@gmail.com

Introduction

Pain and GIT upset as nausea and vomiting are considered the most common adverse signs that can occur before and post cesarean sections performed with spinal anesthetics, which are definitely stated in more than 66% of patients [16]. They can be caused by a variety of factors, including the surgery itself, anesthesia, and medications.

These unpleasant symptoms can cause discomfort, distress, and potentially lead to complications such as aspiration, dehydration, and delayed recovery, as well as an important defy to the operative surgeon, possibly prolonging the time of the process and increasing the risk of unintentional bleeding and surgical trauma [15, 31]. Thus, preventing these symptoms in patients undergoing cesarean section is crucial to ensure optimal surgical outcomes and to improve patient satisfaction. Cesarean section is a surgical procedure for women, refuge to it when there is a deficiency of progression in labor, in addition to further indications [26].

In most surgical patients, these symptoms are critical anesthesiological complications that are mainly related to postoperative complications. In addition to aspiration pneumonitis, airway obstruction and wound dehiscence are rare [34].

The dangerous aspects that form PONV involve sex, mainly in women, no smoking history, migraine, involuntary movement, vomiting and nausea next to surgery, age especially in young people, general anesthetics, previous history of abuse of medicines, general anesthesia, use of nitrous oxide, hypotension after surgery, general health of the patient, surgical period, and gynecological and abdominal operation [37].

Nausea and vomiting may be caused by hypotension or vagal reflexes caused by visceral handling. Oxytocic medications, such as Carboprost, Misoprostol or Methergine have strong emetogenic effects [17].

There are different drugs used for treating emesis, typically within classes of drugs include the Neurokinin-1 receptor (NK1R) antagonist drug, 5-Hydroxytryptamine₃ (5HT₃), corticosteroids, dopaminergic receptor drugs (D₂R), anti-histamine drugs, and anti-cholinergic drugs [11, 12]. The differing in the undesired effects have been belonged to the diverse classes, 5-HT₃antagonists cause constipation and headache; D₂R antagonists cause sedation, arrhythmia, extrapyramidal symptoms and QT prolongation; Corticosteroids increase serum glucose level, effect on immune responses and reduced wound curing; Anti-histamine drugs give rise to sleepiness, xerostomia and urinary complications; finally Anti-cholinergic drugs bring about xerostomia and visual disorders [11, 40]. Inad-

equately confirmation of undesired effects of NK₁R antagonists. However, some studies have shown that vertigo and headaches can occur [8].

Serotonin type 3 receptor antagonists like, ondansetron, granisetron, generally denoted as 'setrones', which obstruct 5-HT₃ receptors in GIT in addition to central AP inhibition. These drugs are widely used for prophylaxis and treatment of PONV, ondansetron is widely used for avoidance GIT upset (nausea and vomiting) in chemotherapy or surgical operation. It affects the peripheral inhibition of the 5-HT₃R in postrema as well as disables the vomiting center in the medulla oblongata, and centrally blocks serotonin in chemo-receptor trigger zones. Therefore, ondansetron is an effective drug for the treatment and prevention of PONV with few side effects [18].

Dopamine receptor antagonists are antiemetic that inhibit the enzyme adenyl cyclase, leading to a reduced quantity of neuronal c-AMP in the NTS and AP by antagonizing the D₂ and D₃ receptors [19]. The drugs include Metoclopramide, Droperidol, Haloperidol, and Amisulpride [23, 22]. The main undesirable effects are the propensity to induce QT elongation and malignant ventricular arrhythmias. Droperidol creates sleepiness [6].

Metoclopramide is a prokinetic medication that acts by increasing the stress of the low esophageal sphincter. Furthermore, it acts as a dopaminergic inhibitor in the chemoreceptor trigger zone and exerts serotonergic inhibition at higher doses [10]. As prophylaxis for PONV in non-obstetric operations, a 10 mg dose is used but does not have an antiemetic effect [14]. This dose was described to be harmless in parturients [25], and even if it passes through the placental barrier, it is not affected in neonates [3].

Pyridoxine (Vitamin B₆), also known as pyridoxine, has been suggested as an adjunct therapy for managing pregnancy-induced nausea and vomiting, although its mechanism of action is not fully understood [21]. Vitamin B₆ is available as the first pharmacotherapy for nausea, as it can recover from nausea together with fewer undesired effects [27]. In animal studies, pyridoxine was not teratogenic at a dose of 100 mg/kg [5]. Vitamin B₆ recovers mild nausea but not vomiting, as reviews in some randomized trials have also shown in controlled studies [29]. The therapeutic mechanism for this is unknown, although there are hypotheses describing the prevention or management of Vit. B₆, essential anti-nausea characteristics, and/or effects of antihistamines on nausea when given together in synergy [33]. Although the levels of this vitamin reduce as pregnancy progresses, the relationship between the concentration of vitamin B₆ in the mother and the occurrence of nausea has not been established [35].

This study is significant because it compares the antiemetic efficacy of three different drugs for the avoidance of nausea and vomiting after spinal anesthetic cesarean section. It is an important topic due to signs of GIT distress, as nausea and vomiting are common side effects of cesarean section, and they can be very unpleasant and disruptive for patients. This research could help doctors to choose the most effective drug to avoid these symptoms in their patients.

The results of this study could help improve the care of patients who have undergone a cesarean section. By providing doctors with more information about the different antiemetic drugs, this research could help to ensure that patients receive the best possible treatment for nausea and vomiting.

In addition to the research questions listed below, this study could also explore other factors that may affect the efficacy of antiemetic drugs, such as the timing of administration, dose of the drug, and the patient's individual characteristics. The study also collected data on the quality of life of patients who received different antiemetic drugs to assess the impact of the drugs on the patient's overall well-being.

This research is likely to be of interest to a variety of stakeholders, including doctors, nurses, patients, and policymakers. The results of this study could help to improve the quality of care for patients who have undergone cesarean section, and could also inform future research on avoidance symptoms such as nausea and vomiting following the surgical procedure.

The findings of this study have the potential to provide respected insights into the obstetric anesthesia field and improve the care provided to cesarean section patients. By identifying the most effective antiemetic agent, healthcare providers can develop evidence-based protocols that reduce the occurrence of nausea and vomiting, enhance patient comfort, and facilitate smooth recovery following cesarean section performed under spinal anesthesia.

Objective. This study aimed to conduct a comparative analysis of the antiemetic activity of three medications, metoclopramide, ondansetron, and pyridoxine, to avoid intraoperative and postoperative nausea and vomiting (PONV) subsequent to spinal anesthesia, particularly for patients undergoing cesarean section. The study noted the number of emetic episodes (nausea, retching, and vomiting) during the intraoperative and postoperative periods as well as any adverse effects.

Materials and methods

The comparative clinical trial study was conducted at Al-Zahra Hospital in Al-Najaf city, Iraq, during the period from 1st of February to 1st of July 2023. The study was proposed and subsequently approved by the scientific council of anesthesia and intensive care of the Arabic board of medical specialists and permission from Al-Zahra Hospital.

Permission of the Ethics Committee. This work was approved by Ethical Committee Reviewer Board of

the University of Kufa, Faculty of Pharmacy (No. 601 in 10th January 2023).

This study was a double-blind, randomized clinical trial. A total of 100 pregnant women between 20 and 35 years of age, ASA I, ASA II, and the need for cesarean births with spinal anesthetics at Al-Zahra Hospital were randomly divided into four groups.

Division of the groups:

At random division, four groups, each one with 25 pregnant patients.

Group I: ($n = 25$) I.V. inj., 10 mg of Metoclopramide

Group II: ($n = 25$) I.V. inj., 4 mg of Ondansetron

Group III: ($n = 25$) I.V. inj., 100 mg of Pyridoxine

Group IV: ($n = 25$) I.V. inj., 2 ml of Normal Saline (placebo)

Exclusion criteria. Patients with ASA score III or IV, eclampsia, pre-eclampsia, and pregnant women who had reserved antiemetic medications in the previous 24 hours, previous history of PONV, history of allergies to ondansetron, metoclopramide, and pyridoxine.

Statistical Analysis. The results are presented as numbers (percentage). The Chi-square test was used to compare the number of occurrences of the symptoms nausea and vomiting (N/V) in recovery and six hours after surgery in the four groups. Statistical analysis was performed using SPSS software, and statistical significance was set at $p < 0.05$. Categorical variables included the study group (treated group) and incidence of nausea and vomiting, which were used in this test.

Results

Table 1 and 2 show the frequency of nausea and vomiting after one hour for the four groups, and the occurrence of nausea and vomiting after six hours for the four groups, respectively.

Fisher's exact test. In this case, the p -value is 0.0232, which is less than the significance level of 0.05. This indicates that there was a significant association between the study group and vomiting. In other words, patients who received ondansetron were less likely to experience vomiting than those who received a placebo (table 3).

The p -value of 0.1706 for the chi-square test comparing metoclopramide to placebo for vomiting after surgery indicated that there was no statistically significant difference in the vomiting rates between the two groups. In other words, the data do not provide strong evidence that metoclopramide is more effective than placebo in preventing postoperative vomiting. It is important to note that the p -value of 0.1706 does not mean that metoclopramide is not effective. This means that the data do not provide strong evidence to support its effectiveness (table 4).

The p -value of 0.5202, the difference in the vomiting rates between the pyridoxine and placebo groups was not statistically significant. Therefore, it cannot be confidently concluded that pyridoxine is less likely to cause vomiting than placebo based on this information alone (table 5).

Table 1. Frequency of nausea and vomiting after one hour for four groups

Study group	Frequency of vomiting	Without vomiting	Frequency of nausea	Without nausea
Ondansetron	1 (4%)	24 (96%)	2 (8%)	23 (92%)
Metoclopramide	3 (12%)	22 (88%)	4 (16%)	21 (84%)
Pyridoxine	5 (20%)	20 (80%)	6 (24%)	19 (76%)
Placebo	8 (32%)	17 (68%)	10 (40%)	15 (60%)
Total	17 (17%)	83 (83%)	22 (22%)	78 (78%)

Table 2. Occurrence nausea and vomiting after six hours for four groups

Study group	Frequency of vomiting	Without vomiting	Frequency of nausea	Without nausea
Ondansetron	1 (4%)	24 (96%)	1 (8%)	24 (96%)
Metoclopramide	2 (8%)	23 (92%)	3 (16%)	22 (88%)
Pyridoxine	2 (8%)	23 (92%)	4 (24%)	21 (84%)
Placebo	6 (24%)	19 (76%)	8 (40%)	17 (68%)
Total	11 (11%)	89 (89%)	16 (22%)	84 (84%)

Table 3. Comparison with the frequency of vomiting between ondansetron and placebo after 1 hour

Study group	With vomiting	Without vomiting	P value
Ondansetron	1 (4%)	24 (96%)	0.0232
Placebo	8 (32%)	17 (68%)	

Table 5. Comparison with the frequency of vomiting between pyridoxine and placebo after 1 hour

Study group	With vomiting	Without vomiting	P-value
Pyridoxine	5 (20%)	20 (80%)	0.5202
Placebo	8 (32%)	17 (68%)	

Table 6. Comparison with the frequency of vomiting between ondansetron and metoclopramide after 1 hour

Study group	With vomiting	Without vomiting	Total	P-value
Ondansetron	1 (4%)	24 (96%)	25 (100%)	0.6092
Metoclopramide	3 (12%)	22 (88%)	25 (100%)	

Table 7. Comparison with the frequency of vomiting between ondansetron and pyridoxine after 1 hour

Study group	With vomiting	Without vomiting	Total	P-value
Ondansetron	1 (4%)	24 (96%)	25 (100%)	0.1895
Pyridoxine	5 (20%)	20 (80%)	25 (100%)	

Table 8. Comparison with the frequency of vomiting between metoclopramide and pyridoxine after 1 hour

Study group	With vomiting	Without vomiting	Total	P-value
Metoclopramide	3 (12%)	22 (88%)	25 (100%)	0.7019
Pyridoxine	5 (20%)	20 (80%)	25 (100%)	

The p -value of 0.6092 for the chi-square test comparing ondansetron to metoclopramide for vomiting after surgery indicated that there was no statistically significant difference in the rates of vomiting between these two groups. In other words, the data do not provide strong evidence that ondansetron or metoclopramide is more effective than others in preventing vomiting after surgery (table 6).

According to the p -value, ondansetron was more effective than pyridoxine in preventing vomiting after surgery. The p -value of 0.1895 for the chi-square test comparing ondansetron to pyridoxine indicated that

there was a non-significant difference in the rates of vomiting between these two groups. In other words, the data indicate that ondansetron is not superior to pyridoxine in preventing postoperative vomiting (table 7).

The p -values of 0.7019 suggests that there may not be a statistically significant difference between the two groups, which suggests that the observed differences in vomiting rates between the two groups could be due to random chance rather than a true effect of the treatments. In other words, there is no strong evidence to conclude that one treatment is more effective than the other in preventing vomiting (table 8).

Discussion

Intra- and postoperative nausea and vomiting (IONV and PONV) are frequent because they can be adverse to pregnant women undergoing cesarean delivery (CD) with neuraxial anesthesia. The incidence of IONV differed among diverse studies, with rates of 60–80% being stated [4].

There are multiple causes of IONV, including progesterone, which is decreased in a low esophageal sphincter tone, increased pressure inside the gastric [25], uterine exteriorization, visceral motivation, decline in blood pressure, and use of neuraxial opioids [31].

The occurrence of emetic signs is elevated during pregnancy because of an increase in progesterone concentration, which is considered a reason for relaxation of the smooth muscle, diminution in lower esophageal sphincter tone, lowering of gastrointestinal motility, and excess intestinal secretion [38]. The reason for IONV is intricate; it can be due to surgical stimuli, reduced blood pressure, vagal stimulation, and oxytocic medications. Demographic data and anesthetic methods can also play a role [4]. Cesarean section achieved underneath local anesthetics has been widely popular owing to improved patient satisfaction, enhanced fetal state during birth, and enhanced safety to the mother [30, 32]. Furthermore, when these females give spinal anesthetics used for cesarean section, a danger of IONV and next to delivery emetic signs may be associated with a reduction in blood pressure after post-induction that may cause brainstem hypoxia and motivation of the vomiting center [9].

The aim of this study was to identify a highly efficient antiemetic drug to reduce the incidence of intra- and postoperative nausea and vomiting in 100 female patients who underwent cesarean section under spinal anesthesia. Metoclopramide, ondansetron, and pyridoxine, and control groups were compared to avoid the (nausea and vomiting) in cesarean section patients who were administered spinal anesthetics.

The outcomes that were obtained from the comparison between the four groups in evaluating the frequency of nausea, vomiting (N/V) during recovery, and 6 hours after surgery showed that the maximum rate N/V was realized in the placebo or control group, while the lowermost rate N/V was detected in the ondansetron group. The statistically significant difference in N/V ($p = 0.0232$) was less than 0.05. A p -value of less than 0.05 is commonly considered to be statistically significant. This indicates that there is < 5% opportunity for the detected difference in the rates of vomiting between the two groups to be due to chance, while there was no statistically significant difference between ondansetron, metoclopramide and pyridoxine groups that have high frequency N/V when compared with other treated groups. Although there was no statistically significant reduction in the rate of PONV in different groups, these outcomes are compatible with those found in the study by Afsargharehbagh et al., who found that ondansetron did not possess any advantage

over metoclopramide in decreasing post cesarean signs (nausea and vomiting) [2].

Ondansetron is the favorable among group of antiemetic drug. This outcome is consistent with the outcome of García – Miguel, where ondansetron and metoclopramide significantly decreased the N/V rate when matched to the placebo; nevertheless, the ondansetron and metoclopramide groups showed no significant difference [13]. In comparison with Krobbuaban et al., it was found nearly results, which determined that ondansetron, when used prophylactically in pregnant women suffering from cesarean section, showed more efficacy than metoclopramide for avoiding PONV in similar conditions [24]. At doses ranging from 4 mg to 8 mg, ondansetron has an antiemetic effect. However, the 4 mg dose, which represents the lowest effective dose of ondansetron, is the usual dose used to avoid PONV, as emphasized in numerous clinical studies. Dershwitz et al. surveyed six diverse ondansetron doses for PONV avoidance and suggested that the dose of 4 mg has the antiemetic effect [7]. The survey by Abouleish et al. stated that the 4 mg dose of ondansetron throughout the cesarean section significantly diminished the incidence of emetic symptoms as compared with the placebo [1]. The current study also indicated that the use of 4 mg ondansetron and the outcomes observed in this group were comparable to those reported in previous studies.

Another study established that ondansetron injection resulted in a decline in the occurrence of postoperative nausea and vomiting compared with metoclopramide [39]. However, no significant difference was observed in palonosetron as an anti-nausea effect when compared to ondansetron and metoclopramide [36]. There was no specific indication of pyridoxine to avoidance (nausea and vomiting) in pregnant women with cesarean section beneath spinal anesthesia in the provided abstracts.

The survey by Zahedi et al. was matched with ondansetron and metoclopramide efficacy, which established that metoclopramide has high activity as an antiemetic medication [41]. Norouzi A. indicated that ondansetron has an effective function in governing N/V subsequent to the cesarean section [28].

In comparison with to the outcomes that described by Zahedi H. et al. [41], stated alike effective property for two medications in avoiding N/V whereas A. Imeh et al. institute superior efficacy as antiemetic by ondansetron [20].

Conclusion

Ondansetron and metoclopramide were more effective in reducing IONV than pyridoxine or placebo. Ondansetron was significantly more effective in reducing PONV; therefore, it is the most effective medication for preventing both IONV and PONV. More research is needed to confirm this finding, using a larger sample size and a more precise design. It is essential to interpret these results with caution and consider other factors, such as the study design and sample size.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Конфликт интересов: Авторы не заявляют о наличии конфликта интересов.

Author contributions. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции публикации, сбор, анализ, интерпретацию данных для публикации, написание и редактирование публикации и утверждение окончательной версии публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты публикации.

REFERENCES

- Abouleish E. I., Rashid S., Haque S. et al. Ondansetron versus placebo for the control of nausea and vomiting during Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*, 1999, vol. 54, no. 5, pp. 479–482. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.00798.x>.
- Afsargharehbagh R., Mosaed S., Nasiri A. et al. Comparison of the effects of intravenous metoclopramide and ondansetron on prevention of nausea and vomiting after cesarean section. *Biomed Res*, 2018, vol. 29, no. 15, pp. 3043–3046.
- Balki M., Carvalho J. C. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *International journal of obstetric anaesthesia*, 2005, vol. 14, no. 3, pp. 230–241. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2004.12.004>.
- Balki M., Kasodekar S., Dhumne S. et al. Prophylactic [corrected] granisetron does not prevent postdelivery nausea and vomiting during elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesthesia and analgesia*, 2007, vol. 104, no. 3, pp. 679–683. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000253036.06307.5c>.
- Brent R. L. Bendectin: review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.), 1995, vol. 9, no. 4, pp. 337–349. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(95\)00020-b](https://doi.org/10.1016/0890-6238(95)00020-b).
- Carlisle J.B., Stevenson C.A. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006, vol. 3, CD004125. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004125.pub2>.
- Dershwitz M., Conant J.A., Chang Y. et al. A randomized, double-blind, dose-response study of ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Journal of clinical anesthesia*, 1998, vol. 10, no. 4, pp. 314–320. [https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(98\)00035-x](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(98)00035-x).
- Diemunsch P., Joshi G. P., Brichant J. F. Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *British journal of anaesthesia*, 2009, vol. 103, no. 1, pp. 7–13. <https://doi.org/10.1093/bja/aep125>.
- El-deeb A. Prophylactic multimodal antiemetic in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 2011, vol. 27, no. 2, pp. 107–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejga.2011.04.003>.
- Elliott P., Seemungal B. M., Wallis D. I. Antagonism of the effects of 5-hydroxytryptamine on the rabbit isolated vagus nerve by BRL 43694 and metoclopramide. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 1990, vol. 341, no. 6, pp. 503–509. <https://doi.org/10.1007/BF00171729>.
- Gan T. J., Diemunsch P., Habib A. S. et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and analgesia*, 2014, vol. 118, no. 1, pp. 85–113. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000002>.
- Gan T. J., Meyer T. A., Apfel C. C. et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and analgesia*, 2007, vol. 105, no. 6, pp. 1615–1628. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000295230.55439.f4>.
- García-Miguel F., Montaña E., Mart-Vicente V. et al. Prophylaxis against intraoperative nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section: a comparative study of ondansetron versus metoclopramide. *The Internet Journal of Anesthesiology*, 1999, vol. 4, no. 2, pp. 1–6. <https://print.ispub.com/api/0/ispub-article/8964>.
- Habib A. S., Gan T. J. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Canadian journal of anaesthesia*, 2004, vol. 51, no. 4, pp. 326–341. <https://doi.org/10.1007/BF03018236>.
- Hambridge K. Assessing the risk of post-operative nausea and vomiting. *Nursing standard* (Royal College of Nursing (Great Britain)), 2013, vol. 27, pp. 35–43. <https://doi.org/10.7748/ns2013.01.27.18.35.c9486>.
- Harmon D., Ryan M., Kelly A. et al. Acupressure and prevention of nausea and vomiting during and after spinal anaesthesia for caesarean section. *British journal of anaesthesia*, 2000, vol. 84, no. 4, pp. 463–467. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013471>.
- Harsoor S., Bhaskara S. B. Obstetric spinal anaesthesia. *Update in Anaesthesia*, 2019, vol. 34, pp. 18–21. <https://doi.org/10.1029/WFSA-D-18-00017>.
- Higgins G. A., Kilpatrick G. J., Bunce K. T. et al. 5-HT₃ receptor antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *British journal of pharmacology*, 1989, vol. 97, no. 1, pp. 247–255. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb11948.x>.
- Horn C. C., Wallisch W. J., Homanics G. E. et al. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *European journal of pharmacology*, 2014, vol. 722, pp. 55–66. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.037>.
- Imeh A., Olaniyi O., Simeon O. et al. Dexamethasone versus a combination of dexamethasone and ondansetron as prophylactic antiemetic in patients receiving intrathecal morphine for caesarean section. *African health sciences*, 2014, vol. 14, no. 2, pp. 453–459. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i2.23>.
- King T. L., Murphy P. A. Evidence-based approaches to managing nausea and vomiting in early pregnancy. *Journal of midwifery & women's health*, 2009, vol. 54, no. 6, pp. 430–444. <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2009.08.005>.
- Kranke P., Diemunsch P. The 2014 consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting: a leapfrog towards a postoperative nausea and vomiting-free hospital. *European journal of anaesthesiology*, 2014, vol. 31, no. 12, pp. 651–653. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000080>.
- Kranke P., Eberhart L., Motsch J. et al. I.V. APD421 (amisulpride) prevents postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *British journal of anaesthesia*, 2013, vol. 111, no. 6, pp. 938–945. <https://doi.org/10.1093/bja/aet251>.
- Krobbuaban B., Pitakpol S., Diregpoke S. Ondansetron vs. metoclopramide for the prevention of nausea and vomiting after gynecologic surgery. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2008, vol. 91, no. 5, pp. 669–674. PMID: 18672630.
- Lussos S. A., Bader A. M., Thornhill M. L. et al. The antiemetic efficacy and safety of prophylactic metoclopramide for elective cesarean delivery during spinal anesthesia. *Regional anesthesia*, 1992, vol. 17, no. 3, pp. 126–130. PMID: 1606094.
- Menacker F., Hamilton B.E. Recent trends in cesarean delivery in the United States. *NCHS data brief*, 2010, vol. 35, pp. 1–8. PMID: 20334736.
- Nelson-Piercy C., Dean C., Shehmar M. et al. The management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum (Green-top Guideline No. 69). *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2024, vol. 131, no. 7, pp. e1–e30. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17739>.
- Norouzi A., Jamilian M., Khalili M. et al. Comparison of the effect of oral and intravenous ondansetron on decreasing nausea and vomiting after cesarean section. *J Arak Uni Med Sci*, 2013, vol. 16, no. 5, pp. 100–107. <http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-2310-en.html>.
- O'Donnell A., McParlin C., Robson S. C. et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review and economic assessment. *Health technology assessment* (Winchester, England), 2016, vol. 20, no. 74, pp. 1–268. <https://doi.org/10.3310/hta20740>.
- Ong B. Y., Cohen M. M., Palahniuk R. J. Anesthesia for cesarean section – effects on neonates. *Anesthesia and analgesia*, 1989, vol. 68, no. 3, pp. 270–275. PMID: 2919765.
- Paranjthy S., Griffiths J. D., Broughton H. K. et al. Interventions at caesarean section for reducing the risk of aspiration pneumonia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2010, no. 1, CD004943. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004943.pub3>.

32. Patel S. D., Sharawi N., Sultan P. Local anaesthetic techniques for post-caesarean delivery analgesia. *International journal of obstetric anaesthesia*, 2019, vol. 40, pp. 62–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.06.002>.
33. Reeve B.K., Cook D.J., Babineau D. et al. Prophylactic Diclectin reduces the incidence of postoperative vomiting. *Canadian journal of anaesthesia*, 2005, vol. 52, no. 1, pp. 55–61. <https://doi.org/10.1007/BF03018581>
34. Schumann R., Polaner D. M. Massive subcutaneous emphysema and sudden airway compromise after postoperative vomiting. *Anesthesia and analgesia*, 1999, vol. 89, no. 3, pp. 796–797. <https://doi.org/10.1097/0000539-199909000-00050>.
35. Schuster K., Bailey L. B., Dimperio Det al. Morning sickness and vitamin B6 status of pregnant women. *Human nutrition. Clinical nutrition*, 1985, vol. 39, no. 1, pp. 75–79. PMID: 3997551.
36. Shrestha B. A Comparative study of ondansetron versus metoclopramide in the prevention of post-operative vomiting in routine major gynecological surgery under general anesthesia. *Journal of the Nepal Medical Association*, 2004, vol. 43, no. 156, pp. 303–306. <https://doi.org/10.31729/jnma.431>.
37. Son J., Yoon H. Factors affecting postoperative nausea and vomiting in surgical patients. *Journal of perianesthesia nursing: official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses*, 2018, vol. 33, no. 4, pp. 461–470. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2016.02.012>.
38. Tarhan O., Canbay O., Celebi N. et al. Subhypnotic doses of midazolam prevent nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. *Minerva anesthesiologica*, 2007, vol. 73, no. 12, pp. 629–633. PMID: 18046293.
39. Vasantha Kumar J., Shivanand P., Ravi R. Pre-operative ondansetron vs. metoclopramide for prevention of post-operative nausea and vomiting in elective lower-segment caesarean section under spinal anaesthesia. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2017, vol. 2, no. 1, pp. 175–179. <https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/2096>.
40. Wiesmann T., Kranke P., Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting – a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2015, vol. 16, no. 7, pp. 1069–1077. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1033398>.
41. Zahedi H., Rouzbeh Kargar L. Comparing the prophylaxis effect of Ondansetron and Metoclopramide against intraoperative nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 2004, vol. 6, no. 3, pp. 32–36. <http://jbums.org/article-1-2689-en.html>.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Zahraa Fathi Sharba

Degree: MSc pharmacological sciences. Academic: Lecturer.
University of Kufa, Faculty of Pharmacy.
E-mail: za4389452@gmail.com; zahraaf.fleih@uokufa.edu.iq,
ORCID: 0000-0002-3800-9225

Suhad T. Zamil

Degree: Doctor of Philosophy in Pharmacology and therapeutic.
Academic: Assistant professor. University of Kufa, Faculty of Pharmacy.
E-mail: suhadt.alakeli@uokufa.edu.iq,
ORCID: 0000-0001-8216-7522

Suaad T. Zamil

Degree: Doctor of Philosophy in Pharmacology and therapeutic.
Academic: Assistant professor. University of Kufa, Faculty of Pharmacy.
E-mail: suaadt.alakeli@uokufa.edu.iq,
ORCID: 0000-0002-1877-734X



Оценка маточно-плацентарного кровотока методом тканевой оксиметрии при нейроаксиальной анальгезии родов

С. В. ПИСЬМЕНСКИЙ¹*, А. В. ПЫРЕГОВ², О. Р. БАЕВ¹, П. В. ТРОШИН¹, О. В. ТЫСЯЧНЫЙ¹, А. В. НИТЧЕНКО¹, Л. С. ЗОЛОТАРЕВА³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

² Московский областной перинатальный центр, г. Балашиха, Московская область, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 12.09.2023 г.; дата рецензирования 26.01.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить маточно-плацентарный кровоток методом тканевой оксиметрии, эффективность купирования болевого синдрома и влияние на состояние роженицы в родах через естественные родовые пути при использовании эпидуральной анестезии (ЭА), комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА) и эпидуральной анальгезии с проколом твердой мозговой оболочки (ДПЭ).

Материалы и методы. Проспективное исследование с участием 240 пациенток во время срочных родов выполнено в ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова Минздрава России. Обезболивание родов проводили методом эпидуральной (N = 60), комбинированной спинально-эпидуральной (КСЭА, N = 60), ДПЭ-методикой (N = 60), контроль составили пациентки, которым обезболивание родов не выполняли (N = 60). На 1, 3, 5, 7, 10, 15, 25, 30, 60, 90 и 120-й мин проводили оценку данных параинфракрасной спектроскопии (NIRS), боли по ВАШ, АД, ЧД, и насыщения крови кислородом.

Результаты. Мы не наблюдали снижения данных NIRS ниже 89% ни при ЭА, ни при КСЭА. Все три использованные методики (ЭА, КСЭА и ДПЭ) обеспечивали эффективное, быстро наступающее и продолжительное обезболивание родов, проявлявшееся статистически значимым снижением выраженности болевого синдрома по ВАШ с 8 баллов до 1–3 баллов. Самый быстрый обезболивающий эффект наблюдался в группе КСЭА (1–3 мин), затем в группе ДПЭ (3–10 мин) и в группе ЭА (7–15 мин). Снижение выраженности болевого синдрома было более значимым при ДПЭ (до 1–2 баллов по ВАШ) в сравнении с ЭА. Снижение выраженности болевого синдрома при применении КСЭА было более стабильным и продолжительным, чем при ЭА. Использованные методы анестезии обладают высоким благоприятным профилем безопасности, так как АД, ЧСС и ЧД, а также показатели оксиметрии и насыщения крови кислородом в течение всего периода наблюдения находились в пределах нормальных значений.

Заключение. ДПЭ и КСЭА, наряду с традиционной ЭА, обеспечивают благоприятное соотношение риска и пользы из-за минимального влияния на маточно-плацентарный кровоток, быстрого начала обезболивания, ранней двусторонней крестцовой анальгезии с низким количеством побочных эффектов со стороны матери.

Ключевые слова: нейроаксиальная анестезия, проводниковая анестезия, эпидуральная анальгезия, эпидуральная анальгезия с проколом твердой мозговой оболочки, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия, родовая деятельность, родовая боль

Для цитирования: Письменский С. В., Пырегов А. В., Баев О. Р., Трошин П. В., Тысячный О. В., Нитченко А. В., Золотарева Л. С. Оценка маточно-плацентарного кровотока методом тканевой оксиметрии при нейроаксиальной анальгезии родов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 95–107. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-95-107>.

Evaluation of the utero-placental blood flow by the method of tissue oxymetry at the neuroaxial analgesia of childbirth

SERGEI V. PISMENSKY¹*, ALEKSEI V. PYREGOV², OLEG R. BAEV¹, PAVEL V. TROSHIN¹, OLEG V. TYSYACHNYI¹, A. V. NITCHENKO¹, LYUBOV S. ZOLOTAREVA³

¹ Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

² Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha, Moscow region, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Received 12.09.2023; review date 26.01.2025

ABSTRACT

The objective was to evaluate the utero-placental blood flow using the method of tissue oximetry, the effectiveness of pain syndrome relief and the influence on the condition of the woman in labor through the natural childbirth when using epidural anesthesia (EA), combined spinal-epidural anesthesia (CSEA) and dural puncture epidural anesthesia (DPEA).

Materials and methods. A prospective study involving 240 patients during emergency deliveries was conducted at the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Health of Russia. Anesthesia of childbirth was carried out by epidural method (N = 60), combined spinal-epidural (CSEA, N = 60) and DPE technique (N = 60), the control group consisted of female patients with no pain relief (N = 60). On 1, 3, 5, 7, 10, 15, 25, 30, 60, 90 and 120th minutes, data from near-infrared spectroscopy (NIRS), pain on VAS, BP, RR, and blood oxygen saturation were assessed.

Results. We have not seen NIRS decrease below 89% for either EA or CSEA. All three methods (EA, CSEA, DPE) provided effective, fast-onset and long-term anesthesia to the childbirth, manifested by statistically significant reduction of the severity of pain syndrome on VAS from 8 points to 1–3 points. The fastest analgesic effect was observed in the CSEA group (1–3 min), then in the DPE group (3–10 min) and in the EA group (7–15 min). Reduction of pain severity was more significant in DPE (up to 1–2 points on VAS) compared to EA. The reduction of pain syndrome in CSEA was more stable and lasting than in EA. The used anesthesia methods have a high favorable safety profile, as BP, HR and RR, as well as oximetry and blood oxygen saturation during the entire observation period were within normal values.

Conclusions. DPE and CSEA, along with traditional EA, provide a favorable risk-benefit ratio due to the minimal effect on uterine placental blood flow, rapid onset of anesthesia, early bilateral sacral analgesia with low maternal side effects.

Keywords: anesthesia, neuroaxial, anesthesia, conduction anesthesia, epidural analgesia, dural puncture epidural analgesia, combined spinal-epidural anesthesia, labor, labor pain

For citation: Pismensky S. V., Pyregov A. V., Baev O. R., Troshin P. V., Tsyachnyi O. V., Nitchenko A. V., Zolotareva L. S. Evaluation of the utero-placental blood flow by the method of tissue oxymetry at the neuroaxial analgesia of childbirth. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 2, P. 95–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-95-107>.

* Для корреспонденции:
Сергей Викторович Письменский
E-mail: smsu@mail.ru

* Correspondence:
Sergei V. Pismensky
E-mail: smsu@mail.ru,

Введение

В настоящее время в мире ежедневно рождается более 440 тыс. детей [2]. Родовая боль неизменно входит в число самых сильных видов боли, которые женщина испытывает в течение жизни. Даже небольшая распространенность персистирующей боли после родов имеет важные последствия для общественного здравоохранения и большое социальное бремя [23]. Активация и сенсibilизация ноцицепторов во время родов приводит к первичной гипералгезии, а повышенная реактивность передающих боль нейронов в центральной нервной системе (центральная сенсibilизация) – к вторичной [17].

Различия в восприятии родовой боли женщинами являются результатом взаимодействия физиологических и биоповеденческих процессов. Существуют индивидуальные различия в интенсивности боли, однако сообщаемые ощущения могут также зависеть от психологических факторов (тревога, депрессия, поведение по преодолению боли), клинических факторов (беременность с высоким риском) и генетических факторов, которые предрасполагают некоторых женщин к более сильной боли и защищают других от сильной или постоянной боли [14, 24, 25, 31]. Каждая группа факторов может помочь в прогнозировании эффективности обезболивания во время родов и способствовать риску развития хронической послеродовой боли. Известно, что генетическая составляющая отвечает за 12–60% наблюдаемой дисперсии ответа [9].

По данным В. Gunaydin и S. Erel (2019), около 22% родов через естественные родовые пути происходят с применением нейроаксиальной анальгезии [19]. Нейроаксиальные методы, такие как эпидуральная анальгезия (ЭА), являются наиболее эффективными и востребованными для обезболивания родов с превосходными профилями безопасности для матери и плода/неонатального периода и золотым стандартом, с которым сравнивают другие методы [1, 3, 6, 7, 28, 34, 38, 41]. Выбранный метод может повлиять на чувство сосредоточенности, контроля, благополучия, удовлетворения и поддержки у женщины (и ее партнера) [37].

Существует множество стратегий оптимизации начала и поддержания нейроаксиальной анальгезии родов. Использование нейроаксиальных методов, таких как комбинированная спинально-эпидуральная анестезия (КСЭА) или эпидуральная анальгезия с проколом твердой мозговой оболочки (ДПЭ),

может иметь преимущества перед стандартной ЭА [4–5].

Одним из методов оценки состояния плода и маточно-плацентарного кровотока в родах является тканевая оксиметрия, основанная на принципе спектроскопии в ближней инфракрасной области (Near-infrared spectroscopy, NIRS) [21, 26]. NIRS является неинвазивным методом, позволяющим определять изменения в оксигенации тканей на основе переменного поглощения ближнего инфракрасного света гемоглобином, миоглобином и цитохром-с-оксидазой; таким образом, он позволяет оценить баланс доставки и потребления кислорода тканями [16]. В настоящее время недостаточно данных по оценке маточно-плацентарного кровотока с помощью ближней инфракрасной спектроскопии, и дальнейшее ее изучение с использованием данной технологии может позволить определить преимущества и недостатки различных способов обезболивания родов.

Целью настоящего исследования являлась оценка маточно-плацентарного кровотока методом тканевой оксиметрии, эффективность купирования болевого синдрома и влияние на состояние роженицы в родах через естественные родовые пути при использовании ЭА, КСЭА, ДПЭ.

Материалы и методы

В основу исследования положены результаты наблюдения за процессом физиологических родов у пациенток, которым проводили обезболивание родов путем применения различных регионарных методик: методом ЭА, КСЭА, спинальной анальгезии и ДПЭ-методикой, а также у пациенток, которым обезболивание родов не выполняли.

Объектами исследования стали 240 пациенток во время первого периода срочных родов. Единицы наблюдения: пациенты, первичная медицинская документация.

Предметом научного исследования явилось сравнение маточно-плацентарного кровотока методом тканевой оксиметрии, эффективности купирования болевого синдрома, безопасности различных методов обезболивания родов.

Клиническая характеристика обследуемых пациенток. Обследовано 240 пациенток во время срочных родов. В зависимости от используемого метода обезболивания родов все пациентки были рандомизированы на четыре группы методом случайной выборки.

Таблица 1. Характеристика групп по различающимся признакам
Table 1. Characteristics of groups by different signs

Признаки		Группа				Всего
		ЭА	КСЭА	ДПЭ	Без анестезии	
Индукция родов	Количество	35	49	45	48	177
	Доля в группе	58,3%	81,7%	75,0%	80,0%	73,8%
Тромбофилии	Количество	11	5	4	2	22
	Доля в группе	18,3%	8,3%	6,7%	3,3%	9,2%
Гестационная артериальная гипертензия	Количество	2	4	2	11	19
	Доля в группе	3,3%	6,7%	3,3%	18,3%	7,9%
Гипотиреоз	Количество	4	16	9	7	36
	Доля в группе	6,7%	26,7%	15,0%	11,7%	15,0%
Роды в анамнезе	Количество	39	54	54	15	162
	Доля в группе	84,8%	90,0%	90,0%	25,4%	72,0%
Эпизиотомия	Количество	12	23	14	5	54
	Доля в группе	20,0%	38,3%	23,3%	8,3%	22,5%
Всего	Количество	60	60	60	60	240

1-я группа: пациентки ($n = 60$), которым с целью купирования болевого синдрома во время родов проводили ЭА.

2-я группа: пациентки ($n = 60$), у которых применяли КСЭА.

3-я группа: пациентки ($n = 60$), у которых применяли ДПЭ.

4-я группа ($n = 60$): пациентки, у которых обезболивание родов нейроаксиальными методами не проводили.

При рандомизации способа обезболивания родов использовали метод конвертов. Конверты хранили в сейфе в запечатанном виде и выдавали непосредственно перед проведением манипуляции. При этом, до вскрытия конвертов, ни врач, ни роженица не знали, какой метод анальгезии родов будет применен.

Критерии включения для всех участников исследования: информирование и согласие на участие в исследовании; беременные старше 18 лет в сроке гестации 38–41 недель; одноплодная беременность; болевой синдром, вызванный родовой деятельностью; раскрытие шейки матки 3–4 см.

Критерии исключения для всех участников исследования: многоплодная беременность; тяжелые соматические заболевания (сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия) и осложнения беременности (преэклампсия); онкологические заболевания; острая фаза и обострение хронических инфекционных заболеваний; аутоиммунные заболевания; хромосомные аномалии и пороки развития у плода; тромбоцитопения.

Соответствие нормам этики. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). Исследование одобрено этическим комитетом Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация, протокол № 3 от 15 марта 2018 года.

Медианный возраст пациенток, которым выполняли ЭА, составил 32,0 (28,0; 36,0) лет, возраст пациенток, которым выполняли комбинированную КСЭА, составил 32,0 (29,0; 35,8) лет, ДПЭ – 31,0 (28,0; 34,0) лет, без анестезии – 31,5 (29,0; 34,8) лет ($p = 0,712$).

Рост пациенток с ЭА составил 168,0 (163,0; 170,0) см, с КСЭА – 168,0 (164,0; 172,0) см, с ДПЭ – 167,0 (163,25; 171,0) см, без анестезии – 168,5 (162,3; 172,8) см ($p = 0,737$).

Вес пациенток с ЭА составил 67,0 (63,0; 76,0) кг, с КСЭА – 71,0 (63,0; 77,8) кг, с ДПЭ – 71,0 (67,0; 81,3) кг, без анестезии – 71,5 (63,0; 82,3) кг ($p = 0,215$). Индекс массы тела (ИМТ) пациенток с ЭА составил 25,0 (23,0; 27,0), с КСЭА – 25,0 (23,0; 27,0), с ДПЭ – 26,0 (23,0; 28,0), без анестезии – 25,5 (23,0; 27,8) ($p = 0,139$).

Группы не различались по большинству качественных признаков: по частоте сопутствующих заболеваний (системной красной волчанки ($p = 0,390$), $N = 1$, 0,4%; миопии легкой степени ($p = 0,736$), $N = 63$, 26,3%; тревожных расстройств ($p = 0,798$), $N = 3$, 1,3%; ревматоидного артрита ($p = 0,109$), $N = 2$, 0,8%; антифосфолипидного синдрома ($p = 0,569$), $N = 2$, 0,8%; бронхиальной астмы ($p = 0,294$, $N = 3$, 1,3%), частоте аллергических реакций в анамнезе ($p = 0,555$, $N = 10$, 4,2%), частоте преэклампсии ($p = 0,894$, $N = 5$, 2,1%), гестационного сахарного диабета ($p = 0,571$, $N = 54$, 22,5%), анемии легкой степени ($p = 0,601$, $N = 88$, 36,7%), частоте вакуум-экстракции ($p = 0,424$, $N = 7$, 2,9%), кроме типа родов (спонтанные/индуцированные) ($p = 0,014$), частоты родов в анамнезе ($p < 0,001$), частоты тромбофилий ($p = 0,029$), частоты гестационной артериальной гипертензии ($p = 0,006$), частоты гипотиреоза ($p = 0,017$), частоте эпизиотомии ($p = 0,001$) (табл. 1).

Ни одной женщине в ходе родов не проводили наложения щипцов. Анестезию выполняли при раскрытии шейки матки от 2 до 4 см (различия между группами были незначимы ($p = 0,696$)).

Таблица 2. Продолжительность родов в исследуемых группах
Table 2. Duration of labor in the studied groups

Группа	Продолжительность 1 периода родов, мин	Продолжительность 2 периода родов, мин	Продолжительность 3 периода родов, мин	Общая продолжительность родов, мин	p
ЭА	410,0 (325,0; 500,0)	20,0 (18,0; 27,0)	10,0 (7,0; 10,0)	440,0 (345,0; 536,0)	0,700
КСЭА	400,0 (322,8; 475,0)	22,0 (17,3; 30,0)	10,0 (7,0; 10,8)	432,5 (355,3; 508,8)	0,709
ДПЭ	402,0 (345,0; 533,0)	21,0 (18,3; 29,8)	10,0 (7,0; 10,0)	427,5 (367,8; 568,8)	0,525
Без анестезии	391,5 (352,5; 437,8)	22,5 (19,0; 29,8)	10,0 (7,0; 12,0)	420,5 (359,8; 469,5)	0,388

Исследуемые группы не различались по продолжительности родов как в целом, так и по продолжительности отдельных периодов родов (табл. 2).

Роды в группе ЭА были в среднем на 40,0 (38,3; 40,0) неделе гестации, в группе КСЭА – на 39,0 (38,0; 40,0) неделе, в группе ДПЭ – на 39,0 (39,0; 40,0) неделе, в группе без анестезии – на 39,0 (37,0; 40,0) неделе гестации. Группы различались по сроку гестации ($p = 0,014$). По результатам парных сравнений, срок гестации различался в группах без анестезии и ЭА ($p = 0,002$), КСЭА и ЭА ($p = 0,023$).

Подготовка к обезболиванию. Перед началом регионарной анальгезии выполняли оценку акушерской ситуации, проводили оценку характера родовой деятельности, проведение вагинального исследования, а также оценку внутриутробного состояния плода путем проведения кардиотокографии в течение минимум 30 мин до обезболивания. При верификации нормальной родовой деятельности, по результатам оценки состояния плода, совместно с акушером-гинекологом принималось решение о возможности использования регионарных методов обезболивания родов.

Проводили инфузию кристаллоидных растворов в объеме 500–1000 мл. ЭА и КСЭА выполняли с использованием стандартных методик. При ЭА использовали ропивакаин 0,2% 10 мл, при КСЭА спинально вводили ропивакаин 0,2% 1,5–2 мл, затем в эпидуральное пространство вводили ропивакаин 0,2% 10–15 мл.

В нашем исследовании методику ДПЭ выполняли у рожениц, находящихся в положении лежа на левом боку с согнутым позвоночником, прижатыми к животу бедрами и согнутой к груди головой. После обработки кожи спиртом и местной анестезии области пункции 2% раствором лидокаина (при отсутствии к нему повышенной чувствительности) толстой иглой (интродьюсером) прокалывали кожу на уровне L2–L3. Спинальную иглу 25 G репсап «B. Braun» вводили строго по средней линии между остистыми отростками под небольшим углом в соответствии с наклоном остистых отростков. Появление cerebro-спинальной жидкости (ЦСЖ) в павильоне иглы является абсолютным признаком ее точной локализации в субарахноидальном пространстве. После введения мандрена в иглу, ее удаляли, не вводя интратекально препаратов, в последующем в том же промежутке между остистыми отростками вводили иглу Туохи 16 G, набор Перификс® с фильтром «B. Braun» в сагит-

тальной плоскости. Игла продвигалась до потери сопротивления для жидкости в шприце – воздушного пузырька (пузырек воздуха не деформируется). После ощущения провала удалялся мандрен и присоединялся шприц низкого сопротивления. Верифицировалось отсутствие вытекания спинномозговой жидкости из иглы. Через иглу Туохи продвигался катетер в краниальном направлении (при этом продвижение катетера должно быть абсолютно свободным), катетер вводили на глубину 4–5 см, после чего пункционную иглу удаляли. Проводили аспирационную пробу. Вводили «тест-дозу» (3,0 мл 2% лидокаина при отсутствии к нему повышенной чувствительности) для исключения субарахноидального или внутрисосудистого положения катетера. В течение 5 мин осуществляли наблюдение за роженицей с поддержанием словесного контакта. АД, ЧСС, уровень и выраженность сенсорного блока, степень моторного блока нижних конечностей оценивали согласно протоколу. После этого в эпидуральное пространство вводили ропивакаин 0,2% в количестве 10–15 мл.

Тканевая оксиметрия, основанная на принципе спектроскопии в ближней инфракрасной области (*Near-infrared spectroscopy, NIRS*). Для измерения NIRS использовали датчики оптической спектроскопии внутри организма (INVOS) – запатентованная технология корпорации Somanetics. Неинвазивная мозговая/соматическая система INVOS предназначена для использования в качестве вспомогательного монитора трендов локального насыщения кислородом гемоглобина крови в тканях головного мозга, скелетно-мышечной системы в случае риска уменьшения или отсутствия кровотока. Используются датчики для младенцев, детей или взрослых. В настоящем исследовании определяли параметр rSO_2 – локальное насыщение крови кислородом, которое отражает приблизительную величину насыщения тканей кислородом в локальной области исследования.

Фотоны из светоизлучающего диода проходят через ткани в виде пучка параболической формы («banana-shape») [39]. Глубина проникновения лучей между излучающим и воспринимающим датчиком равна половине расстояния между ними [13]. Спектрометр INVOS 5100C, зарегистрированный в РФ («In Vivo Optical Spectroscopy», Somanetics Corporation, Troy, MI, США), имеет световоспринимающие компоненты датчиков, располагающиеся на расстоянии 35 и 45 мм от светоизлучающих, что

позволяет проводить измерения на глубине не более 4,5 см [22], при анализе спектрометр отсекает поверхностные измерения (изначально это было сделано с целью «вычитания» экстрацеребрального компонента при церебральной оксиметрии), и остаются данные более глубоких измерений [27].

У пациенток с нормальным передним положением плаценты (по данным УЗ-исследования глубина расположения плаценты в данном случае составила $4,8 \pm 0,9$ см, ИМТ пациенток составлял 18,5–22) датчики располагали по передней поверхности брюшной стенки на 2 см выше и ниже пупка перпендикулярно срединной линии, после предварительной обработки кожи с помощью сухого марлевого тампона. Измерения проводили при опорожненном мочевом пузыре. В дальнейшем определяли базовый уровень показателя rSO_2 и его изменения как предикторов снижения маточно-плацентарного кровотока с возможным последующим развитием гипоксии плода, в зависимости от того или иного метода обезболивания родов и его этапа.

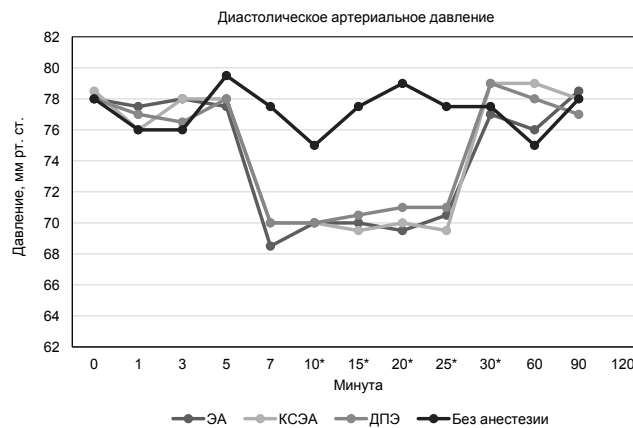
Оценка состояния роженицы. На 1, 3, 5, 7, 10, 15, 25, 30, 60, 90 и 120-й мин проводили оценку АД, ЧД, сатурации, боли по ВАШ. Проводили оценку маточно-плацентарного кровотока матери методом оптической спектроскопии (неинвазивная мозговая/соматическая система INVOS) – определение насыщения крови гемоглобином в скелетно-мышечных тканях (под датчиком), уменьшения кровотока или ишемических проявлений (отсутствия кровотока). Условием применения метода было нормальное расположение плаценты. Проводили оценку скорости купирования болевого синдрома, длительности анальгезии, продолжительности родов.

Статистические методы исследования. Статистическую обработку осуществляли в программе SPSS STATISTICS 26.0. По результатам проверки на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова – Смирнова были получены следующие результаты: все распределения отличны от нормального, поэтому данные описаны с использованием медианы и межквартильного размаха. Группы сравнивали с использованием критерия знаковых рангов Уилкоксона, критерия Краскела – Уоллиса и критерия хи-квадрат (в зависимости от типа данных). Статистически значимым был принят уровень $p < 0,05$.

Результаты

Показатели оксиметрии во всех группах были в пределах 90–94%, не выходили за пределы нормальных значений. Группы статистически значимо не различались между собой по результатам оксиметрии, однако на 15-й мин исследования наблюдалась тенденция к более низким значениям показателей оксиметрии в группе без анестезии, не достигшая статистической значимости ($p = 0,069$).

Насыщение крови кислородом во всех группах было 95–98%, и не выходило за пределы нормаль-



Диастолическое артериальное давление, * – $p < 0,001$
Diastolic blood pressure, * – $p < 0.001$

ных значений. Группы статистически значимо не различались между собой по сатурации.

Систолическое АД значимо не различались между группами до 7-й мин включительно, затем различия достигали статистической значимости вплоть до 30-й мин, с 60-й до 120-й мин после блокады систолическое АД между группами статистически значимо не различалось (табл. 3). На 10–30-й мин после блокады систолическое АД во всех группах было статистически значимо ниже, чем у женщин без анестезии ($p < 0,001$). Диастолическое АД значимо не различались между группами до 7-й мин включительно, затем различия достигали статистической значимости вплоть до 30-й мин, с 60-й до 120-й мин после блокады диастолическое АД между группами статистически значимо не различалось (рисунок). На 10–30-й мин после блокады диастолическое АД во всех группах было статистически значимо ниже, чем у женщин без анестезии ($p < 0,001$).

Выраженность болевого синдрома статистически значимо не различалась между группами в начале анестезии, затем различия достигали статистической значимости вплоть до 120 мин (табл. 4). На 1-й мин после блокады боль во всех группах была статистически значимо более выраженной, чем у женщин с КСЭА ($p < 0,001$). На 3-й и 5-й мин после блокады боль во всех группах была статистически значимо более выраженной, чем у женщин с КСЭА, кроме того, у женщин с ЭА и без анестезии боль была более выраженной, чем у женщин с ДПЭ ($p < 0,001$). На 7-й мин после блокады боль была статистически значимо более выраженной у женщин с у женщин с ЭА и без анестезии, чем у пациенток с КСЭА и с ДПЭ, кроме того, у женщин с ЭА боль была менее выраженной, чем у женщин без анестезии ($p < 0,001$). С 10-й до 120-й мин исследования боль была статистически значимо более выраженной у женщин без анестезии, чем у женщин, которым были выполнены блокады ($p < 0,001$). На 10-й мин после блокады боль была статистически значимо более выраженной у пациенток с КСЭА и ЭА, чем у женщин с у женщин с ДПЭ ($p = 0,035$ и

Таблица 3. Систолическое артериальное давление
Table 3. Systolic blood pressure

Группа	Этапы исследования, мин												
	0	1	3	5	7	10	15	20	25	30	60	90	120
ЭА	121,0 (117,3; 123,0)	120,0 (117,0; 123,0)	119,0 (117,3; 122,0)	120,0 (117,3; 123,8)	120,0 (117,0; 123,0)	110,0 (107,0; 113,0)	108,5 (106,0; 112,0)	110,0 (107,0; 112,8)	109,5 (106,0; 113,0)	110,0 (107,0; 113,0)	119,0 (118,0; 123,0)	120,5 (118,0; 123,0)	120,0 (117,0; 122,8)
КСЭА	120,5 (118,0; 123,0)	120,0 (118,0; 122,0)	119,5 (117,0; 122,0)	119,0 (116,3; 123,0)	119,5 (116,3; 122,0)	110,0 (107,0; 113,0)	109,0 (107,0; 112,8)	109,0 (107,0; 113,0)	110,0 (107,3; 113,0)	109,0 (107,0; 112,0)	120,0 (117,3; 123,0)	120,0 (118,0; 123,0)	119,0 (117,0; 121,0)
ДПЭ	119,0 (117,0; 121,0)	120,0 (117,0; 122,0)	119,0 (116,0; 122,0)	120,0 (117,0; 123,0)	120,0 (116,3; 122,0)	110,0 (107,0; 113,0)	111,0 (107,0; 113,0)	111,0 (107,0; 113,0)	109,0 (106,0; 113,0)	109,5 (107,0; 114,0)	118,0 (116,0; 122,0)	118,0 (116,3; 122,0)	119,5 (117,0; 123,0)
Без анестезии	120,0 (117,0; 123,0)	118,0 (117,0; 122,0)	119,0 (117,0; 123,0)	119,0 (116,0; 122,0)	121,0 (118,0; 123,0)	119,5 (116,3; 122,8)	119,0 (118,0; 122,0)	120,0 (117,0; 123,0)	120,0 (118,0; 123,0)	121,0 (117,0; 123,0)	120,0 (117,0; 123,8)	120,0 (117,0; 122,0)	120,0 (117,0; 123,0)
p	0,254	0,628	0,860	0,437	0,104	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,264	0,170	0,815

Таблица 4. Выраженность болевого синдрома (по визуально-аналоговой шкале)
Table 4. Severity of pain syndrome (on a visual-analog scale)

Группа	Этапы исследования, мин												
	0	1	3	5	7	10	15	20	25	30	60	90	120
ЭА	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	5,0 (4,0; 6,0)	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,8)	3,0 (1,3; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)
КСЭА	8,0 (7,0; 9,0)	6,0 (4,0; 7,0)	2,0 (0,3; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,8)	2,0 (1,0; 4,0)
ДПЭ	8,0 (7,0; 8,0)	8,0 (7,0; 9,0)	5,0 (4,0; 6,0)	5,0 (5,0; 6,0)	2,0 (0; 3,0)	1,0 (0; 2,0)	2,0 (0,3; 3,0)	1,0 (0; 3,0)	2,0 (0; 2,8)	1,0 (0; 2,0)	1,5 (0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)
Без анестезии	8,0 (7,0; 8,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,3; 9,0)	8,0 (8,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)
p	0,462	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Таблица 5. Частота сердечных сокращений
Table 5. Heart rate

Группа	Этапы исследования, мин												
	0	1	3	5	7	10	15	20	25	30	60	90	120
ЭА	82,0 (79,3; 84,0)	81,0 (79,0; 83,0)	82,5 (80,0; 84,0)	82,0 (81,0; 84,0)	82,0 (80,3; 84,0)	72,0 (68,0; 77,0)	74,0 (68,3; 77,0)	70,0 (67,0; 72,0)	70,5 (67,3; 73,0)	70,0 (66,3; 73,0)	71,0 (67,0; 73,0)	70,0 (69,0; 74,0)	81,0 (80,0; 83,0)
КСЭА	81,0 (80,0; 83,8)	73,0 (69,0; 77,0)	74,0 (70,0; 77,0)	71,0 (68,3; 73,0)	71,0 (68,0; 73,0)	69,0 (66,0; 72,0)	70,5 (67,3; 73,8)	71,0 (67,3; 73,0)	70,0 (67,0; 73,0)	70,0 (67,0; 72,0)	71,0 (68,0; 72,0)	69,0 (66,0; 72,0)	83,0 (81,0; 84,0)
ДПЭ	82,0 (80,0; 84,0)	81,0 (79,0; 83,0)	72,5 (69,0; 77,8)	72,5 (68,0; 76,0)	70,0 (66,0; 72,8)	70,0 (68,0; 74,0)	70,0 (67,0; 73,0)	70,0 (67,0; 73,8)	69,0 (67,0; 72,0)	70,0 (67,0; 73,0)	70,5 (68,0; 73,0)	69,5 (67,0; 73,0)	81,0 (80,0; 83,0)
Без анестезии	82,0 (80,0; 84,0)	82,0 (77,0; 85,0)	82,0 (78,0; 83,0)	79,0 (77,0; 83,8)	82,0 (78,0; 85,0)	81,5 (77,0; 84,8)	80,0 (77,0; 84,0)	82,0 (77,3; 84,0)	81,0 (78,0; 85,0)	82,5 (78,0; 86,0)	82,0 (78,0; 86,0)	82,5 (78,0; 85,0)	83,0 (81,0; 85,0)
p	0,780	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002

Таблица 6. Частота дыхания
Table 6. Respiratory rate

Группа	Этапы исследования, мин												
	0	1	3	5	7	10	15	20	25	30	60	90	120
ЭА	18,0 (16,0; 19,0)	18,0 (17,0; 19,0)	18,0 (17,0; 19,0)	18,0 (17,0; 19,0)	16,0 (15,0; 17,0)	15,0 (13,0; 15,0)	15,0 (14,0; 16,0)	15,0 (14,0; 15,0)	15,0 (14,0; 16,0)	14,0 (13,0; 15,8)	14,5 (14,0; 16,0)	15,0 (13,0; 16,0)	17,0 (17,0; 19,0)
КСЭА	18,0 (17,0; 19,0)	16,0 (15,0; 17,0)	15,0 (14,0; 15,8)	14,0 (13,0; 15,0)	14,0 (13,0; 15,0)	14,5 (13,0; 15,0)	14,0 (13,0; 15,0)	14,0 (13,0; 15,0)	14,0 (14,0; 15,0)	14,0 (13,3; 15,8)	14,0 (13,3; 15,8)	14,5 (13,0; 16,0)	18,0 (17,0; 18,0)
ДПЭ	17,0 (16,0; 18,0)	18,0 (17,0; 19,0)	16,0 (14,0; 17,0)	16,5 (15,0; 17,0)	15,0 (13,3; 15,0)	14,0 (13,0; 15,0)	15,0 (13,3; 15,8)	14,0 (13,0; 15,8)	14,0 (13,0; 15,0)	15,0 (14,0; 15,0)	15,0 (13,0; 16,0)	15,0 (13,3; 15,8)	18,0 (17,0; 20,0)
Без анестезии	17,5 (16,0; 18,0)	17,0 (16,0; 18,0)	17,0 (17,0; 18,8)	17,0 (16,0; 18,8)	18,0 (17,0; 18,8)	18,0 (17,0; 18,8)	17,0 (16,0; 19,0)	17,0 (16,3; 18,8)	18,0 (16,0; 19,0)	18,0 (17,0; 18,0)	17,0 (17,0; 18,0)	18,0 (16,0; 19,0)	17,0 (16,0; 18,0)
p	0,142	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,007

$p < 0,001$ соответственно), кроме того, у женщин с КСЭА боль была менее выраженной, чем у женщин с ЭА ($p = 0,023$). На 15-й мин после блокады боль у женщин с ЭА боль была менее выраженной, чем у женщин с ДПЭ ($p = 0,024$). На 20-й мин после блокады боль у женщин с ДПЭ боль была менее выраженной, чем у женщин с ЭА ($p < 0,001$) и с КСЭА ($p = 0,031$). На 25-й мин после блокады у женщин с ДПЭ боль была менее выраженной, чем у женщин с ЭА ($p = 0,005$) и с КСЭА ($p = 0,008$). На 30-й мин после блокады у женщин с ДПЭ боль была менее выраженной, чем у женщин с ЭА ($p < 0,001$), а у женщин с КСЭА боль была менее выраженной, чем при ЭА ($p = 0,008$). На 60-й мин после блокады боль была статистически значимо более выраженной у женщин с у женщин с ЭА чем у женщин с ДПЭ ($p = 0,002$). На 90-й мин после блокады у женщин с ДПЭ боль была менее выраженной, чем у женщин с ЭА ($p = 0,003$) и с КСЭА ($p = 0,009$). На 120-й мин после блокады у женщин с ДПЭ боль была менее выраженной, чем у женщин с ЭА ($p = 0,002$).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) статистически значимо не различалась между группами в начале анестезии, затем различия были статистически значимыми до 120 мин (табл. 5).

До блокады (на 0 мин) ЧСС статистически значимо не различалась между группами. На 1-й мин после блокады ЧСС была статистически значимо ниже у женщин с КСЭА, чем в остальных группах ($p < 0,001$). На 3-й мин после блокады ЧСС была статистически значимо ниже у женщин с КСЭА и ДПЭ, чем у женщин с ЭА и без анестезии ($p < 0,001$). На 5-й мин после блокады ЧСС была статистически значимо ниже у женщин с КСЭА и ДПЭ, чем у женщин с ЭА и без анестезии ($p < 0,001$), кроме того, ЧСС у женщин после ЭА была ниже, чем у женщин без анестезии ($p = 0,049$). На 7-й мин после блокады ЧСС была статистически значимо ниже у женщин с КСЭА и ДПЭ, чем у женщин с ЭА и без анестезии ($p < 0,001$). На 10-й мин ЧСС была выше у женщин без анестезии в сравнении с остальными группами (с женщинами, которым была выполнена блокада) ($p < 0,001$), кроме того, у женщин после КСЭА ЧСС была ниже, чем у женщин после ЭА ($p = 0,001$). На 15-й мин ЧСС была выше у женщин без анестезии в сравнении с остальными группами (с женщинами, которым была выполнена блокада) ($p < 0,001$), кроме того, у женщин после КСЭА и ДПЭ ЧСС была ниже, чем у женщин после ЭА ($p = 0,004$ и $p = 0,001$ соответственно). На 20–60-й мин ЧСС была выше у женщин без анестезии в сравнении с остальными группами ($p < 0,001$). На 120-й мин ЧСС была выше у женщин без анестезии и с КСЭА в сравнении с женщинами после ДПЭ и ЭА ($p < 0,05$).

ЧД статистически значимо не различалась между группами в начале анестезии, затем различия достигали статистической значимости вплоть до 120 мин (табл. 6). На 1-й мин ЧД была ниже у женщин после КСАЭ в сравнении с остальными группами ($p < 0,001$), кроме того, у женщин после ДПЭ

и ЭА ЧД была выше, чем у женщин без анестезии ($p = 0,027$ и $p = 0,004$ соответственно).

На 3-й мин ЧД была ниже у женщин с КСАЭ в сравнении с остальными группами ($p < 0,001$), кроме того, у женщин после ДПЭ ЧД была статистически значимо ниже, чем после ЭА и чем у женщин без анестезии ($p < 0,001$), а у женщин с ЭА ЧД была ниже, чем у женщин без анестезии ($p = 0,033$). На 5-й мин ЧД была ниже у женщин с КСАЭ в сравнении с остальными группами ($p < 0,001$), кроме того, у женщин после ДПЭ ЧД была статистически значимо ниже, чем после ЭА и чем у женщин без анестезии ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно), а у женщин с ЭА ЧД была ниже, чем у женщин без анестезии ($p = 0,014$). На 7-й мин ЧД была ниже у женщин с КСАЭ и ДПЭ, чем после ЭА и чем у женщин без анестезии, а у женщин с ЭА ЧД была ниже, чем у женщин без анестезии ($p < 0,001$). На 10–90-й мин ЧД была выше у женщин без анестезии в сравнении с остальными группами ($p < 0,001$). На 120-й мин различия сохранялись, однако стали менее выраженными ($p = 0,001$ при сравнении женщин без анестезии и с ДПЭ, $p = 0,020$ для пары КСАЭ-ДПЭ и $p = 0,048$ для пары ЭА-ДПЭ).

У пациенток с ЭА в динамике статистически значимо не изменялись показатели оксиметрии ($p = 0,380$) и сатурации ($p = 0,851$). Систolicкое и диastolicкое АД статистически значимо снижалось на 10-й мин после блокады, а затем статистически значимо повышалось, возвращаясь к исходным значениям, на 60-й мин после ЭА ($p < 0,001$). ЧСС статистически значимо снижалась с 10–20-й мин после блокады, и затем возвращалась к исходному уровню на 120-й мин ($p < 0,001$). ЧД статистически значимо снижалась на 7–10-й мин и затем возвращалась к исходному уровню на 120-й мин ($p < 0,001$). Выраженность болевого синдрома статистически значимо снижалась на 7–10-й мин и оставалась низкой до 120-й мин ($p < 0,001$).

У пациенток с КСАЭ в динамике статистически значимо не изменялись показатели оксиметрии ($p = 0,516$) и сатурации ($p = 0,228$). Систolicское и диastolicское АД статистически значимо снижалось на 10-й мин после блокады, а затем статистически значимо повышалось, возвращаясь к исходным значениям, на 60-й мин после КСАЭ ($p < 0,001$). ЧСС статистически значимо снижалась с 1–5 мин после блокады, и затем возвращалась к исходному уровню на 120-й мин ($p < 0,001$). ЧД статистически значимо снижалась на 1–5-й мин и затем возвращалась к исходному уровню на 120-й мин ($p < 0,001$). Выраженность болевого синдрома статистически значимо снижалась на 3-й мин и оставалась низкой до 120 мин включительно ($p < 0,001$).

При DPE в динамике статистически значимо не изменялись показатели оксиметрии ($p = 0,984$) и сатурации ($p = 0,513$). Систolicское и диastolicское АД статистически значимо снижалось на 10-й мин после блокады, а затем статистически значимо повышалось, возвращаясь к исходным значе-

ниям, на 60-й мин после ДПЭ ($p < 0,001$). ЧСС статистически значимо снижалась с 3–7-й мин после блокады, и затем возвращалась к исходному уровню на 120-й мин ($p < 0,001$). ЧД статистически значимо снижалась на 3–7-й мин и затем возвращалась к исходному уровню на 120-й мин ($p < 0,001$). Выраженность болевого синдрома статистически значимо снижалась на 3–7-й мин и оставалась низкой до 120-й мин включительно ($p < 0,001$).

У пациенток без анестезии в динамике статистически значимо не изменялись показатели оксиметрии ($p = 0,056$), сатурации ($p = 0,835$), систolicское АД ($p = 0,682$), диastolicское АД ($p = 0,057$), выраженность болевого синдрома ($p = 0,928$), ЧСС ($p = 0,297$) и ЧД ($p = 0,908$).

Обсуждение

В настоящее время в клинической практике нет полностью удовлетворительных методов интранатального наблюдения за маточно-плацентарным кровотоком во время родов. В частности, практически нет методов, которые могут непосредственно оценивать оксигенацию плаценты. NIRS может быть успешно адаптирован для наблюдения за маточно-плацентарным кровотоком во время родов. Мы предполагали, что резкое снижение уровня циркулирующих катехоламинов у матери, связанное с быстрым началом купирования боли и более выраженное после КСАЭ по сравнению с ЭА, может вызывать гипертонус матки, временное снижение маточно-плацентарного кровотока, брадикардию плода и выход показателей тканевой оксиметрии за диапазон нормальных значений [8, 29]. Однако мы не наблюдали снижения данных параинфракрасной спектроскопии (NIRS) ниже 89% ни при ЭА, ни при КСАЭ, что указывает на высокую безопасность методик.

В нашем исследовании все три использованные методики (ЭА, КСАЭ и ДПЭ) обеспечивали эффективное, быстро наступающее и продолжительное обезболивание родов. Во всех случаях использования аксиальных блокад наблюдалось эффективное обезболивание, проявлявшееся статистически значимым снижением выраженности болевого синдрома по ВАШ с 8 баллов до 1–3 баллов. По данным литературы, наблюдается немного более быстрое начало обезболивания при ДПЭ [11, 12, 42, 43] и КСАЭ [32] по сравнению со стандартной ЭА. А. Chau и др. [12] сравнили ДПЭ, КСАЭ и ЭА для обезболивания родов и обнаружили, что медиана начала КСАЭ значительно быстрее (2 мин) по сравнению как с ДПЭ (11 мин), так и с традиционной ЭА (18 мин). В нашем исследовании самый быстрый обезболивающий эффект наблюдался в группе КСАЭ (1–3 мин), затем в группе ДПЭ (3–10 мин) и в группе ЭА (7–15 мин), что согласуется с данными литературы. Кроме того, снижение выраженности болевого синдрома было более значимым при ДПЭ (до 1–2 баллов по ВАШ) в сравнении с ЭА,

что также согласуется с данными литературы [15]. Более эффективное обезболивание при использовании метода КСЭА по сравнению с ЭА может быть связано с проникновением раствора из эпидурального пространства через место пункции спинномозговой иглой твердой мозговой оболочки. В нашем исследовании снижение выраженности болевого синдрома при применении КСЭА также было более стабильным и продолжительным, чем при ЭА.

J. A. Thomas et al. (2005) [36] и D. Gupta et al. (2013) [20], выполнявшие ДПЭ под контролем УЗИ, сообщили, что ДПЭ не превосходит по эффективности люмбальную ЭА. Однако P. Yadav et al. (2018), использовавшие для ДПЭ спинальную иглу Whitacre 27 G [43], сообщили, что ДПЭ не только ускоряла начало обезболивания, но и улучшала качество обезболивания родов. Эффективность ДПЭ может быть связана с размером прокола твердой мозговой оболочки: чем он меньше, тем более ограничено продвижение препарата из эпидурального в субарахноидальное пространство [35]. Так как давление ЦСЖ выше, чем давление в эпидуральном пространстве, при ДПЭ можно ожидать оттока ЦСЖ в эпидуральное пространство сразу после пункции твердой мозговой оболочки. Мы, как и P. Yadav et al., использовали иглу 27G и получили эффективное обезболивание родов при применении методики ДПЭ.

Мы не наблюдали неудач анестезии ни при ЭА, так и при КСЭА и ДПЭ, тогда как некоторые авторы описывают большее количество неудач анестезии при КСЭА в сравнении с ЭА [10]. Также, хотя частота неудач, связанных с постановкой катетера, может составлять около 12% при ЭА и 7% при КСЭА [10], мы не наблюдали неудач, связанных с постановкой катетера, что может быть связано с большим клиническим опытом исследователя, выполнявшего нейроаксиальные блокады, и использованием методов верификации положения катетера: потеря сопротивления, наличие/отсутствие возврата цереброспинальной жидкости [18], отсутствие признаков внутрисосудистого введения препарата [11, 12, 43].

Установленные катетеры также показали высокую надежность: в ходе исследования нами не наблюдалось транслокации катетеров как при ЭА, так и установленных при КСЭА или ДПЭ. В литературе также отмечается высокая надежность данных методик, причем E. T. Riley и J. Parasin (2002) указали на наблюдаемую ими более высокую надежность катетеров для ЭА, установленных как часть КСЭА [29], чего не наблюдалось в нашем исследовании.

Нами было установлено, что любой из использованных методов анальгезии является безопасным, так как АД, ЧСС и ЧД, а также показатели насыщения крови кислородом и оксиметрии в течение всего периода наблюдения находились в пределах нормальных значений, что свидетельствовало об отсутствии влияния этих методик на маточно-плацентарный кровоток матери.

Считается, что при ДПЭ наблюдается большая гемодинамическая стабильность, чем при КСЭА, что может быть связано с отсутствием интратекального введения препаратов при ДПЭ [19, 32]. По данным литературы, частота гипотензии у рожениц при ДПЭ меньше, чем при КСЭА, и сопоставима с ЭА [12, 20] или не отличается между ЭА и ДПЭ [11]. В нашем исследовании при всех методах анестезии с 10-й до 30-й мин после блокады во всех группах систолическое давление было статистически значимо более низким, чем у женщин без анестезии, а диастолическое АД – с 7-й до 30-й мин включительно. Однако при использовании нейроаксиальных блокад диапазон значений систолического АД составил от 105 мм рт. ст. до 125 мм рт. ст., диастолического АД – от 65 до 85 мм рт. ст. Таким образом, мы не наблюдали гипотонии, описываемой в некоторых случаях в литературе при ЭА и КСЭА [32], что указывает на удовлетворительный профиль гемодинамической стабильности.

Помимо дисбаланса катехоламинов брадикардия плода при КСЭА может быть связана с интратекальным введением опиоидов [42], ведь в большинстве исследований, проводимых за рубежом, к местным анестетикам (бупивакаину 0,25% или 0,125%, либо ропивакаину 0,2%) авторы добавляли фентанил в качестве адъюванта в дозе 2–2,5 мкг/мл в составе болюса в начале анестезии [11, 12, 42, 43], что не разрешено законодательством РФ. Таким образом, в нашем случае данный патогенетический фактор был исключен.

По данным литературы, частота сочетанного гипертонуса матки и маточной тахисистолии меньше при ДПЭ, чем при ЭА и КСЭА [12]. Однако ни одной из участниц исследования не потребовался токолизис или экстренное КС из-за задержки плода во всех группах (ЭА, КСЭА и ДПЭ), что согласуется с данными A. Chau и соавт. [12].

Мы не зарегистрировали случаев постпункционной головной боли в нашем исследовании. В исследованиях других авторов постпункционная головная боль после ДПЭ также не регистрировалась, либо частота ее была очень низкой и не различалась между ДПЭ и ЭА [11, 12, 19, 42], что согласуется с нашими данными. Несмотря на то, что частота побочных парестезий, по данным литературы, выше при применении ДПЭ, чем при ЭА [20], мы не наблюдали данного побочного эффекта в нашем исследовании. Также мы не встретили ни одного асимметричного блока, требующего манипуляций с катетером, аналогично B. Gunaydin и S. Erel (2019) при ДПЭ [19].

Таким образом, ДПЭ и КСЭА, наряду с традиционной ЭА, обеспечивают благоприятное соотношение риска и пользы из-за быстрого начала обезболивания, ранней двусторонней крестцовой анальгезии с низким количеством побочных эффектов со стороны матери и отсутствием снижения маточно-плацентарного кровотока, по данным NIRS.

Выводы

1. Все виды нейроаксиальных блокад, использованных нами у женщин в первом периоде родов (эпидуральная, КСЭА и ДПЭ-методика), способствовали снижению выраженности болевого синдрома, нормализации параметров гемодинамики и дыхания.

2. Исследованные в данной работе методики продемонстрировали высокий профиль безопасности,

не вызывали изменения показателей оксиметрии и сатурации и не имели осложнений (однако стоит указать, что блокады выполнялись анестезиологом с большим клиническим опытом их проведения).

3. Эффект КСЭА развивается быстрее (зачастую уже на 1-й мин после блокады), чем эффект ДПЭ и ЭА. В свою очередь, ДПЭ начинает действовать раньше ЭА (на 3-й мин после блокады). Эффект ЭА замедлен с 5–10-й мин после ее выполнения. Продолжительность действия блокад составляет около 2 часов.

Конфликт интересов: Пырегов А. В. является членом редакционной коллегии журнала ВАИР с 2009 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest: Pyregov A. V. has been a member of the editorial board of the VAIR journal since 2009, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Письменский С. В., Пырегов А. В., Баев О. Р., Трошин П. В. Сбор и обработка материала – Письменский С. В. Статистическая обработка – Золотарева Л. С. Написание текста – Письменский С. В., Золотарева Л. С. Редактирование – Письменский С. В., Пырегов А. В., Баев О. Р., Трошин П. В., Тысячный О. В., Нитченко А. В., Золотарева Л. С.

Author contributions. Research concept and design – Pismenskiy S. V., Pyregov A. V., Baev O. R., Troshin P. V. Collection and processing of the data – Pismenskiy S. V. Statistical processing – Zolotareva L. S., Writing – Pismenskiy S. V., Zolotareva L. S., Editing – Pismenskiy S. V., Pyregov A. V., Baev O. R., Troshin P. V., Tsyachny O. V., Nitchenko A. V., Zolotareva L. S.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Белокриницкая Т. Е. и др. Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63. – № 5. – С. 99–110. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201805199>.
2. Динамика изменения численности населения Земли в 2022 году. URL: <https://countrymeters.info/ru> (дата обращения: 20.04.2022).
3. Неймарк М. И., Иванова О. С. Обезболивание родов. Современный взгляд // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2017. – Т. 11. – № 3. – С. 150–156. <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-3-150-156>.
4. Письменский С. В., Пырегов А. В., Баев О. Р. и др. Модификация комбинированной спинально-эпидуральной анальгезии родов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 34–39. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.34-39>.
5. Письменский С. В., Золотарева Л. С., Баев О. Р. и др. Современное состояние проблемы обезболивания родов // Акушерство и гинекология. 2023. – № 2. – С. 26–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.273>.
6. Упрямова Е. Ю., Шифман Е. М., Овезов А. М. и др. Влияние методов обезболивания самопроизвольных родов на организм матери и плода // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 2. – С. 137–145. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-137-145>.
7. Шакиров Р. Т., Кинжалова С. В., Макаров Р. А. Нейроаксиальные методы обезболивания родов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 65–73. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-65-73>.
8. Abrao K. C., Francisco R. P. V., Miyadahira S. et al. Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia: a randomized controlled trial // *Obstet Gynecol*, 2009, vol. 113, № 1. – P. 41–47. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818f5eb6>.
9. Angst M. S., Phillips N. G., Drover D. R. et al. Pain sensitivity and opioid analgesia: a pharmacogenomics twin study // *Pain*. – 2012. – Vol. 153. – P. 1397–1409. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.022>.
10. Booth J. M., Pan J. C., Ross V. H. et al. Combined spinal epidural technique for labor analgesia does not delay recognition of epidural catheter failures: a single-center retrospective cohort survival analysis // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 125. – P. 516–524. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001222>.
11. Capiello E., O'Rourke N., Segal S. et al. A randomized trial of dural puncture epidural (DPE) technique compared with standard epidural technique for

REFERENCES

1. Adamyan L. V., Artyumuk N. V., Belokrinitskaia T. E. et al. Neuroaxial methods of labor analgesia. Clinical guidelines. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2018, vol. 63, no. 5, pp. 99–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201805199>.
2. Earth's population in 2022. URL: <https://countrymeters.info/ru> (accessed 20.04.2022). (In Russ.).
3. Nejmark M. I., Ivanova O. S. Analgesia in labor. Modern view. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*, 2017, vol. 11, no. 3, pp. 150–156. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-3-150-156>.
4. Pismenskiy S. V., Pyregov A. V., Baev O. R. et al. Modification of combined spinal-epidural analgesia in labor. *Obstetrics and Gynecology*, 2020, no. 1, pp. 34–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.34-39>.
5. Pismenskiy S. V., Zolotareva L. S., Baev O. R. et al. Current state of anesthesia for labor. *Obstetrics and Gynecology*, 2023, no. 2, pp. 26–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.273>.
6. Upryamova E. Yu., Shifman E. M., Ovezov A. M. et al. Maternal and fetal effects of analgesia and anesthesia in spontaneous labor. *Almanac of Clinical Medicine*, 2018, vol. 46, no. 2, pp. 137–145. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-137-145>.
7. Shakirov R. T., Kinzhalova S. V., Makarov R. A. Neuraxial methods of pain relief in labor. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 65–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-65-73>.
8. Abrao K. C., Francisco R. P. V., Miyadahira S. et al. Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2009, vol. 113, no. 1, pp. 41–47. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818f5eb6>.
9. Angst M. S., Phillips N. G., Drover D. R. et al. Pain sensitivity and opioid analgesia: a pharmacogenomics twin study. *Pain*, 2012, vol. 153, pp. 1397–1409. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.022>.
10. Booth J. M., Pan J. C., Ross V. H. et al. Combined spinal epidural technique for labor analgesia does not delay recognition of epidural catheter failures: a single-center retrospective cohort survival analysis. *Anesthesiology*, 2016, vol. 125, pp. 516–524. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001222>.
11. Capiello E., O'Rourke N., Segal S. et al. A randomized trial of dural puncture epidural (DPE) technique compared with standard epidural technique for

- labor analgesia // *Anesth Analg.* – 2008. – Vol. 107. – P. 1646–1651. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318184ec14>.
12. Chau A., Bibbo C., Huang C. C. et al. Dural puncture epidural technique (DPE) improves labor analgesia quality with fewer side effects compared with epidural and CSE techniques: a randomized clinical trial // *Anesth Analg.* – 2017. – Vol. 124. – P. 560–569. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001798>.
13. Cui W. J., Kumar C., Chance B. Experimental study of migration depth for the photons measured at sample surface // *Proc SPIE.* – 1991. – Vol. 1431. – P. 180–191.
14. Fumić Dunkić L., Vuletić G. Pain and anxiety experience in the choice of epidural analgesia in delivery // *Acta Clin Croat.* – 2022. – Vol. 60, № 3. – P. 399–405. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.03.09>.
15. Gambling D., Berkowitz J., Farrell T. R. et al. A randomized controlled comparison of epidural analgesia and combined spinal-epidural analgesia in a private practice setting: pain scores during first and second stages of labor and at delivery // *Anesth Analg.* – 2013. – Vol. 116. – P. 636–643. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31827e4e29>.
16. Garabedian C., De Jonckheere J., Butruille L. et al. Understanding fetal physiology and second line monitoring during labor // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 46, № 2. – P. 113–117. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2016.11.005>.
17. Gómez-Ríos M. Á., Codesido-Barreiro P., Seco-Vilariño C. et al. wound infusion of 0.35% levobupivacaine reduces mechanical secondary hyperalgesia and opioid consumption after cesarean delivery: a prospective, randomized, triple-blind, placebo-controlled trial // *Anesth Analg.* – 2022. – Vol. 134, № 4. – P. 791–801. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005917>.
18. Grondin L. S., Nelson K., Ross V. et al. Success of spinal and epidural labor analgesia: comparison of loss of resistance technique using air versus saline in combined spinal-epidural labor analgesia technique // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 111. – P. 165–172. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a4c6f2>.
19. Gunaydin B., Erel S. How neuraxial labor analgesia differs by approach: dural puncture epidural as a novel option // *J Anesth.* – 2019. – Vol. 33, № 1. – P. 125–130. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2564-y>.
20. Gupta D., Srirajakalisindi A., Soskin V. Dural puncture epidural analgesia is not superior to continuous labor epidural analgesia // *MEJ Anesth.* – 2013. – Vol. 22, № 3. – P. 309–316.
21. Hasegawa J., Nakamura M., Matsuoka R. et al. Evaluation of placental function using near infrared spectroscopy during fetal growth restriction // *J Perinat Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 29–32. <https://doi.org/10.1515/jpm.2010.003>.
22. Jakovac M. B., Etrusco A., Mikuš M. et al. Evaluation of placental oxygenation by near-infrared spectroscopy in relation to ultrasound maturation grade in physiological term pregnancies // *Open Med (Wars).* – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 20230843. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0843>.
23. Lavand'homme P. Postpartum chronic pain // *Minerva Anesthesiol.* – 2019. – Vol. 85, № 3. – P. 320–324. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.13060-4>.
24. McClain L., Farrell L., LaSorda K. et al. Genetic associations of perinatal pain and depression // *Mol Pain.* – 2019. – Vol. 15. – 1744806919882139. <https://doi.org/10.1177/1744806919882139>.
25. Mills S. E. E., Nicolson K. P., Smith B. H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies // *Br J Anaesth.* – 2019. – Vol. 123, № 2. – P. 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>.
26. Mozurkewich E., Wolf F. M. Near-infrared spectroscopy for fetal assessment during labour // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – Vol. 2000, № 3. – CD002254. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002254>.
27. Murkin J. M. Near infrared cerebral oxygenation monitoring // *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* – 2009. – Vol. 13. – P. 152–154.
28. Nanji J. A., Carvalho B. Pain management during labor and vaginal birth // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2020. – Vol. 67. – P. 100–112. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.002>.
29. Riley E. T., Papasin J. Epidural catheter function during labor predicts anesthetic efficacy for subsequent cesarean delivery // *Int J Obstet Anesth.* – 2002. – Vol. 11. – P. 81–84. <https://doi.org/10.1054/ijoa.2001.0927>.
30. Segal S., Wang S. Y. The effect of maternal catecholamines on the caliber of gravid uterine microvessels // *Anesth Analg.* – 2008. – Vol. 106. – P. 888–892. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181617451>.
31. Shnol H., Paul N., Belfer I. Labor pain mechanisms // *Int Anesthesiol Clin.* – 2014. – Vol. 52, № 3. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1097/AIA.000000000000019>.
32. Simmons S. W., Taghizadeh N., Dennis A. T. et al. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 10. – CD003401. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003401.pub3>.
- for labor analgesia. *Anesth Analg.* 2008, vol. 107, pp. 1646–51. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318184ec14>.
12. Chau A., Bibbo C., Huang C. C. et al. Dural puncture epidural technique (DPE) improves labor analgesia quality with fewer side effects compared with epidural and CSE techniques: a randomized clinical trial. *Anesth Analg.* 2017, vol. 124, pp. 560–569. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001798>.
13. Cui W. J., Kumar C., Chance B. Experimental Study of Migration Depth for the Photons Measured at Sample Surface. *Proc SPIE*, 1991, vol. 1431, pp. 180–191.
14. Fumić Dunkić L., Vuletić G. Pain and anxiety experience in the choice of epidural analgesia in delivery. *Acta Clin Croat*, 2022, vol. 60, no. 3, pp. 399–405. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.03.09>.
15. Gambling D., Berkowitz J., Farrell T. R. et al. A randomized controlled comparison of epidural analgesia and combined spinal-epidural analgesia in a private practice setting: pain scores during first and second stages of labor and at delivery. *Anesth Analg*, 2013, vol. 116, pp. 636–643. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31827e4e29>.
16. Garabedian C., De Jonckheere J., Butruille L. et al. Understanding fetal physiology and second line monitoring during labor. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2017, vol. 46, no. 2, pp. 113–117. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2016.11.005>.
17. Gómez-Ríos M. Á., Codesido-Barreiro P., Seco-Vilariño C. et al. Wound Infusion of 0.35% Levobupivacaine Reduces Mechanical Secondary Hyperalgesia and Opioid Consumption After Cesarean Delivery: A Prospective, Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg*, 2022, vol. 134, no. 4, pp. 791–801. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005917>.
18. Grondin L. S., Nelson K., Ross V. et al. Success of spinal and epidural labor analgesia: comparison of loss of resistance technique using air versus saline in combined spinal-epidural labor analgesia technique. *Anesthesiology*, 2009, vol. 111, pp. 165–172. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a4c6f2>.
19. Gunaydin B., Erel S. How neuraxial labor analgesia differs by approach: dural puncture epidural as a novel option. *J Anesth*, 2019, vol. 33, no. 1, pp. 125–130. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2564-y>.
20. Gupta D., Srirajakalisindi A., Soskin V. Dural puncture epidural analgesia is not superior to continuous labor epidural analgesia. *MEJ Anesth*, 2013, vol. 22, no. 3, pp. 309–316.
21. Hasegawa J., Nakamura M., Matsuoka R. et al. of placental function using near infrared spectroscopy during fetal growth restriction. *J Perinat Med*, 2010, vol. 38, pp. 29–32. <https://doi.org/10.1515/jpm.2010.003>.
22. Jakovac M. B., Etrusco A., Mikuš M. et al. Evaluation of placental oxygenation by near-infrared spectroscopy in relation to ultrasound maturation grade in physiological term pregnancies. *Open Med (Wars)*, 2023, vol. 18, no. 1, pp. 20230843. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0843>.
23. Lavand'homme P. Postpartum chronic pain. *Minerva Anesthesiol*, 2019, vol. 85, no. 3, pp. 320–324. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.13060-4>.
24. McClain L., Farrell L., LaSorda K. et al. Genetic associations of perinatal pain and depression. *Mol Pain*, 2019, vol. 15, 1744806919882139. <https://doi.org/10.1177/1744806919882139>.
25. Mills S. E. E., Nicolson K. P., Smith B. H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*, 2019, vol. 123, no. 2, pp. 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>.
26. Mozurkewich E., Wolf F. M. Near-infrared spectroscopy for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, vol. 2000, no. 3, CD002254. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002254>.
27. Murkin J. M. Near infrared cerebral oxygenation monitoring. *Appl Cardiopulm Pathophysiol*, 2009, vol. 13, pp. 152–154.
28. Nanji J. A., Carvalho B. Pain management during labor and vaginal birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, vol. 67, pp. 100–112. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.002>.
29. Riley E. T., Papasin J. Epidural catheter function during labor predicts anesthetic efficacy for subsequent cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*, 2002, vol. 11, pp. 81–84. <https://doi.org/10.1054/ijoa.2001.0927>.
30. Segal S., Wang S. Y. The effect of maternal catecholamines on the caliber of gravid uterine microvessels. *Anesth Analg*, 2008, vol. 106, pp. 888–892. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181617451>.
31. Shnol H., Paul N., Belfer I. Labor pain mechanisms. *Int Anesthesiol Clin*, 2014, vol. 52, no. 3, pp. 1–17. <https://doi.org/10.1097/AIA.000000000000019>.
32. Simmons S. W., Taghizadeh N., Dennis A. T. et al. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, vol. 10, CD003401. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003401.pub3>.

33. Smith C. A., Levett K. M., Collins C. T. et al. Relaxation techniques for pain management in labour // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 3, № 3. – CD009514. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009514.pub2>.
34. Sng B. L., Sia A. T. H. Maintenance of epidural labour analgesia: the old, the new and the future // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. – 2017. – Vol. 31. – P. 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.01.002>.
35. Telford R. J., Hollway T. E. Observation on deliberate dural puncture with a Tuohy needle: pressure measurements // *Anaesthesia*. – 1991. – Vol. 46. – P. 725–727. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1991.tb09764.x>.
36. Thomas J. A., Pan P. H., Harris L. C. et al. Dural puncture with 27 Gauge Whitacre spinal needle as part of a CSE technique does not improve labor epidural catheter function // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103. – P. 1046–1051. <https://doi.org/10.1097/0000542-200511000-00019>.
37. Thomson G., Feeley C., Moran V. H. et al. Women's experiences of pharmacological and nonpharmacological pain relief methods for labour and childbirth: a qualitative systematic review // *Reprod Health*. – 2019. – Vol. 16. – P. 71. <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0735-4>.
38. Traynor A. J., Aragon M., Ghosh D. et al. Obstetric anesthesia workforce survey: a 30-year update // *Anesth Analg*. – 2016. – Vol. 122. – P. 1939–1946. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001204>.
39. Troitzsch D., Moosdorf R., Vogt S. Microvascular tissue oxygenation and oxidative metabolism changes in the pedicled latissimus dorsi muscle during graded hypoxia: correlation between near infrared and 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy // *J Surg Res*. – 2012. – Vol. 176. – № 1. – P. 337–342.
40. U.S. National Library of Medicine. URL: <http://webcache.googleusercontent.com> (accessed May 15, 2013).
41. WHO recommendations. Intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: World Health Organization; 2018.
42. Wilson S. H., Wolf B. J., Bingham K. et al. Labor analgesia onset with dural puncture epidural versus traditional epidural using a 26-Gauge Whitacre needle and 0.125% bupivacaine bolus: a randomized clinical trial // *Anesth Analg*. – 2018. – Vol. 126, № 2. – P. 545–551. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002129>.
43. Yadav P., Kumari I., Narang A. et al. Comparison of dural puncture epidural technique versus conventional epidural technique for labor analgesia in primigravida // *J. Obstet Anaesth Crit Care*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 2–28. https://doi.org/10.4103/joacc.JOACC_32_17.
33. Smith C. A., Levett K. M., Collins C. T. et al. Relaxation techniques for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, vol. 3, no. 3, CD009514. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009514.pub2>.
34. Sng B. L., Sia A. T. H. Maintenance of epidural labour analgesia: the old, the new and the future. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, vol. 31, pp. 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.01.002>.
35. Telford R. J., Hollway T. E. Observation on deliberate dural puncture with a Tuohy needle: pressure measurements. *Anaesthesia*, 1991, vol. 46, pp. 725–727. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1991.tb09764.x>.
36. Thomas J. A., Pan P. H., Harris L. C. et al. Dural puncture with 27 Gauge Whitacre spinal needle as part of a CSE technique does not improve labor epidural catheter function. *Anesthesiology*, 2005, vol. 103, pp. 1046–1051. <https://doi.org/10.1097/0000542-200511000-00019>.
37. Thomson G., Feeley C., Moran V. H. et al. Women's experiences of pharmacological and nonpharmacological pain relief methods for labour and childbirth: a qualitative systematic review. *Reprod Health*, 2019, vol. 16, pp. 71. <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0735-4>.
38. Traynor A. J., Aragon M., Ghosh D. et al. Obstetric anesthesia workforce survey: a 30-year update. *Anesth Analg*, 2016, vol. 122, pp. 1939–1946. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001204>.
39. Troitzsch D., Moosdorf R., Vogt S. Microvascular tissue oxygenation and oxidative metabolism changes in the pedicled latissimus dorsi muscle during graded hypoxia: correlation between near infrared and 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Surg Res*, 2012, vol. 176, no. 1, pp. 337–342.
40. U.S. National Library of Medicine. URL: <http://webcache.googleusercontent.com> (accessed May 15, 2013).
41. WHO recommendations. Intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: World Health Organization; 2018.
42. Wilson S. H., Wolf B. J., Bingham K. et al. Labor analgesia onset with dural puncture epidural versus traditional epidural using a 26-Gauge Whitacre needle and 0.125% bupivacaine bolus: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*, 2018, vol. 126, no. 2, pp. 545–551. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002129>.
43. Yadav P., Kumari I., Narang A. et al. Comparison of dural puncture epidural technique versus conventional epidural technique for labor analgesia in primigravida. *J Obstet Anaesth Crit Care*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 24–28. https://doi.org/10.4103/joacc.JOACC_32_17.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова,
117997, Россия, Москва, ул. Ак.Опарина, д. 4

Московский областной перинатальный центр,
143903, Московская область, г. Балашиха,
шоссе Энтузиастов, д. 12

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова,
117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Письменский Сергей Викторович

врач отделения анестезиологии и реанимации, зав. учебной части, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова.
E-mail: smsu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8898-0936

Пырегов Алексей Викторович

д-р мед. наук, профессор, зам. главного врача по анестезиологии и реанимации, Московский областной перинатальный центр, главный внештатный специалист МЗ МО по анестезиологии-реаниматологии в акушерстве.
E-mail: pyregov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8382-9671

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russia

Moscow Regional Perinatal Center,
12, Entuziastov highway, Balashikha, Moscow Region,
143903, Russia

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia

Pismensky Sergei V.

Physician of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Head of the Academic Department, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Academician V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.
E-mail: smsu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8898-0936

Pyregov Aleksei V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, Moscow Regional Perinatal Center, Chief Freelance Specialist of the Ministry of Health of the Moscow Region for Anesthesiology and Intensive Care in Obstetrics.
E-mail: pyregov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8382-9671

Баев Олег Радомирович

д-р мед. наук, профессор, зав. 1 родильным отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова.
E-mail: o_baev@oparina4.ru, ORCID: 0000-0001-8572-1971

Трошин Павел Владимирович

врач отделения анестезиологии и реанимации, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова.
E-mail: p_troshin@oparina4.ru, ORCID: 0000-0002-4904-7913

Тысячный Олег Владимирович

канд. мед. наук, научный сотрудник 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова.
E-mail: o_tysyachny@oparina4.ru, ORCID: 0000-0001-9282-9817

Нитченко Анастасия Вадимовна

аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова.
E-mail: nosferas95@mail.ru

Золотарева Любовь Святославовна

канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, НИИ Клинической хирургии, отдел детской реконструктивной и пластической хирургии.
E-mail: l_zolotareva@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7662-8257

Baev Oleg R.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Maternity Department, Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: o_baev@oparina4.ru, ORCID: 0000-0001-8572-1971

Troshin Pavel V.

Physician of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Academician V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.
E-mail: p_troshin@oparina4.ru, ORCID: 0000-0002-4904-7913

Tysyachni Oleg V.

Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: o_tysyachny@oparina4.ru, ORCID: 0000-0001-9282-9817

Nitchenko Anastasiya V.

Postgraduate Student, Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: nosferas95@mail.ru

Zolotareva Lyubov S.

Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Department of Pediatric Reconstructive and Plastic Surgery, Research Institute of Clinical Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: l_zolotareva@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7662-8257



Эндогенный гепариноподобный синдром: серия наблюдений в акушерстве

О. С. БЕЗНОЩЕНКО*, К. А. ОСТРИК, О. А. ПАРФЕНОВА, Б. В. СИЛАЕВ

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова,
Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 17.10.2024 г.; дата рецензирования 10.01.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Эндогенный гепариноподобный синдром (ГПС) в акушерстве – редкое осложнение, которое характеризуется проявлением эффекта гепарина в отсутствие его экзогенного введения за счет повышения концентрации гликозаминогликанов (ГАГ). Пациентки акушерского профиля с ГПС являются группой риска по развитию геморрагических осложнений в периперационном периоде. Гетерогенность структуры и антикоагулянтной активности ГАГ затрудняет лабораторную диагностику и терапию ГПС.

Цель – провести ретроспективный анализ клинических наблюдений эндогенного гепариноподобного синдрома у пациенток из акушерского стационара и данных литературы по вопросу диагностики и терапии геморрагического синдрома, ассоциированного с ГПС.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 6 пациенток акушерского профиля, проходивших лечение на базе центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, с лабораторными признаками эндогенного гепариноподобного синдрома (ГПС).

Результаты. Лабораторные признаки ГПС выявлены у женщин после утеротомии, у 5 из них были дополнительные факторы риска (тромботическая микроангиопатия (ТМА), отслойка плаценты, преэклампсия, хирургическая коррекция spina bifida плода). Использование тромбоэластометрии, а именно теста с гепариназой (HEPTEM) позволило выявить ГПС. Кровотечение было купировано после введения антифибринолитика в наблюдениях № 2–5, однако у женщины в наблюдении № 6 кровотечение рецидивировало, поскольку неспецифическая терапия не обеспечила в полной мере нормализацию генерации тромбина, сниженную под воздействием эндогенных ГАГ.

Заключение. Клинически значимое повышение эндогенных ГАГ в крови – сложный многокомпонентный процесс. У пациенток с высоким риском развития кровотечения, ассоциированного с ГПС, необходим лабораторный мониторинг системы гемостаза в периперационном периоде. Для повышения вероятности обнаружения ГПС следует использовать все доступные методы, в частности тесты с гепариназой. Параметры ТЭМ позволяют проводить обоснованную гемостатическую терапию.

Ключевые слова: эндогенный гепариноподобный синдром, гликозаминогликаны, геморрагический синдром, тромбоэластометрия, гепарназа

Для цитирования: Безнощенко О. С., Острик К. А., Парфенова О. А., Силаев Б. В. Эндогенный гепариноподобный синдром: серия наблюдений в акушерстве // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 108–116. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-108-116>.

Endogenous heparin-like syndrome in obstetrics: a series of observations in obstetrics

OLGA S. BEZNOSHCHENKO*, KIRILL A. OSTRIK, OLGA A. PARFENOVA, BORISLAV V. SILAEV

Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

Received 17.10.2024; review date 10.01.2025

ABSTRACT

Introduction. Endogenous heparin-like syndrome (HLS) in obstetrics is a rare complication characterized by the manifestation of the effect of heparin in the absence of its exogenous administration due to an increase in the concentration of glycosaminoglycans (GAG). Obstetric patients with HLS are at risk for the development of hemorrhagic complications in the perioperative period. The heterogeneity of the structure and anticoagulant activity of GAG complicates the laboratory diagnosis and therapy of HLS.

The **objective** was to conduct a retrospective analysis of clinical observations of endogenous heparin-like syndrome in patients from an obstetric hospital and literature data on the diagnosis and therapy of hemorrhagic syndrome associated with HLS.

Materials and methods. The retrospective analysis included 6 obstetric female patients treated on the basis of the Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, with laboratory signs of endogenous heparin-like syndrome (HLS).

Results. Laboratory signs of HLS were detected in women after uterotomy, 5 had additional risk factors (thrombotic microangiopathy (TMA), placental abruption, preeclampsia, surgical correction of fetal spina bifida). The use of thromboelastometry, namely HEPTEM, made it possible to identify HLS. The bleeding was stopped after the administration of antifibrinolytic in observations № 2–5, however, the bleeding recurred in the woman in observation № 6 because non-specific therapy did not fully normalize thrombin generation, which was reduced under the influence of GAG.

Conclusion. A clinically significant increase of endogenous GAG in the blood is a complex process. Female patients have high risk of bleeding associated with HLS need to laboratory monitoring of the hemostasis system in the perioperative period. Different laboratory methods, especially, tests with heparinase should be used to increase the probability of detecting HLS. TEM parameters allow for reasonable hemostatic therapy.

Keywords: endogenous heparin-like syndrome, glycosaminoglycans, hemorrhagic syndrome, thromboelastometry, heparinase

For citation: Beznoshchenko O. S., Ostriak K. A., Parfenova O. A., Silaev B. V. Endogenous heparin-like syndrome in obstetrics: a series of observations in obstetrics. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2025, Vol. 22, № 2, P. 108–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-108-116>.

* Для корреспонденции:

Ольга Сергеевна Безнощенко
E-mail: o_beznoshchenko@oparina4.ru

* Correspondence:

Olga S. Beznoshchenko
E-mail: o_beznoshchenko@oparina4.ru

Введение

Эндогенный гепариноподобный синдром (ГПС) – проявление эффекта гепарина в отсутствие его экзогенного введения, описал Kang et al. в 1985 г. Роль гепаринов выполняют гликозаминогликаны (ГАГ), которые экспрессируются на поверхности эндотелия, образуя гликокаликс [2]. Деструкция гликокаликса, предшествующая повреждению эндотелию, наблюдается при воспалении, травме, геморрагическом шоке, гиповолемии и критических состояниях [14, 17]. Ферментативная деградация структурных компонентов гликокаликса, способствует повышению концентрации ГАГ в крови [26]. Нарушение целостности ткани, содержащей в большом количестве ГАГ, также может быть причиной развития ГПС, а профиль циркулирующих ГАГ – органоспецифичным [13]. Для диагностики состояния системы гемостаза используют тромбоэластографию/тромбоэластометрию (ТЭГ/ТЭМ), параметры которых позволяют определить активность факторов свертывания, функциональную активность фибриногена и тромбоцитов, выраженность фибринолиза и влияние антикоагулянтов на свертывание крови [1]. Частота ГПС принципиально различается: при травме его частота составляет 5% [14], в то же время при трансплантации печени может достигать 100% [19]. Частота ГПС в акушерстве не определена, описаны единичные наблюдения [24, 27].

Цель – провести ретроспективный анализ клинических наблюдений эндогенного гепариноподобного синдрома у пациенток акушерского стационара и данных литературы по вопросу диагностики и терапии геморрагического синдрома, ассоциированного с ГПС.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ было включено 6 пациенток, проходивших лечение на базе центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова. **Критерии включения:** возраст старше 18 лет; геморрагический синдром в послеоперационном периоде; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии не включения:** наследственные коагулопатии; онкологические заболевания. Взятие крови осуществляли из периферической локтевой вены, используя вакуумные системы S-Monovette® (Sarstedt, Германия). Клинический анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе SYSMEX XT-4000i (Sysmex Corporation, Япония). Исследования плазменного гемостаза выполняли на автоматическом коагулометре ACLTOP 750 (IL Werfen, США) с использованием реагентов HemosIL (Италия). Тест тромбодинамики (ТД) выполняли с использованием диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО ГемаКор, Россия) и коммерческих наборов к нему в соответствии инструкцией производителя. Тромбоэластометрию

(NATEM, EXTEM, INTEM, FIBTEM) выполняли, используя ROTEM delta (Pentapharm GmbH, Германия) и реагенты (Pentapharm GmbH, Германия). NATEM выполняли без активатора, рекальцификацию цитратной крови производили стартовым реагентом star-TEM (Ca₂). Активацию коагуляции по внешнему пути (EXTEM) выполняли реагентом ex-TEM (рекомбинантный тканевой фактор, фосфолипиды, ингибитор гепарина-полибрен). Активацию коагуляции по внутреннему пути (INTEM) проводили реагентом in-TEM (эллаговая кислота, фосфолипиды). Для оценки функциональной активности фибриногена (FIBTEM) проводили активацию коагуляции реагентом ex-TEM с добавлением реагента fib-TEM (цитохалазин-D) блокирующего активацию тромбоцитов *in vitro*. Для оценки антикоагулянтного эффекта в ТЭМ сравнивали время свертывания ST_{INTEM} и ST_{HEPTEM} (тест с гепариназой). Нормализация времени свертывания в образце с гепариназой свидетельствовала о наличии гепарина в образце крови.

Результаты

Клиническое наблюдение № 1. Пациентка Л., 28 лет, после телемедицинской консультации в тяжелом состоянии (SOFA 8 баллов) переведена в реанимационное отделение с диагнозом: 6-е сутки после 1-х своевременных оперативных родов, релапаротомии, наложения швов на матку, геморрагического шока; острое почечное повреждение (ОПП) стадия KDIGO III; вторичная тромботическая микроангиопатия (ТМА) без геморрагического синдрома. По данным лабораторного обследования при поступлении: лейкоцитоз 12,1·10⁹/л (3,8–9,7), анемия тяжелой степени (гемоглобин 65 г/л (117–145)), тромбоцитопения 64·10⁹/л (150–400), синдром цитолиза (билирубин общий 36 мкмоль/л (3,4–21), билирубин прямой 13,5 мкмоль/л (0–5,5)), креатинин 247,1 мкмоль/л (53–97), СРБ 68,17 мг/л (0–5), фибриноген 2,7 г/л (2,0–3,7), ПВ 11,2 с (11–16), МНО 0,97 (0,8–1,2), АЧТВ 28,2 с (20–38), ТВ 23,4 с (15–25), АТ 68% (83–125). По данным ТЭМ, увеличение времени свертывания (СТ_{INTEM} 1610 (100–240) с) по внутреннему пути с коррекцией после добавления гепарины (СТ_{HEPTEM} 236 с) (рис. 1), при этом коагулометрическими методами гепарин в крови не выявлен (антиХа-активность 0,00 МЕ/мл).

Через 3 часа после поступления в ОАР инициирован плазмообмен (замещено 2600 мл плазмы), который способствовал реверсии ГПС. Следует отметить, что признаки ГПС были обнаружены только в INTEM, хронометрические параметры (АЧТВ, ТВ), нативная (NATEM) ТЭГ и хромогенный метод определения активности гепарина (антиХа-активность) не выявили ГПС.

Клиническое наблюдение № 2. Пациентка Ж., 44 лет, со сроком беременности 38 недель госпитализирована в Центр с преждевременной отслойкой плаценты и кровотечением. В экстренном порядке

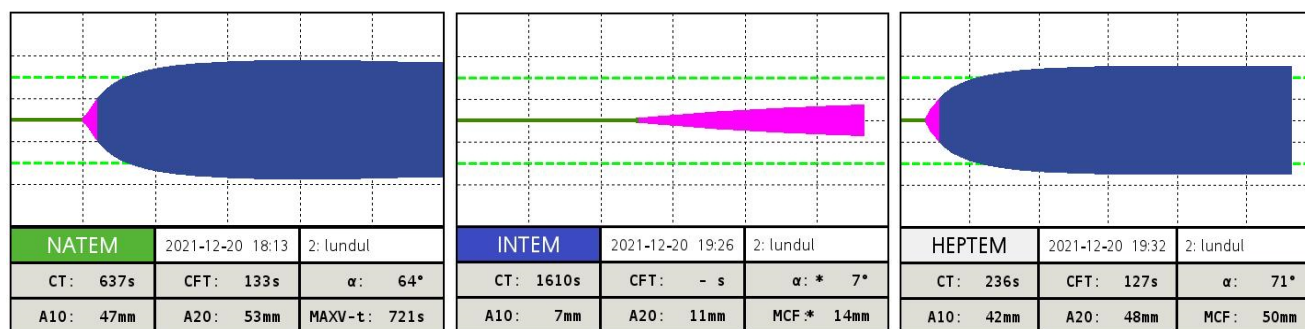


Рис. 1. ТЭМогаммы пациентки Л. с признаками эндогенного гепариноподобного синдрома: увеличение времени свертывания по внутреннему пути (CT_{INTEM}) с коррекцией свертывания (CT_{HEPTM}) после добавления гепариназы
 Fig. 1. TEMogram of patient L. with signs of endogenous heparin-like syndrome: increased clotting time along the internal pathway (CT_{INTEM}) with coagulation correction (CT_{HEPTM}) after addition of heparinase

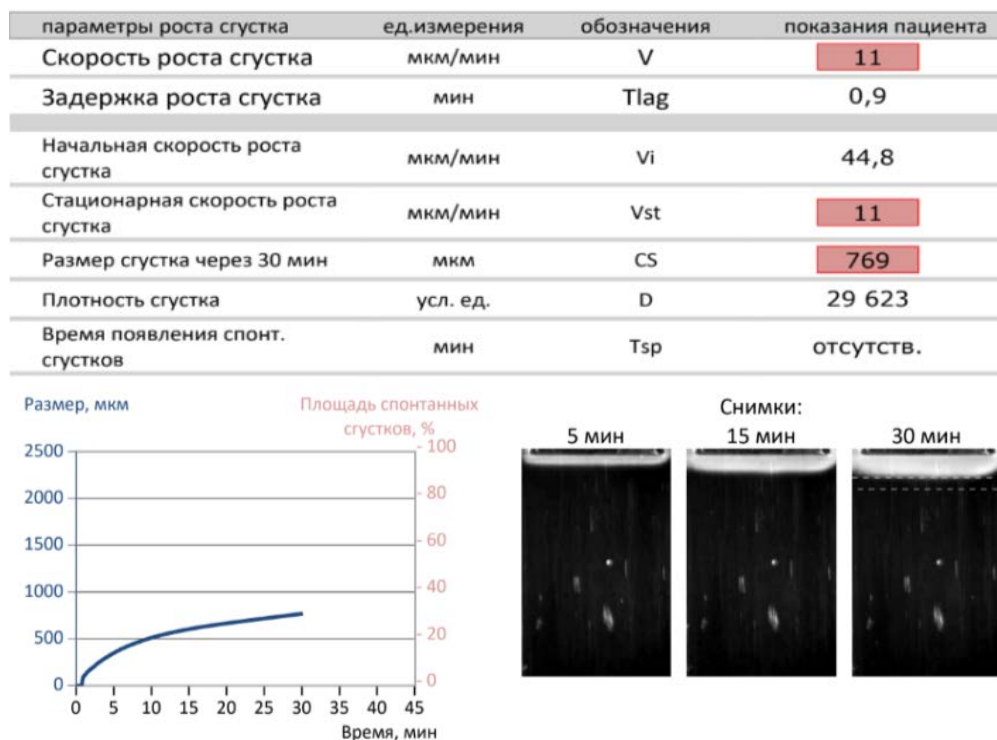


Рис. 2. Гипокоагуляция по данным тромбодинамики – снижение скорости роста сгустка V у пациентки Р. Скорость роста сгустка (V) 7–11 мкм/мин соответствует терапевтической дозе антикоагулянта

Fig. 2. Hypocoagulation according to thrombodynamics is a decrease in the growth rate of clot V in patient R. The growth rate of the clot (V) is 7–11 microns/min. corresponding to the therapeutic dose of the anticoagulant

выполнено оперативное родоразрешение в условиях регионарной анестезии. Суммарный объем кровопотери составил 1700 мл, объем инфузионно-трансфузионной терапии – 2600 мл, из них реинфузия аутоэритроцитов 500 мл с гематокритом 60% и сбалансированные кристаллоидные растворы – 2100 мл. Интраоперационно: лейкоциты $20,43 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 112 г/л, тромбоциты $204 \cdot 10^9/\text{л}$, фибриноген 3,53 г/л, ПВ 10,9 с, АЧТВ 24,4 с, ТВ 20,1 с, АТ 52,9%. Обращало на себя внимание увеличение времени свертывания (CT_{INTEM} 326 с) с коррекцией после добавления гепариназы CT_{HEPTM} 114 с (CT_{INTEM}/CT_{HEPTM} 2,85), что свидетельствовало о наличии в крови пациентки эндогенного антикоагулянта, чувствительного к гепариназе. Проведена гемоста-

тическая терапия (транексамовая кислота 1000 мг внутривенно). Через 5 часов по данным ТЭМ наблюдалась нормализация времени свертывания в INTEM (CT_{INTEM} 142 с), что свидетельствовало о физиологическом клиренсе ГАГ. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Клиническое наблюдение № 3. Пациентка П., 34 лет, поступила в Центр с диагнозом: «беременность 38 недель в результате ЭКО, осложненное течение беременности у повторнородящей с рубцом на матке после кесарева сечения и отягощенным гинекологическим и соматическим анамнезом». При поступлении: лейкоциты $9,96 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 127 г/л, тромбоциты $301 \cdot 10^9/\text{л}$, фибриноген 5,57 г/л, ПВ 10,7 с, АЧТВ 26,8 с, ТВ 17,2 с. По показаниям

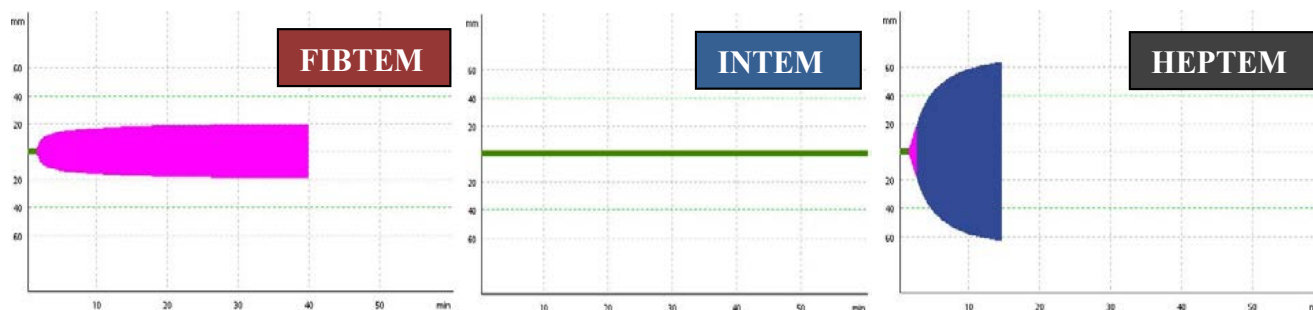


Рис. 3. Интраоперационное исследование состояния системы гемостаза пациентки Х. методом тромбоэластометрии: отсутствие коагуляции по внутреннему пути ($CT_{INTEM} > 3600$ с) с коррекцией свертывания ($CT_{HEPTEM} 187$ с) после добавления гепариназы

Fig. 3. Intraoperative examination of the hemostasis system of patient X. by thromboelastometry: absence of coagulation along the internal pathway ($CT_{INTEM} > 3600$ c) with correction of coagulation ($CT_{HEPTEM} 187$ c) after addition of heparinase

было выполнено оперативное родоразрешение в условиях регионарной анестезии. Общая кровопотеря составила 750 мл, реинфузия аутоэритроцитов 250 мл с гематокритом 60%. Через 24 часа после родоразрешения из половых путей одномоментно выделилось 500 мл (гравиметрическим методом) алой крови с рыхлыми сгустками. Проведена гемостатическая (транексамовая кислота 1000 мг внутривенно) и утеротоническая (инфузия окситоцин 10 МЕ в течение 2 часов) терапия. Лабораторно: лейкоциты $13,63 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 118 г/л, тромбоциты $277 \cdot 10^9$ /л, фибриноген 5,31 г/л, ПВ 10,3 с, АЧТВ 25,8 с, ТВ 15,3 с. По данным ТЭМ, признаки ГПС ($CT_{INTEM} 419$ с/ $CT_{HEPTEM} 166$ с = 2,52). На фоне проведенной терапии рецидива кровотечения не отмечалось, пациентка переведена в профильное отделение, выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение № 4. Пациентка Б., 36 лет, поступила Центр по каналу телемедицины с диагнозом: «беременность 33 недели, монохориальная диамниотическая двойня, умеренная преэклампсия». Лабораторно: лейкоциты $6,73 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 94 г/л, тромбоциты $88 \cdot 10^9$ /л, фибриноген 5,2 г/л, ПВ 11 с, АЧТВ 29,2 с, ТВ 20,5 с. Родоразрешена путем операции кесарево сечение в плановом порядке в условиях регионарной анестезии. Общая кровопотеря составила 1000 мл, реинфузия аутоэритроцитов 280 мл с гематокритом 60%. Лабораторно: лейкоциты $5,36 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 76 г/л, тромбоциты $77 \cdot 10^9$ /л, фибриноген 2,95 г/л, ПВ 11,4 с, АЧТВ 27,8 с, ТВ 19,9 с. По данным ТЭМ, признаки ГПС ($CT_{INTEM}/CT_{HEPTEM} = 1,51$). Проведена гемостатическая терапия (транексамовая кислота 2000 мг внутривенно). Послеродовый период пошел без осложнений.

Клиническое наблюдение № 5. Пациентка Р., 30 лет, поступила в Центр с диагнозом: «беременность 34 недели, тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, задержка роста плода». Лабораторно: гемоглобин 122 г/л, тромбоциты $52 \cdot 10^9$ /л, ЛДГ 441 Ед/л, желчные кислоты 13,0 мкмоль/л. Параметры коагулограммы в пределах РИ. В экстренном порядке пациентка была родоразрешена путем операции кесарево сечение в условиях общей комбинированной

анестезии с интубацией трахеи. Общая кровопотеря составила 750 мл, реинфузия аутоэритроцитов – 250 мл с гематокритом 50%. Интраоперационно введено 2000 мг транексамовой кислоты. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений назначена тромбопрофилактика (эноксапарин 40 мг п/к) через 12 часов после родоразрешения. На 1-е сутки после родоразрешения отмечался геморрагический синдром (пропитывание асептической повязки в области операционного шва) в связи с чем был отменен эноксапарин и взята кровь для исследований. Лабораторно: тромбоцитопения $37 \cdot 10^9$ /л, ЛДГ 602 Ед/л; гемоглобин 110 г/л, фибриноген 4,02 г/л, ПВ 9,5 с, МНО 0,83 АЧТВ 32,6 с, ТВ 25,2 с, АТ 77%. По данным ТЭМ снижение функциональной активности тромбоцитов PLTEM A5 18 мм ($PLTEM A_5 = A_{5\text{ EXT}} - A_{5\text{ FIBTEM}}$), признаки ГПС $CT_{INTEM}/CT_{HEPTEM} = 2,95$. Следует отметить, что INTEM не обладает чувствительностью к низкомолекулярным гепаринам (НМГ) [1]. Значение антиХа-активности (0,36 МЕ/мл) соответствовало профилактической дозе НМГ (0,2–0,4 МЕ/мл) через 8 часов от введения НМГ. Суммарный (анти-Ха и анти-II) антикоагуляционный эффект по данным тромбодинамики соответствовал лечебной дозе (рис. 2).

Проведена гемостатическая терапия (транексамовая кислота 2000 мг внутривенно) с положительным эффектом. Через сутки по данным ТЭМ нет признаков ГПС, антиХа-активность 0,07 МЕ/мл. На 6-е сутки после родов пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение № 6. Пациентка Х., 23 лет, была госпитализирована для оперативного лечения с диагнозом внутриутробная коррекция spina bifida плода. При поступлении лабораторные параметры в пределах РИ. Выполнена утеротомия, внутриутробная коррекция spina bifida плода в условиях сочетанной эпидуральной и общей комбинированной анестезии с ИВЛ. При ревизии брюшной полости визуализировалась диффузная кровоточивость прямых мышц живота, которые были прошиты отдельными швами. Общая кровопотеря составила 900 мл. Введено 2000 мг транексамовой кислоты. Проводили гемотрансфузию

(303 мл эритроцитарной взвеси). Интраоперационно был исключен дефицит факторов свертывания, но обнаружены лабораторные признаки ГПС $ST_{\text{INTEM}}/ST_{\text{HEPTEM}} > 19$ (рис. 3).

Через 4 часа после операции состояние пациентки соответствовало степени тяжести перенесенной операции. Лабораторно: лейкоциты $23,13 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 90 г/л, количество тромбоцитов $183 \cdot 10^9/\text{л}$, фибриноген 2,23 г/л, ПВ 14,4 с МНО 1,25, АЧТВ > 200 с, ТВ > 200 с. Гипокоагуляция была интерпретирована как эффект ГАГ, поскольку у пациентки отсутствовали признаки геморрагического синдрома, от гемостатической терапии было решено воздержаться. Состояние пациентки на протяжении 12 часов оставалось стабильным. На утро, по данным УЗИ, в брюшной полости определялась свободная жидкость, на передней брюшной стенке – подапонеуротическая гематома ($7 \times 2 \times 5$ см). Лабораторно: лейкоциты $13,95 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 69 г/л, количество тромбоцитов $183 \cdot 10^9/\text{л}$; фибриноген 2,18 г/л, ПВ 13,5 с МНО 1,17, АЧТВ 30,1 с, ТВ > 200 с. По данным ТЭМ – положительная динамика ГПС ($ST_{\text{INTEM}} 244$ с / $ST_{\text{HEPTEM}} 224$ с = 1,08). Принимая во внимание данные клинико-лабораторного обследования, была проведена релапаротомия. В брюшной полости обнаружено 900 мл жидкой крови без источника активного кровотечения.

Обсуждение

Поверхность всех типов клеток покрыта плотным слоем ГАГ [25]. Поэтому источниками эндогенных ГАГ может быть как гликокаликс эндотелиальных поверхностей, так и органоспецифические ГАГ печени, почек, сердца, легких и мозга, концентрация которых будет повышаться в крови при различных патологических состояниях [13, 21]. Во всех представленных клинических наблюдениях развитию ГПС предшествовала утеротомия. В 4 наблюдениях были дополнительные факторы, способствующие дисфункции и нарушению целостности эндотелия. В наблюдении № 1 у пациентки была ТМА – повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, которое характеризуется отеком эндотелиальных клеток, их отслойкой от базальной мембраны (эндотелиозом), некрозом и деструкцией. У двух пациенток (наблюдение № 4 и № 5) была преэклампсия, неотъемлемой частью патогенеза которой является ТМА с дисфункцией эндотелия, приводящая к вазоконстрикции, повышенной прокоагулянтной активности и провоспалительному ответу [6]. В наблюдении № 2 отслойка плаценты могла быть причиной повышения концентрации в крови пациентки дерматансульфата (DS), который является основным антикоагулянтным гликозаминогликаном плаценты [9]. Наибольший интерес представляет наблюдение № 6, поскольку после хирургического лечения открытой формы spina bifida плода у пациентки в раннем послеоперационном периоде развился геморрагический синдром.

Учитывая, что ГАГ являются основными компонентами внеклеточного матрикса центральной нервной системы (экспрессируются нейронами и глией), дополнительным источником эндогенных ГАГ могла быть ткань плода [15].

Антикоагулянтная функция ГАГ обусловлена ингибированием фактора Ха и избытка тромбина, посредством активации естественных антикоагулянтов (антитромбина, кофактора гепарина II (НСII) и ингибитора протеина С (PCI) [11, 22]. Гепарин и гепарансульфат (HS) связываются с антитромбином и НСII, ингибируя фактор Ха и тромбин, а дерматансульфат (DS) образует комплекс с НСII и ингибирует тромбин, но не ингибирует фактор Ха [21]. Референсным методом для выявления эндогенных ГАГ является высокоэффективная жидкостная хроматография, однако в клинической практике данный метод не доступен [22]. Интегральные тесты (ТЭГ, ТЭМ), а именно модификация с гепариной, продемонстрировали клиническую значимость для диагностики ГПС. *In vitro* гепариноподобные вещества увеличивают время образования сгустка, которое нивелируется путем добавления гепариназы. Энзиматическое расщепление гепариной-1 альфа-гликозидных связей в месте связывания с антитромбином ингибирует НФГ, НМГ и некоторые ГАГ [3]. М. Senzolo et al. (2009) выявил гепариноподобный эффект ГАГ методом нативной ТЭГ в комбинации с гепариной-1 у пациентов с острой печеночной недостаточностью и с циррозом, перенесших трансплантацию. В обеих группах отмечалось увеличение времени свертывания в ТЭГ, пролонгирование АЧТВ и ПВ [20]. М. Durila et al. (2016) у 12-летней девочки с мукормикозом обнаружил эндогенные гепарины, используя ТЭМ (NATEM) без активатора в комбинации с гепариной (NA-HEPTEM), при этом тесты с активаторами (EXTEM, INTEM) соответствовали РИ. Параметры коагулограммы и факторы свертывания, за исключением АЧТВ ratio, где отмечалось незначительное увеличение (1,39), были в норме [8]. С помощью комбинации активированной ТЭГ (каолин) и ТЭГ с гепариной был обнаружен ГПС у пациентки с послеродовым кровотечением, при этом АЧТВ ratio варьировало от 1,8 до 6,2, ТВ > 200 с [27]. В проспективном наблюдательном исследовании периоперационного ГПС у реципиентов печени была использована ТЭМ с активатором (эллаговая кислота) в комбинации с гепариной-1. Была выявлена слабая корреляция между АЧТВ и ST_{INTEM} ($r = 0,16$), но АЧТВ ratio и $ST_{\text{INTEM}}/ST_{\text{HEPTEM}}$ не коррелировали. Для оценки степени тяжести ГПС К. et al. предложили использовать соотношение $ST_{\text{INTEM}}/ST_{\text{HEPTEM}}$: легкая 1,25–1,49, умеренная 1,5–1,99, тяжелая $\geq 2,0$ [28]. Аналогично используется АЧТВ: $< 56,3$ с – нет ГПС, легкая степень – 56,3–67,4 с, умеренная – 67,5–89,9 с, тяжелая ≥ 90 с [7]. Однако соотношение АЧТВ ratio не выявило пациентов с тяжелым ГПС, что свидетельствует о недостаточной чувствительности данного соотношения [20]. Соотношение

$CT_{\text{INTEM}}/CT_{\text{HEPTEM}}$ лучше коррелирует с концентрацией гепарина по анти-Ха активности ($r = 0,72$), по сравнению с АЧТВ ($r = 0,36$) или АСТ ($r = 0,12$) [12]. Во всех представленных клинических наблюдениях ГПС был обнаружен при использовании комбинации тестов INTEM и HEPTEM. По нашим данным у 5 пациенток были лабораторные признаки ГПС тяжелой степени $CT_{\text{INTEM}}/CT_{\text{HEPTEM}}$: 6,8; 2,9; 2,5; 3,0; > 19, но только в одном случае кровотечение рецидивировало. Вероятно, ввиду особенностей системы гемостаза, а именно физиологической гиперкоагуляции [5], для данной категории пациентов необходимы собственные критерии степени тяжести ГПС. Нужно отметить, что в наблюдении № 1 было выполнено исследование без активатора свертывания (NATEM), которое не выявило влияния ГАГ на свертывание (гипокоагуляцию). Чувствительность клоттинговых тестов (АЧТВ, ПВ, ТВ) также оказалась низкой, лишь в наблюдении № 6 отмечалось увеличение времени свертывания. Ввиду гетерогенности структуры и проявляемой антикоагулянтной активности ГАГ параметры лабораторных тестов по-разному изменяются при повышении эндогенных гепаринов в крови пациентов.

Вероятным механизмом развития ГПС при беременности является избыточное ингибирование тромбина кофактором гепарина II (НСII) в результате активации последнего протеогликаном (HS, CS, DS) [16]. В третьем триместре физиологической беременности уровень НСП в крови у женщины составляет 140% от исходного, а концентрация активаторов (протеогликанов) НСП очень низкая. Повреждение синцитиотрофобластов, покрывающих поверхность плацентарных ворсинок, может вызвать повышение концентрации DS и спровоцировать антикоагулянтный эффект путем ингибирования IIa [9, 13]. Поэтому ГАГ не были обнаружены с помощью анти-Ха активности в клиническом наблюдении № 1. В наблюдении № 5 анти-Ха активность соответствовала профилактической дозе, а по данным тромбодинамики скорость роста сгустка (V), учитывающая суммарный (анти-Ха и анти-II) антикоагуляционный эффект соответствовала лечебной дозе антикоагулянта. Таким образом тесты, основанные на выявлении анти-Ха активности, в ряде случаев не могут объективно оценить степень антикоагуляционного эффекта вызванного эндогенными ГАГ [18].

Лабораторные критерии и клиническая значимость эндогенных ГАГ как причины развития ГПС с геморрагическим синдромом остаются актуальными вопросами. Лабораторные признаки ГПС не всегда ассоциированы геморрагическим синдромом (наблюдение № 1), поскольку результаты тромбоэластометрии имеют отрицательную прогностическую значимость [8]. Геморрагический синдром на фоне ГПС особенно часто наблюдается при поражении печени, поскольку снижена белоксинтетическая функция печени и способность элиминировать циркулирующие ГАГ [20]. У таких пациентов

кровотечения локализуются как правило в желудочно-кишечном тракте, время выведения ГАГ достигает 7 суток [23]. Кровотечения, не связанные с патологией печени, характеризуются диффузным типом кровоточивости [8], как в представленном наблюдении № 6, и физиологическим клиренсом ГАГ. По нашим данным, в течение 24 часов отмечалась положительная динамика лабораторных признаков ГПС во всех наблюдениях.

Открытым остается вопрос терапии геморрагического синдрома, ассоциированного с ГАГ [12]. Введение протамина купировало кровотечение у пациенток с коагулопатическим кровотечением на фоне массивного послеродового кровотечения [24, 27], как и при тяжелой коагулопатии на фоне гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанного с вирусом Эпштейна – Барра [30]. Однако в случае кровотечения у 10-летней пациентки с трансплантированной печенью инфузия протамина была неэффективной. Анализ показал, что выделенный HS имеет сходство с гепарином, но обладает низкой антитромбин-опосредованной антикоагулянтной активностью, на основании чего авторы предположили, что геморрагический синдром был опосредован дефектом функции тромбоцитов под влиянием HS [29]. Отсутствие терапевтического эффекта протамина у 8-месячного ребенка после трансплантации печени авторы объясняют слабым ингибирующим воздействием на ГАГ, поскольку они относятся к гепаринам с низкой молекулярной массой [20]. По некоторым данным, для купирования антикоагуляционного эффекта ГАГ может применяться свежзамороженная плазма или диализ, но у больного множественной миеломой эти меры не привели к остановке кровотечения [18]. ГАГ представляют собой семейство структурно сложных гетерополисахаридов с различной структурой и антикоагулянтной активностью, что является причиной отсутствия стандартного подхода к гемостатической терапии при ГПС [29]. В наблюдениях № 2–5 введение транексамовой кислоты купировало геморрагический синдром, однако в наблюдении № 6 кровотечение рецидивировало, поскольку антифибринолитическая терапия не обеспечила нормализацию генерации тромбина, сниженную под воздействием эндогенных ГАГ. Прецизионная медицина – лучший подход при послеродовом кровотечении. Использование стандартизованных алгоритмов на основании параметров ТЭГ/ТЭМ позволяет проводить обоснованную гемостатическую терапию, что приводит к снижению частоты осложнений [4]. В алгоритме, предложенном K. Görlinger et al. (2019), ГПС рассматривается как возможная причина кровотечения; с целью терапии предлагается введение 25–50 мг протамина [10].

Заключение

Клинически значимое повышение эндогенных ГАГ в крови – сложный многокомпонентный

процесс. У пациенток с высоким риском развития кровотечения, ассоциированного с ГПС, в частности с осложненным течением беременности, необходим мониторинг системы гемостаза в периоперационном периоде. Для повышения вероятности обна-

ружения ГПС следует использовать все доступные лабораторные методы, в частности тесты с гепариной. Использование стандартизованных алгоритмов на основании параметров ТЭГ/ТЭМ позволяет проводить обоснованную гемостатическую терапию.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have not conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

- Безнощенко О. С., Федорова Т. А., Стрельникова Е. В. и др. Характеристика параметров ротационной тромбоэластометрии в аспекте клинической значимости // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2024. – № 3. – С. 107–117. <https://doi.org/10.25555/THR.2024.3.1115>.
- Буланов А. Ю., Яцков К. В., Шулуток Е. М. и др. Эндогенный гепариноподобный синдром: анализ клинических наблюдений // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 51–54.
- Галстян Г. М., Полеводова О. А., Берковский А. Л. и др. Тромбоэластография: сравнение полибрена и гепариназы для инактивации гепарина // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 60, № 5. – С. 60–69. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201805160>.
- Диков А. В., Безнощенко О. С., Юсупова А. А. и др. Роль интегральных методов оценки системы гемостаза в диагностике и трансфузиологической тактике при послеродовом кровотечении. // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 4. – С. 16–23. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.90>.
- Роненсон А. М., Шифман Е. М., Куликов А. В. и др. Референсные показатели ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц: систематический обзор и метаанализ review and meta-analysis // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 3. – С. 28–40. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103128>.
- Игнатко И. В., Тимохина Е. В. Тромботическая микроангиопатия как проявление тяжелой преэклампсии // Акушерство и Гинекология. – 2018. – Т. 12, № 1–2. – С. 3644.
- Alzetani A., Vohra H. A., Patel R. L. Can we rely on arterial line sampling in performing activated plasma thromboplastin time after cardiac surgery? // Eur J Anaesthesiol. – 2004. – Vol. 21, № 5. – P. 384–388. <https://doi.org/10.1017/S026502150400506X>.
- Durila M., Pavlicek P., Hadacova I. et al. Endogenous heparinoids may cause bleeding in mucor infection and can be detected by nonactivated thromboelastometry and treated by recombinant activated factor VII: a case report // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, № 8. – P. e2933. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002933>.
- Giri T. K., Tollefsen D. M. Placental dermatan sulfate: isolation, anticoagulant activity, and association with heparin cofactor II // Blood. – 2006. – Vol. 107, № 7. – P. 2753–2758. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2005-09-3755>.
- Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D. et al. role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management // Korean J of Anesthesiol. – 2019. – Vol. 72, № 4. – P. 297–322. https://doi.org/10.4103/JOACP.JOACP_521_21.
- Huntington J. A. Mechanisms of glycosaminoglycan activation of the serpins in hemostasis // J Thromb Haemost. – 2003. – Vol. 1, № 7. – P. 1535–1549. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00305.x>.
- Ichikawa J., Kodaka M., Nishiyama K. et al. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery // Cardiothorac Vasc Anesth. – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 1003–1007. <https://doi.org/10.1053/JJVCA.2013.10.010>.
- Kantarcioglu B., Mehrotra S., Papineni C. et al. Endogenous glycosaminoglycans in various pathologic plasma samples as measured by a fluorescent

REFERENCES

- Beznoshchenko O. S., Fedorova T. A., Strelnikova E. V. et al. Characteristics of the parameters of rotational thromboelastometry in the aspect of clinical significance. *Thrombosis, hemostasis and rheology*, 2024, no. 3, pp. 107–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.25555/THR.2024.3.1115>.
- Bulanov A. Yu., Yatskov K. V., Shulutko E. M. et al. Endogenous heparin-like syndrome: clinical observations analysis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2012, no. 3, pp. 51–54. (In Russ.).
- Galstyan G. M., Polevodova O. A., Berkovskiy A. L. et al. Thromboelastography: a comparison of polybrene and heparinase for the inactivation of heparin. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2018, no. 5, pp. 60–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201805160>.
- Dikov A. V., Beznoshchenko O. S., Yusupova A. A. et al. The role of integral methods for assessing the hemostasis system in the diagnosis and transfusiological tactics in postpartum bleeding. *Obstetrics and Gynecology*, 2024, no. 4, pp. 16–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2024.90>.
- Ronenson A. M., Shifman E. M., Kulikov A. V. et al. Reference values of rotational thromboelastometry in pregnancy and parturition: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2021, no. 3, pp. 28–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103128>.
- Ignatko I. V., Timokhina E. V. Thrombotic microangiopathy as a manifestation of severe preeclampsia. *Russian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018, no. 1–2, pp. 36–44. (In Russ.).
- Alzetani A., Vohra H. A., Patel R. L. Can we rely on arterial line sampling in performing activated plasma thromboplastin time after cardiac surgery? *Eur J Anaesthesiol*, 2004, no. 5, pp. 384–388. <https://doi.org/10.1017/S026502150400506X>.
- Durila M., Pavlicek P., Hadacova I. et al. Endogenous heparinoids may cause bleeding in mucor infection and can be detected by nonactivated thromboelastometry and treated by recombinant activated factor VII: a case report. *Medicine (Baltimore)*, 2016, no. 8, pp. e2923. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002933>.
- Giri T. K., Tollefsen D. M. Placental dermatan sulfate: isolation, anticoagulant activity, and association with heparin cofactor II. *Blood*, 2006, no. 7, P. 2753–2758. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2005-09-3755>.
- Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D. et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*, 2019, no. 4, pp. 297–322. https://doi.org/10.4103/JOACP.JOACP_521_21.
- Huntington J. A. Mechanisms of glycosaminoglycan activation of the serpins in hemostasis. *J of Thrombosis and Haemostasis*, 2003, no. 7, pp. 1535–1549. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00305.x>.
- Ichikawa J., Kodaka M., Nishiyama K. et al. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2014, no. 4, pp. 1003–1007. <https://doi.org/10.1053/JJVCA.2013.10.010>.
- Kantarcioglu B., Mehrotra S., Papineni C. et al. Endogenous glycosaminoglycans in various pathologic plasma samples as measured by a fluo-

- quenching method // *Clin Appl Thromb.* – 2020. – Vol. 28. <https://doi.org/10.1177/10760296221144047>.
14. Patterson E. K., Cepinskas G., Fraser D. D. Endothelial glycocalyx degradation in critical illness and injury // *Front Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 898592. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.711003>.
15. Rowlands D., Sugahara K., Kwok J. Glycosaminoglycans and glycomimetics in the central nervous system // *Molecules.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 3527. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES20033527>.
16. Said J. M. The role of proteoglycans in contributing to placental thrombosis and fetal growth restriction // *Journal of Pregnancy.* – 2011. – P. 928381. <https://doi.org/10.1155/2011/928381>.
17. Schött U., Solomon C., Fries D. et al. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1186/S13049-016-0239-Y/TABLES/2>.
18. Senzolo M., Coppell J., Cholongitas E. et al. The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 227–236. <https://doi.org/10.1097/MBC.0B013E328010BD3D>.
19. Senzolo M., Cholongitas E., Thalheimer U. et al. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation // *Clin Liver Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 43–53. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2008.09.004>.
20. Senzolo M., Agarwal S., Zappoli P. et al. Heparin-like effect contributes to the coagulopathy in patients with acute liver failure undergoing liver transplantation // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 754–759. <https://doi.org/10.1111/J.1478-3231.2009.01977.X>.
21. Sobczak A. I. S., Pitt S. J., Stewart A. J. Glycosaminoglycan neutralization in coagulation control // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2018. – Vol. 38, № 6. – P. 1258. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311102>.
22. Song Y., Zhang F., Linhardt R. J. Glycosaminoglycans // *Adv Exp Med Biol.* – 2021. – Vol. 1325. – P. 103–116. https://doi.org/10.1007/978-3-030-70115-4_4.
23. Thalheimer U., Triantos C., Samonakis D. et al. Endogenous heparinoids in acute variceal bleeding // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, № 2. – P. 310. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.051474>.
24. Yan T., Fei H., Dong L., Changfu J. Case report: New clinical clue of hyper-endogenous heparinization provides an imperative guideline for Treatment of Postpartum Hemorrhage with DIC via TEG guides and protamine intervention // *preprint Research Square.* – 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-35288/v1>.
25. Varki A., Kornfeld S. Historical background and overview // *EU Gas Secur Archit.* – 2022. – P. 5–25. <https://doi.org/10.1101/GLYCOBIOLOGY.4E.1>.
26. Villalba N., Baby S., Yuan S. Y. The endothelial glycocalyx as a double-edged sword in microvascular homeostasis and pathogenesis // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 711003. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.711003>.
27. Wang S., Qi C., Liu Z. et al. Endogenous heparin-like substances may cause coagulopathy in a patient with severe postpartum hemorrhage // *Transfus Med Hemotherapy.* – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 337. <https://doi.org/10.1159/000504610>.
28. Yassen K. A., Refaat E. K., Helal S. M. et al. Detection and quantification of perioperative heparin-like effects by rotational thromboelastometry in living-donor liver transplant recipients: a prospective observational study // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2023. – Vol. 39, № 2. – P. 285–291. https://doi.org/10.4103/JOACP.JOACP_521_21.
29. Yu Y., Bruzdoski K., Kostousov V. et al. Structural characterization of a clinically described heparin-like substance in plasma causing bleeding // *Carbohydr Polym.* – 2020. – Vol. 244. – P. 116443. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116443>.
30. Zhang Q., Yan C., Xu L. et al. The treatment effect of protamine on severe coagulopathy in Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: case reports and literature review // *Indian J. Hematol.* – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 90–95. <https://doi.org/10.1007/S12288-020-01308-6>.
- rescent quenching method. *Clin Appl Thromb.*, 2020, vol. 28. <https://doi.org/10.1177/10760296221144047>.
14. Patterson E. K., Cepinskas G., Fraser D. D. Endothelial glycocalyx degradation in critical illness and injury. *Frontiers in Medicine*, 2022, pp. 898592. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.711003>.
15. Rowlands D., Sugahara K., Kwok J. Glycosaminoglycans and glycomimetics in the central nervous system. *Molecules*, 2015, no. 3, pp. 3527. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES20033527>.
16. Said J. M. The role of proteoglycans in contributing to placental thrombosis and fetal growth restriction. *J Pregnancy*, 2011, pp. 928381. <https://doi.org/10.1155/2011/928381>.
17. Schött U., Solomon C., Fries D. et al. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.*, 2016, no. 1, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1186/S13049-016-0239-Y/TABLES/2>.
18. Senzolo M., Coppell J., Cholongitas E. et al. The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, no. 3, pp. 227–236. <https://doi.org/10.1097/MBC.0B013E328010BD3D>.
19. Senzolo M., Cholongitas E., Thalheimer U. et al. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin Liver Dis.*, 2009, no. 1, pp. 43–53. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2008.09.004>.
20. Senzolo M., Agarwal S., Zappoli P. et al. Heparin-like effect contributes to the coagulopathy in patients with acute liver failure undergoing liver transplantation. *Liver Int*, 2009, no. 5, pp. 754–759. <https://doi.org/10.1111/J.1478-3231.2009.01977.X>.
21. Sobczak A. I. S., Pitt S. J., Stewart A. J. Glycosaminoglycan Neutralization in Coagulation Control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, no 6, P. 1258. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311102>.
22. Song Y., Zhang F., Linhardt R. J. Glycosaminoglycans. *Adv Exp Med Biol*, 2021, vol. 1325, pp. 103–116. https://doi.org/10.1007/978-3-030-70115-4_4.
23. Thalheimer U., Triantos C., Samonakis D. Endogenous heparinoids in acute variceal bleeding. *Gut*, 2005, no. 2, pp. 310. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.051474>.
24. Yan T., Fei H., Dong L., Changfu J. Case report: New clinical clue of hyper-endogenous heparinization provides an imperative guideline for Treatment of Postpartum Hemorrhage with DIC via TEG guides and protamine intervention. *Preprint Research Square*, 2020, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-35288/v1>.
25. Varki A., Kornfeld S. Historical Background and Overview. *EU Gas Secur Archit*, 2022, pp. 5–25. <https://doi.org/10.1101/GLYCOBIOLOGY.4E.1>.
26. Villalba N., Baby S., Yuan S. Y. The Endothelial Glycocalyx as a Double-Edged Sword in Microvascular Homeostasis and Pathogenesis. *Front Cell Dev Biol*, 2021, vol. 9, pp. 711003. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.711003>.
27. Wang S., Qi C., Liu Z. et al. Endogenous heparin-like substances may cause coagulopathy in a patient with severe postpartum hemorrhage. *Transfus Med Hemotherapy*, 2020, no 4, P. 337. <https://doi.org/10.1159/000504610>.
28. Yassen K. A., Refaat E. K., Helal S. M. Detection and quantification of perioperative heparin-like effects by rotational thromboelastometry in living-donor liver transplant recipients: A prospective observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2023, no. 2, pp. 285–291. https://doi.org/10.4103/JOACP.JOACP_521_21.
29. Yu Y., Bruzdoski K., Kostousov V. et al. Structural characterization of a clinically described heparin-like substance in plasma causing bleeding. *Carbohydr Polym*, 2020, , vol. 244, pp. 116443. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116443>.
30. Zhang Q., Yan C., Xu L. et al. The treatment effect of protamine on severe coagulopathy in Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: case reports and literature review. *Indian J Hematol*, 2020, vol. 37, no. 1, pp. 90–95. <https://doi.org/10.1007/S12288-020-01308-6>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. акад. Опарина, д. 4

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, 4, Academician Oparin str., Moscow, 177997, Russia

Безнощенко Ольга Сергеевна

канд. мед. наук, научный сотрудник института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, врач клинической лабораторной диагностики отделения анестезиологии-реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В. И. Кулакова.
E-mail: o_beznoshchenko@oparina4.ru,
ORCID: 0000-0003-4645-8976

Острик Кирилл Анатольевич

врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В. И. Кулакова.
E-mail: k_ostrik@oparina4.ru, ORCID: 0009-0005-6064-665C

Парфенова Ольга Анатольевна

врач-гематолог отделения анестезиологии-реанимации? Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В. И. Кулакова.
E-mail: o_parfenova@oparina4.ru,
ORCID: 0000-0003-4492-0426

Силаев Борислав Владимирович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, зав. отделением анестезиологии-реанимации, директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В. И. Кулакова.
E-mail: b_silaev@oparina4.ru, ORCID: 0000-0002-9698-3915

Beznoshchenko Olga S.

Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow of the Institute of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of the Department Anesthesiology and Intensive Care, Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.
E-mail: o_beznoshchenko@oparina4.ru,
ORCID: 0000-0003-4645-8976

Ostrik Kirill A.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.
E-mail: k_ostrik@oparina4.ru, ORCID: 0009-0005-6064-665C

Parfenova Olga A.

Hematologist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.
E-mail: o_parfenova@oparina4.ru,
ORCID: 0000-0003-4492-0426

Silaev Borislav V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Director of the Institute of Anesthesiology and Intensive Care and Transfusiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: b_silaev@oparina4.ru, ORCID: 0000-0002-9698-3915



Эпидуральная анальгезия в колоректальной хирургии – пережиток прошлого? (обзор литературы)

А. И. КОЗЛОВ¹, А. А. КУЗНЕЦОВА¹, А. Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2*}, К. В. ДУБРОВИН^{1,2}, В. А. СВЕТЛОВ²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация.

² Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 17.11.2024 г.; дата рецензирования 15.01.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Регионарная анестезия – важная составляющая адекватной анальгезии в колоректальной хирургии. В настоящий момент «золотым стандартом» регионарной анестезии в колоректальной хирургии считается эпидуральная анальгезия (ЭА). Однако она имеет ряд противопоказаний и осложнений, ограничивающих ее применение в анестезиологической практике. В статье представлены возможные альтернативы ЭА, которые можно было бы применять в составе мультимодальной анальгезии в колоректальной хирургии. Ключевая роль отводится фасциально-футлярным блокам: ТАР-блоку и QL-блоку.

Цель – проанализировать литературу, посвященную использованию эпидуральной анестезии, ТАР-блока, QL-блока в колоректальной хирургии.

Материалы и методы. Поиск литературы осуществлялся по базам данных PubMed, MEDLINE, Google Scholar, eLibrary за период 2008–2024 гг. Ключевыми словами для поиска были: Regional anesthesia, colorectal surgery, epidural anesthesia, TAP-block, QL-block, регионарная анестезия, колоректальная хирургия, эпидуральная анестезия, ТАР-блок, QL-блок.

Результаты. Проанализировано 44 статьи, опубликованных за период с 2008 г. по 2024 г. Преобладающее число статей (39) представлено иностранными авторами, что говорит о низкой степени изученности проблемы среди отечественных исследователей.

Выводы. «Золотым стандартом» регионарной анестезии в колоректальной хирургии остается ЭА. Рекомендовать ТАР-блок и QL-блок в качестве равноценной замены ЭА нецелесообразно. Необходимо проведение новых, более масштабных исследований, отражающих эффективность фасциально-футлярных блокад в колоректальной хирургии.

Ключевые слова: регионарная анестезия, колоректальная хирургия, эпидуральная анальгезия, ТАР-блок, QL-блок

Для цитирования: Козлов А. И., Кузнецова А. А., Зайцев А. Ю., Дубровин К. В., Светлов В. А. Эпидуральная анальгезия в колоректальной хирургии – пережиток прошлого? (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 117–126. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-117-126>.

Is epidural analgesia in colorectal surgery a relic of the past? (narrative review)

ALEXEI I. KOZLOV¹, ALEXANDRA A. KUZNETSOVA¹, ANDREY YU. ZAITSEV^{1,2*}, KIRILL V. DUBROVIN^{1,2}, VSEVOLOD A. SVETLOV²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Received 17.11.2024; review date 15.01.2025

ABSTRACT

Introduction. Regional anesthesia is an important component of adequate analgesia in colorectal surgery. Currently, epidural analgesia (EA) is considered the «gold standard» of regional anesthesia in colorectal surgery. EA has a number of contraindications and complications that limit its use in anesthesiological practice. The article presents possible alternatives to EA that could be used as part of multimodal analgesia in colorectal surgery. The key role is assigned to fascial-sheath blocks: TAP block and QL block.

The **objective** was to analyze the literature on the use of epidural anesthesia, TAP block, and QL block in colorectal surgery.

Materials and methods. The literature was searched using PubMed, MEDLINE, Google Scholar, and eLibrary databases for the period 2008–2024. The keywords for the search were: Regional anesthesia, colorectal surgery, epidural anesthesia, TAP-block, QL-block, regional anesthesia, colorectal surgery, epidural anesthesia, TAP block, QL block.

Results. 44 articles published from 2008 to 2024 were analyzed. The predominant number of articles (39) are presented by foreign sources, which indicates a low degree of study of the problem among domestic researchers.

Conclusions. EA is traditionally considered the «gold standard» of regional anesthesia in colorectal surgery. It is impractical to recommend the TAP block and the QL block as an equivalent replacement for EA. It is necessary to conduct new, larger-scale studies reflecting the effectiveness of fascial-sheath blocks in colorectal surgery.

Keywords: regional anesthesia, colorectal surgery, epidural anesthesia, TAP block, QL block

For citation: Kozlov A. I., Kuznetsova A. A., Zaitsev A. Y., Dubrovin K. V., Svetlov V. A. Is epidural analgesia in colorectal surgery a relic of the past? (narrative review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 2, P. 117–126. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-117-126>.

* Для корреспонденции:
Андрей Юрьевич Зайцев
E-mail: rabotaz1@yandex.ru

* Correspondence:
Andrey Yu. Zaitsev
E-mail: rabotaz1@yandex.ru

Введение

В колоректальной хирургии наряду с общей анестезией для адекватного обезболивания пациентов активно применяется регионарная анестезия, которая не вызывает характерные для опиоидных анальгетиков побочные эффекты, а также предотвращает развитие хронического болевого синдрома за счет подавления афферентации болевого импульса на периферии [3]. Поэтому регионарная анестезия должна быть неотъемлемой частью мультимодальной анальгезии. Наиболее применяемым методом регионарной анестезии в колоректальной хирургии на сегодняшний день является эпидуральная (ЭА), и ее традиционно считают «золотым стандартом» в колоректальной хирургии. Однако ЭА также имеет ряд хорошо известных противопоказаний и осложнений, что несколько ограничивает ее применение в анестезиологической практике [2].

В качестве альтернативы ЭА используются такие методы регионарной анестезии, как ТАР-блок и QL-блок. ТАР-блок впервые применил и описал A. N. Rafi в 2001 г. [21], а QL-блок – R. Blanco в 2007 г. [3]. ТАР-блок и QL-блок выполняются под УЗИ-контролем и потому позиционируются как более безопасные методы регионарной блокады. В ходе проведения ряда исследований было подтверждено, что и ТАР-блок, и QL-блок обеспечивают должный анальгетический эффект в зоне передней брюшной стенки подобно ЭА. В то же время такие фасциально-футлярные блокады обладают существенно меньшим симпатолитическим эффектом и связанным с ним более редкими случаями артериальной гипотензии, а иногда и брадикардии.

Таким образом, ТАР-блок и QL-блок могут являться реальной альтернативой ЭА и их можно было бы рекомендовать в качестве составной части мультимодальной анальгезии в колоректальной хирургии.

Цель исследования – проанализировать литературу, посвященную использованию эпидуральной анестезии, ТАР-блока, QL-блока в колоректальной хирургии.

Материалы и методы

Поиск литературы осуществлялся по базам данных PubMed, MEDLINE, Google Scholar, eLibrary за период 2008–2024 гг. Ключевыми словами для поиска были: Regional anaesthesia, epidural analgesia, TAP-block, QL-block, colorectal surgery, регионарная анестезия, эпидуральная анальгезия, ТАР-блок, QL-блок, колоректальная хирургия. Критерии включения: комментарии к статьям, оригинальные, обзорные статьи, клинические случаи, рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры, посвященные методам регионарной анестезии в колоректальной хирургии. Критерии исключения: авторефераты диссертационных работ.

Результаты

Проанализировано 44 статьи, опубликованных с 2008 г. по 2024 г. Преобладающее число статей (39) представлено иностранными авторами, что говорит о низкой степени изученности проблемы среди отечественных исследователей.

Эпидуральная анальгезия при колоректальных оперативных вмешательствах. Первая нейроаксиальная блокада была выполнена неврологом J. L. Corning (1855–1923) через 8 месяцев после демонстрации в Гейдельберге К. Koller местно-анестезирующих свойств кокаина. Как новый метод регионарной анестезии ЭА независимо друг от друга выполнили J.-A. Sicard (1872–1929) и F. Cathelin (1873–1929) в 1901 г. Развитию и внедрению ЭА в клиническую практику способствовали F. Pagés Miravé, A. M. Dogliotti (1897–1966), A. Gutiérrez, E. B. Aburel (1899–1975), R. A. Hingson. В СССР впервые в послеоперационном периоде у онкологических пациентов, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости, непрерывную ЭА применил С. А. Маурин в 1966 г. [4].

В колоректальной хирургии ЭА, проводимая на уровнях Th7–Th10, продолжительное время считалась «золотым стандартом» [5]. Ее стали широко применять со второй половины XX века в составе мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших открытое оперативное вмешательство на толстой кишке.

В 2014 г. J. P. Kamiński et al. в своем исследовании показали, что торакальная ЭА положительно сказывается на разрешении кишечной непроходимости в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших как открытую, так и лапароскопическую колоректальную операцию, в отличие от использования опиоидных анальгетиков [25]. Также в 2014 г. D. M. Röpping и др. в систематическом обзоре отметили уменьшение смертности, а также количества осложнений по сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной системам в послеоперационном периоде при использовании общей анестезии в сочетании с ЭА в сравнении с применением опиоидных анальгетиков [37].

В 2015 г. W.-K. Chen et al. сообщили о том, что ЭА в сочетании с общей анестезией играет большую роль в более быстром восстановлении пациентов, перенесших оперативное вмешательство на толстой кишке, за счет смягчения негативного воздействия стресса, вызванного хирургическим вмешательством, на иммунную систему организма, а также ускорения процесса восстановления функции кишечника [11]. Уменьшение стресс-реакции в ответ на хирургическое вмешательство при катетеризации эпидурального пространства также отметили J. Wang et al. в 2019 г. [43].

В 2021 г. W. Falk et al. в своем исследовании ссылались на то, что ЭА обеспечивает более значимый анальгетический эффект при открытых оперативных вмешательствах на органах брюшной полости в сравнении с опиоидными анальгетиками, а также

не оказывает негативного влияния на иммунную систему. Однако на основании проведенного ими ретроспективного когортного исследования они пришли к выводу, что ЭА не влияет на риски возникновения послеоперационных осложнений у пациентов и их смертность после операции по поводу колоректального рака [15]. Аналогичный вывод об отсутствии связи между периоперационной ЭА и послеоперационными осложнениями у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу колоректального рака, несколько ранее сделали Y.-H. Tai et al. (2018) [38], а также R. P. Hasselager et al. (2022) [20].

В то же время в 2022 г. Н. С. Смолин и К. Н. Храпов в своем обзоре заметили, что торакальная ЭА ассоциирована со снижением риска сердечно-сосудистых, тромбоэмболических и респираторных осложнений при открытых абдоминальных хирургических вмешательствах [5].

С развитием лапароскопической хирургии как менее травматичного метода оперативного вмешательства ЭА несколько утратила свою былую значимость. Одной из возможных причин учащения случаев отказа от ЭА в колоректальной хирургии послужило внедрение в клиническую практику других, более безопасных методов регионарной анестезии.

В когортном исследовании M. Kaufmann и et al. (2014), оценивая эффективность двухстороннего ТАР-блока и торакальной ЭА у пациентов с лапароскопической резекцией кишечника, пришли к выводу, что двухэтапное применение лапароскопического ТАР-блока может снизить совокупную послеоперационную потребность в опиоидных анальгетиках в течение первых трех послеоперационных дней по сравнению с торакальной ЭА [26]. Также в 2014 г. M. J. Hughes et al. в систематическом обзоре, дополненном метаанализом, сделали вывод, что ЭА, несмотря на эффективный анальгетический эффект, не обеспечивает более ускоренного восстановления пациентов в послеоперационном периоде и не сокращает время пребывания в стационаре [22].

В 2016 г. G. Niraj et al. в своем исследовании установили, что ТАР-блок не уступал ЭА в обеспечении анальгезии после лапароскопического колоректального оперативного вмешательства [35]. G. Borzellino et al. (2016) провели обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, посвященных роли ЭА в программе ускоренного послеоперационного восстановления (ERAS) после лапароскопической колоректальной хирургии, и пришли к выводу, что данный метод регионарной анестезии не дает каких-либо клинически значимых преимуществ пациентам данной группы [9].

В своем исследовании A. Elsharydah et al. (2017) акцентировали внимание на том, что ЭА может поддерживать восстановление двигательной функции у пациентов в послеоперационном периоде, в то время как наличие двигательной активности служит основным фактором ускорения выздоровления. Кроме того, не было зафиксировано влияния ЭА на умень-

шение риска возникновения сердечно-легочных послеоперационных осложнений у пациентов, которым провели открытую колоректальную операцию [14].

Также особое внимание стоит обратить на то, что при выполнении ЭА возможно возникновение ряда осложнений, что ограничивает применения данного метода регионарной анестезии. К основным осложнениям относят вероятность моторного блока с вовлечением нижних конечностей и нарушением мочевыделительной функции в течение нескольких часов, гипотензию, нарушение функции ЦНС [18], системную токсичность местного анестетика. Кроме того, возможно возникновение осложнений в ходе самой манипуляции: пункция твердой мозговой оболочки, эпидуральная гематома, абсцесс [7]. M. Ashouri (2021) et al. описали клинический случай, когда непрерывная ЭА осложнилась эпидуральной гематомой и нижней параплегией [7].

Однако единого мнения о целесообразности замены ЭА новыми методами регионарной анестезии все еще нет. В 2019 г. В. А. Алиев et al. пришли к выводу, что ЭА как часть безопиоидной мультимодальной анальгезии у пациентов, перенесших лапароскопическое вмешательство по поводу колоректального рака, сыграла одну из главных ролей в достижении необходимого анальгетического эффекта, нивелировании побочных эффектов опиоидных анальгетиков, снижении частоты основных послеоперационных побочных эффектов (тошнота, рвота, парез кишечника) [1].

Н. С. Смолин и К. Н. Храпов (2022) также отметили, что одним из значимых положительных эффектов катетеризации эпидурального пространства при лапароскопических абдоминальных операциях является нивелирование побочных эффектов карбоксиперитонеума (увеличение общего периферического сосудистого сопротивления, постнагрузки на сердце, снижение сердечного выброса) за счет симпатической блокады, что в особенности ценно у пожилых пациентов с выраженной сопутствующей патологией [5].

Также Y. Liu et al. (2023) провели исследование, где сравнили эффективность торакальной ЭА и ТАР-блока в послеоперационном периоде у пациентов, которым провели лапароскопическую колоректальную операцию [32]. Они пришли к выводу, что торакальная ЭА за счет активации воспалительной реакции может снизить дозу местного анестетика, используемого в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу колоректального рака, а также уменьшить стресс-реакцию организма в ответ на проводимые хирургические манипуляции. Авторы добавили, что эффективность применения ЭА в послеоперационном периоде у данной группы пациентов была выше, чем у ТАР-блока [32].

Таким образом, заявления некоторых авторов об отсутствии эффективности ЭА в лапароскопической хирургии являются спорными. ЭА является одним из методов регионарной анестезии с богатой историей применения в клинической практике. Однако

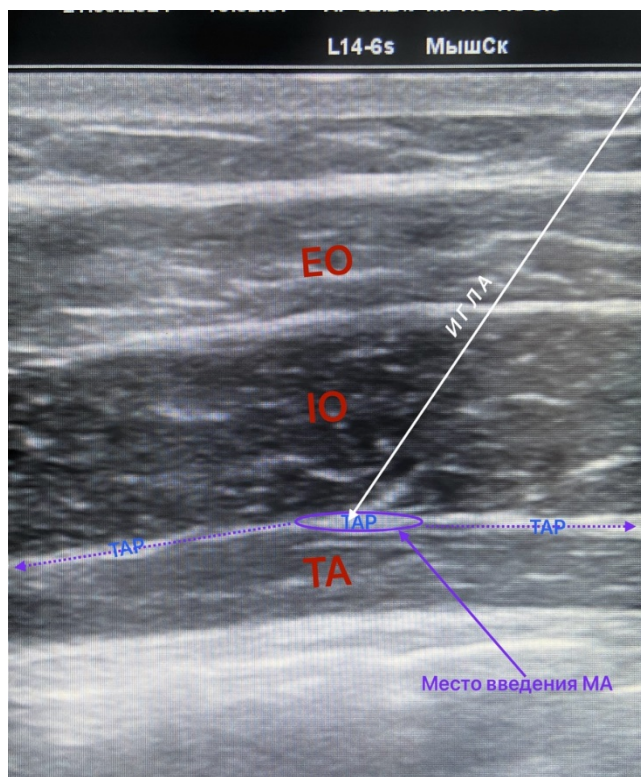


Рис. 1. Блокада поперечного пространства живота (TAP-блок). Красным цветом обозначены мышечные структуры: EO – наружная косая мышца живота, IO – внутренняя косая мышца живота, TAP – поперечное пространство живота, TA – поперечная мышца живота, МА – местный анестетик. Пунктирными линиями обозначен путь распространения местного анестетика. Местный анестетик вводится в пространство между внутренней косой мышцей живота и поперечной мышцей живота (снимок автора)

Fig. 1. The transabdominal plane blockade (TAP-block). Muscle structures are indicated in red: EO – external oblique abdominal muscle, IO – internal oblique abdominal muscle, TAP – transverse abdominal muscle, TA – transverse abdominal muscle, MA – local anesthetic. The dotted lines indicate the path of local anesthesia. A local anesthetic is injected into the space between the internal oblique abdominal muscle and the transverse abdominal muscle (author's picture)

в связи с развитием лапароскопической хирургии, отличающейся меньшей травматичностью, а также возникновением новых более безопасных методов эффективной анальгезии в послеоперационном периоде, целесообразность применения у данной группы пациентов преимущественно ЭА является спорной. Нельзя отрицать эффективность данного метода регионарной анестезии, и для того, чтобы ответить на вопрос, продолжает ли ЭА оставаться «золотым стандартом» в колоректальной хирургии, необходимо проведение новых исследований, доказывающих эффективность других методов регионарной анестезии.

Transversus Abdominis Plane Block (TAP-блок) в колоректальной хирургии. TAP-блок – это метод регионарной анестезии, обеспечивающий блокаду соматических нервов в области передней брюшной стенки. Местный анестетик вводят в поперечное

пространство живота (transversus abdominis plane) между внутренней косой и поперечной мышцами живота. При TAP-блоке введение местного анестетика позволяет блокировать передние ветви грудных нервов (Th7-Th12 и L1), которые иннервируют кожу передней и латеральной брюшной стенки, мышцы и париетальную брюшину [3] (рис. 1).

В 2001 г. данный метод регионарной анестезии был впервые применен А. N. Rafi, который использовал в качестве ориентира поясничный треугольник Пти [40]. Термин «TAP-блок» был введен O'Donnell в 2006 г. [40]. В 2007 г. TAP-блок под контролем ультразвука описали Р. Hebbard et al. [40], что позволило применять описываемый метод регионарной анестезии у тучных больных. Кроме того, авторам удалось выбрать место пункции по средней подмышечной линии вместо поясничного треугольника Пти, что поспособствовало облегчению визуализации брюшной стенки [40].

TAP-блок широко изучен при открытых [30] и лапароскопических колоректальных вмешательствах [27]. G. Niraj et al. (2014) описали новую технику непрерывного комбинированного TAP-блока (двусторонний подреберный (1 тип) и двусторонний задний (3 тип) – четырехквadrантный TAP-блок) в составе послеоперационной анальгезии в течение 48 часов [35]. Также TAP-блок как часть мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде у пациентов с раком толстой кишки в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании применили R. Tikuisis et al. (2016) [39].

В колоректальной хирургии наиболее распространен билатеральный TAP-блок, так как обычно он обеспечивает анальгезию дерматомов T10-T12 с меньшим эффектом в дерматоме T9 и L1 [21].

TAP-блок может позиционироваться в качестве дополнительного компонента мультимодальной анальгезии при колоректальных операциях. Эффективность его признают многие авторы проанализированных нами исследований. В 2017 г. А. J. Kim et al. показали, что в большинстве случаев TAP-блок уменьшил использование послеоперационных опиоидных анальгетиков по сравнению с плацебо [28]. В 2020 г. в систематическом обзоре, дополненном метаанализом, R. Peltrini et al. также сделали вывод, что TAP-блок в колоректальной хирургии не только обеспечивает эффективную анальгезию, но и значительно снижает потребление опиоидных анальгетиков в первые 24 часа с момента окончания операции [36].

Однако TAP-блок как метод регионарной анестезии также имеет свои ограничения и осложнения. К осложнениям TAP-блока относят: токсическое действие местных анестетиков, аллергические реакции на местные анестетики, транзиторную блокаду бедренного нерва. Некоторые авторы обзораемых нами исследований также упомянули о таких побочных эффектах, как судороги, желудочковые аритмии [41].

Стоит также учитывать возможные осложнения по причине неправильной техники выполнения ТАР-блока: пункция внутренних органов [17] и сосудов, перитонеальное введение препаратов (у 2% пациентов) [23], внутримышечное введение препаратов. Кончик иглы может случайно пересечь поперечную мышцу живота (и брюшину), что приведет к разрыву брюшины [41]. Кроме того, инъекция местного анестетика в поперечное пространство живота может привести к моторной блокаде груднопоясничных нервов. В свою очередь, это может вызвать парез мышц живота, о чем будет свидетельствовать выпуклость брюшной стенки при кашле или натуживании [18]. Вероятность неудачной ТАР-блокады выше, чем неудачной эпидуральной анестезии. Это объясняется количеством устанавливаемых катетеров на передней брюшной стенке и большей вероятности их смещения ввиду двигательной активности пациента, что требует особо пристального наблюдения [18]. Отмечено, что большинство побочных эффектов проходят самостоятельно вскоре после прекращения ТАР-блока, а ввиду того, что манипуляция осуществляется под контролем ультразвука, возникновение многих из вышеперечисленных осложнений можно свести к минимуму [41].

Также существует мнение, что ТАР-блок, как метод регионарной анестезии, нецелесообразно применять конкретно в колоректальной хирургии ввиду особенности болевого синдрома: боль может быть преимущественно висцеральной или нейропатической, а не соматической [21]. Один из существенных недостатков ТАР-блока – отсутствие воздействия на висцеральную боль, вызванную манипуляциями с кишечником, а также интраоперационное повреждение нервов, иннервирующих висцеральные структуры [21].

В 2020 г. К. Y. Hong et al. исследовали эффективность ТАР-блока при острой послеоперационной боли у пациентов, перенесших лапароскопическую операцию по поводу колоректального рака [21]. Оказалось, что ТАР-блок не привел к снижению показателей послеоперационной боли, а также не сократил объем потребления опиоидных анальгетиков, что авторы объясняют особенностями висцеральной боли в колоректальной хирургии. Такая боль может быть вызвана механическим растяжением, ишемией кишечника, а не повреждением кожного покрова от разреза [21]. М. Á. Gómez-Ríos et al. (2014) подвергли сомнению отсутствие влияния заднего ТАР-блока на висцеральную боль, аргументируя это распространением местного анестетика паравертебрально (и в некоторой степени эпидурально) [19]. Однако в колоректальной хирургии данный вид ТАР-блока не распространен, потому невозможно однозначно подкрепить или опровергнуть данное утверждение.

Таким образом, убедительной доказательной базы в пользу однозначной эффективности ТАР-блока как метода регионарной анестезии в составе мультимодальной анальгезии в колоректальной хирургии

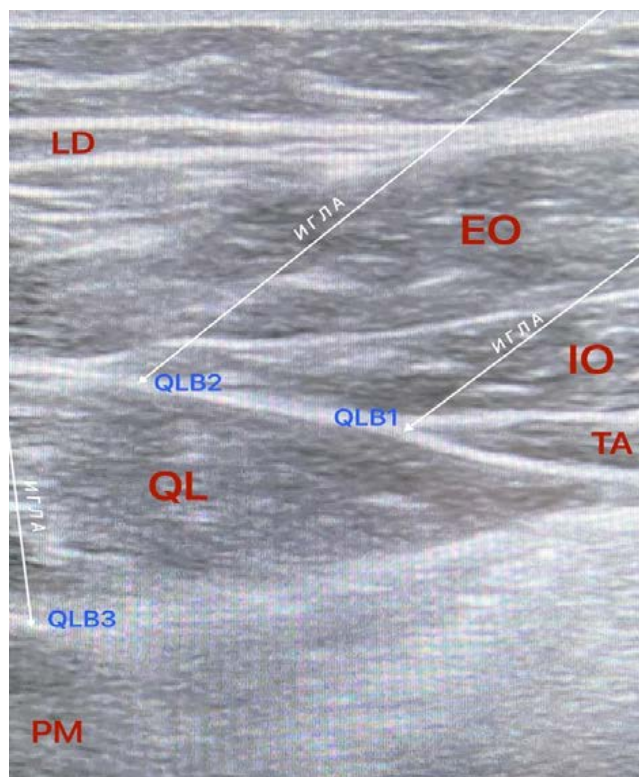


Рис. 2. Блокада квадратной мышцы поясницы (QL-блок). Красным цветом обозначены мышечные структуры: LD – широчайшая мышца спины, EO – наружная косая мышца живота, IO – внутренняя косая мышца живота, TA – поперечная мышца живота, QL – квадратная мышца поясницы, PM – большая мышца поясницы. Тип 1 (QLB1), местный анестетик вводят латеральнее квадратной мышцы поясницы в апоневроз поперечной мышцы живота. Тип 2 (QLB2), местный анестетик вводят в пространство между квадратной мышцей поясницы и внутренним листком пояснично-грудной фасции. Тип 3 (QLB3), местный анестетик вводят в пространство между квадратной мышцей поясницы и большой поясничной мышцей (снимок автора)
Fig. 2. Quadratus lumborum block (QL-block). Muscle structures are indicated in red: LD – latissimus dorsi muscle, EO – external oblique muscle, IO – internal oblique muscle, TA – transversus abdominal muscle, QL – quadratus lumborum muscle, PM – psoas major muscle. Type 1 (QLB1), local anesthetic is injected lateral to the quadratus lumborum muscle into the aponeurosis of the transversus abdominal muscle. Type 2 (QLB2), local anesthetic is injected into the space between the quadratus lumborum muscle and the inner layer of the thoracolumbar fascia. Type 3 (QLB3), local anesthetic is injected into the space between the quadratus lumborum muscle and the psoas major muscle (author's picture)

все еще нет. Данный метод регионарной анестезии требует дальнейшего изучения и проведения новых исследований. На сегодняшний день невозможно однозначно рекомендовать ТАР-блок вместо ЭА как часть мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде в колоректальной хирургии.

Блокада квадратной мышцы поясницы, QL-блок (*Quadratus lumborum block*) в колоректальной хирургии. QL-блок является одним из относительно новых методов фасциально-футлярных блокад, используемых в составе мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде у паци-

ентов, перенесших оперативное вмешательство как на передней, так и на задней брюшной стенке (рис. 2). Впервые QL-блок под ультразвуковым контролем путем введения местного анестетика рядом с переднелатеральной частью квадратной мышцы поясницы описали R. Blanco et al. (2007) [3], сравнив данный метод регионарной анестезии с задним типом ТАР-блока. В исследовании J. Carpey et al. (2011) было отмечено, что QL-блок подобно ТАР-блоку обеспечивает распространение местного анестетика в паравerteбральное пространство [10]. Однако данное утверждение несколько позже опровергли A. Kumar et al. (2017) [29]. Кроме того, данные методы регионарной анестезии существенно различаются как техникой выполнения, так и зоной анальгезии [2]. В своем исследовании О.А. Makharin et al. (2019) выдвинули предположение, что висцеральный компонент анальгезии является результатом распространения анестетика на чревный ганглий или на симпатические стволы спланхнических нервов, как в случае с паравerteбральными блоками [3].

В 2013 г. R. Blanco et al. описали QL-блок более детально и дали данному методу регионарной анестезии соответствующее название [8]. В том же году J. Borglum et al. предложили использовать в качестве ориентира для вкола иглы так называемый «знак трилистника», образованный мышцей, выпрямляющей позвоночник, большой поясничной мышцей и квадратной мышцей поясницы [3].

В ряде исследований отражен опыт применения QL-блока в качестве компонента мультимодальной анальгезии при оперативных вмешательствах на передней брюшной стенке [5, 8, 16, 25, 42]. В 2013 г. M. Visoiu и N. Yakovleva опубликовали случай применения непрерывного QL-блока посредством односторонней катетеризации одноименной мышцы у несовершеннолетнего пациента, перенесшего оперативное вмешательство на толстой кишке [42]. В 2015 г. V. R. Kadam применил непрерывный двусторонний латеральный тип QL-блока у пациента после срединной лапаротомии, отметив низкую выраженность болевого синдрома в первые 48 часов после операции при минимальном потреблении опиоидных анальгетиков без каких-либо осложнений [24].

В 2015 г. R. Blanco et al. в своем исследовании показали, что QL-блок охватывает более широкую топографическую зону, чем ТАР-блок, и обеспечивает более длительный анальгетический эффект [8]. В этом же году к аналогичному заключению в своем исследовании пришли T. Murouchi et al. [34]. В 2020 г. в систематическом обзоре с метаанализом X. Liu et al. сравнили ТАР-блок и QL-блок в составе мультимодальной анальгезии у пациентов, которым провели операцию на органах брюшной полости [31]. По их данным, QL-блок превосходит ТАР-блок по степени анальгезии в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости, и в большей степени снижает потребление опиоидных

анальгетиков. Однако и ТАР-блок, и QL-блок в равной степени не влияют на частоту послеоперационной тошноты и рвоты [31].

Также стоит отметить, что данный метод регионарной анестезии может применяться в составе мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде у детей, перенесших оперативное вмешательство на нижних отделах брюшной полости. В 2021 г. Z.-F. Zhau et al. в своем метаанализе пришли к выводу, что QL-блок значительно снижает интенсивность боли у несовершеннолетних пациентов через 2, 4, а также 12 часов после операции на нижних отделах брюшной полости в отличие от других методов регионарной анестезии [44].

О. S. Fargaly et al. (2022) сравнили применение латерального типа QL-блока и ТАР-блока в абдоминальной лапароскопической хирургии и пришли к выводу, что в сравнении с ТАР-блоком QL-блок обеспечивает более высокую степень анальгезии, имеет более продолжительный анальгетический эффект и сопровождается меньшим потреблением опиоидных анальгетиков [16]. В 2023 г. J. Dai et al. опубликовали отчет о случае совместного применения QL-блока и ТАР-блока под ультразвуковым контролем в составе мультимодальной анальгезии у пожилой пациентки, перенесшей операцию по поводу колоректального рака [12].

В 2024 г. D. M. Fakhry et al. сравнили применение QL-блока и блокады мышцы, разгибающей позвоночник (ESP-блок), у пациентов, перенесших лапароскопическое оперативное вмешательство по поводу колоректального рака [33]. Интересно, что более высокую эффективность послеоперационной анальгезии показал именно ESP-блок. ESP-блок значительно снизил общее потребление опиоидных анальгетиков в течение первых 24 часов после оперативного вмешательства по поводу колоректального рака, а также обеспечил более длительный период без дополнительного применения анальгетиков у данной группы пациентов.

В то же время значительным преимуществом QL-блока является практически полное отсутствие осложнений [6]. Одним из немногих и крайне редких осложнений при переднем типе блокады квадратной мышцы поясницы является блокада бедренного нерва [6], объяснимая непосредственной близостью пояснично-грудной фасции и подвздошной фасции и возможным распространением местного анестетика в каудальном направлении с последующей слабостью четырехглавой мышцы бедра.

В 2017 г. в своем патологоанатомическом исследовании M. Dam et al. провели передний тип QL-блока, не задев иглой большую поясничную мышцу и, как следствие, не получив каудального распространения местного анестетика [13]. Соответственно, блокады бедренного нерва можно избежать, если не прокалывать большую поясничную мышцу.

Еще одним из возможных осложнений может быть системная токсичность местного анестетика, однако не описано ни одного случая данного

осложнения после применения QL-блока. Описано клиническое наблюдение возникновения гематомы при повреждении сосудов, выходящих через паравертебральное пространство [6]. Наконец, при проведении латерального типа QL-блока несколько повышается риск травматизации брюшины.

Таким образом, QL-блок отличается значительно меньшей вероятностью возникновения осложнений в сравнении с другими методами регионарной анестезии, а также более высокой степенью аналгезии и меньшим потреблением опиоидных анальгетиков, как минимум, в течение первых суток после операции. В то же время применение QL-блока в клинической практике ввиду новизны метода и, в связи с этим, отсутствия должного объема проведенных исследований, несколько ограничено. Поэтому однозначно рекомендовать QL-блок в качестве замены ЭА как компонента мультимодальной аналгезии в колоректальной хирургии преждевременно.

Заключение

Для обеспечения должного аналгетического эффекта в колоректальной хирургии в качестве дополнительного компонента мультимодальной аналгезии применяется регионарная анестезия. Примечательно, что регионарная анестезия отличается отсутствием характерных для опиоидных анальгетиков побочных эффектов. Кроме того, регионарная анестезия ассоциирована со снижением выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде, что в конечном итоге способствует более быстрой активизации пациента.

«Золотым стандартом» регионарной анестезии в колоректальной хирургии было принято считать ЭА. Действительно, ЭА широко применяется в анестезиологической практике, не требует высокотехнологического оборудования и имеет доказанную эффективность. Большое количество исследований подтверждает целесообразность применения ЭА в качестве составной части мультимодальной аналгезии в колоректальной хирургии. Наряду с очевид-

ными преимуществами ЭА имеет ряд недостатков. Противопоказания и осложнения, характерные для ЭА, ограничивают ее применение в клинической практике.

В качестве возможной альтернативы ЭА рассматриваются такие фасциально-футлярные блокады, как ТАР-блок (2001) и QL-блок (2007). И ТАР-блок, и QL-блок выполняются под контролем ультразвука и являются безопасными методами регионарной анестезии. ТАР-блок обеспечивает аналгезию в области передней брюшной стенки и доказанно снижает потребление опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде. Однако ввиду особенностей болевого синдрома в колоректальной хирургии, ТАР-блок зачастую не обеспечивает должный аналгетический эффект органов брюшной полости. Поэтому в настоящий момент нецелесообразно утверждать, что ТАР-блок стоит применять в колоректальной хирургии в качестве компонента мультимодальной аналгезии наряду с ЭА.

QL-блок показал себя как один из самых атравматичных и эффективных методов регионарной анестезии. Предполагается, что висцеральный компонент аналгезии QL-блока обеспечивается за счет распространения местного анестетика на те же структуры, что и при паравертебральных блокадах. QL-блок превосходит ТАР-блок в обеспечении адекватного обезболивания пациентов в колоректальной хирургии и, пожалуй, имеет наиболее низкую вероятность возникновения осложнений. Вместе с тем объем исследований, отражающих опыт применения QL-блока в колоректальной хирургии, недостаточен для того, чтобы однозначно рекомендовать данный метод регионарной анестезии в качестве реальной альтернативы ЭА.

Таким образом, ЭА заслуженно продолжает оставаться «золотым стандартом» регионарной анестезии в колоректальной хирургии. Прежде чем предлагать ТАР-блок и QL-блок как равноценную замену ЭА, необходимо проведение новых, более масштабных исследований эффективности фасциально-футлярных блокад в колоректальной хирургии.

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

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

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев В. А., Башанкаев Б. Н., Лория И. Ж. и др. Безопиоидная мультимодальная анестезия в хирургическом лечении колоректального рака // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 2054–2059. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908254>.

REFERENCES

- Aliyev V. A., Bashankayev B. N., Loria I. Zh. et al. Opioid-free multimodal anesthesia in the surgical treatment of colorectal cancer. *Pirogov Russian Journal of Surgery. Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 54–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908254>.

2. Лыхин В. Н., Карпун Н. А., Евдокимов Е. А. и др. Блокады нервов передней брюшной стенки // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3, № 20. – С. 25–31.
3. Махарин О. А., Женило В. М., Скобло М. Л. Варианты поперечно-плоскостной блокады и блокады квадратной мышцы (обзор) // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 102–113. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-102-113>.
4. Пригородов М. В. История развития эпидуральной анестезии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 657–661.
5. Смолин Н. С., Храпов К. Н. Применение эпидуральной анестезии при абдоминальных хирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 64–73. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-64-73>.
6. Akerman M., Pejčić N., Veličković I. A Review of the Quadratus Lumborum Block and ERAS // *Front Med (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 5. – P. 44. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00044>. PMID: 29536008. PMCID: PMC5834926.
7. Ashouri M., Karvandian K., Ataie-Ashtiani Z. et al. Continuous epidural catheter for anaesthesia management and post-op pain relief in colorectal surgery, complicated by epidural haematoma and bilateral paraplegia: A case report // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2021. – Vol. 83. – P. 106039. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106039>.
8. Blanco R., Ansari T., Girgis E. Quadratus lumborum block for post-operative pain after caesarean section: A randomised controlled trial // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 32, № 11. – P. 812–818. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000299>.
9. Borzellino G., Francis N. K., Chapuis O. et al. Role of Epidural Analgesia within an ERAS Program after Laparoscopic Colorectal Surgery: A Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Studies // *Surg. Res. Pract.* – 2016. – Vol. 2016, № 1. – P. 7543684. <https://doi.org/10.1155/2016/7543684>.
10. Carney J., Finnerty O., Rauf J. et al. Studies on the spread of local anaesthetic solution in transversus abdominis plane blocks // *Anaesthesia*. – 2011. – Vol. 66, № 11. – P. 1023–1030. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06855.x>.
11. Chen W.K., Ren L., Wei Y. et al. General anesthesia combined with epidural anesthesia ameliorates the effect of fast-track surgery by mitigating immunosuppression and facilitating intestinal functional recovery in colon cancer patients // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 475–481. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-2098-1>.
12. Dai J., Yang M., Li S. Application of an OFA strategy to ERAS in a 102-year-old patient undergoing colon cancer surgery: A case report. // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102, № 29. – P. e34431. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034431>.
13. Dam M., Moriggl B., Hansen C. K. et al. The Pathway of injectate spread with the transmuscular quadratus lumborum block: a cadaver study // *Anesth Analg.* – 2017. – Vol. 125, № 1. – P. 303–312. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001922>.
14. Elsharydah A., Zuo L. W., Minhajuddin A. et al. Effects of epidural analgesia on recovery after open colorectal surgery // *Baylor University Medical Center Proceedings*. – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 255–258. <https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11929608>.
15. Falk W., Gupta A., Forssten M. P. et al. Epidural analgesia and mortality after colorectal cancer surgery: A retrospective cohort study // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. – 2021. – Vol. 66. – P. 102414. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102414>.
16. Fargaly O. S., Boules M. L., Hamed M. A. et al. lateral quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block in laparoscopic surgery: a randomized controlled study // *Anesthesiol. Res. Pract.* – 2022. – Vol. 2022, № 1. – P. 9201795. <https://doi.org/10.1155/2022/9201795>.
17. Farooq M., Carey M. A case of liver trauma with a blunt regional anesthesia needle while performing transversus abdominis plane block // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2008. – Vol. 33, № 3. – P. 274–275. <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.11.009>.
18. Fiorini F., Sessa F., Congedo E. et al. Transversus abdominis plane block: a new gold standard for abdominal surgery? // *J. Anesth. Crit. Care Open Access*. – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 00145. <https://doi.org/10.15406/jaccoa.2016.04.00145>.
19. Gómez-Ríos M. Á., Paech M. J. Continuous posterior TAP analgesia after laparoscopic colorectal surgery // *Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 69, № 9. – P. 1054–1055. <https://doi.org/10.1111/anae.12783>.
20. Hasselager R. P., Hallas J., Gögenur I. Epidural analgesia and postoperative complications in colorectal cancer surgery. An observational registry-based study // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2022. – Vol. 66, № 7. – P. 869–879. <https://doi.org/10.1111/aas.14101>.
21. Hong K. Y., Kim D. K., Park H. J. et al. Analgesic efficacy of preemptive transversus abdominis plane block in patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 1577. <https://doi.org/10.3390/jcm9051577>.
22. Hughes M. J., Ventham N. T., McNally S. et al. Analgesia after open abdominal surgery in the setting of enhanced recovery surgery: a systematic review and
2. Lykhin V. N., Karpun N. A., Evdokimov E. A. et al. Nerve blockages of the anterior abdominal wall. *Medical alphabet*, 2016, vol. 3, no. 20. , pp. 25–31. (In Russ.).
3. Makharin O. A., Zhenilo V. M., Skoblo M. L. Variants of the Transverse Plane Block and Quadratus Lumborum Block (Review). *General Re-animatology*, 2019, vol. 15, no. 3, pp. 102–113. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-102-113>.
4. Prigorodov M. V. The history of the development of epidural anesthesia (review). *Saratov Journal of Medical Science*, 2019, vol. 15, no. 3, pp. 657–661. (In Russ.).
5. Smolin N. S., Khrapov K. N. Epidural Anesthesia in Abdominal Surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 64–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-64-73>.
6. Akerman M., Pejčić N., Veličković I. A Review of the Quadratus Lumborum Block and ERAS. *Front Med (Lausanne)*, 2018, vol. 5, pp. 44. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00044>. PMID: 29536008. PMCID: PMC5834926.
7. Ashouri M., Karvandian K., Ataie-Ashtiani Z. et al. Continuous epidural catheter for anaesthesia management and post-op pain relief in colorectal surgery, complicated by epidural haematoma and bilateral paraplegia: A case report. *Int. J. Surg. Case Rep.*, 2021, vol. 83, pp. 106039. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106039>.
8. Blanco R., Ansari T., Girgis E. Quadratus lumborum block for post-operative pain after caesarean section: A randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2015, vol. 32, no. 11, pp. 812–818. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000299>.
9. Borzellino G., Francis N. K., Chapuis O. et al. Role of Epidural Analgesia within an ERAS Program after Laparoscopic Colorectal Surgery: A Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Studies. *Surg. Res. Pract.*, 2016, vol. 2016, no. 1, pp. 7543684. <https://doi.org/10.1155/2016/7543684>.
10. Carney J., Finnerty O., Rauf J. et al. Studies on the spread of local anaesthetic solution in transversus abdominis plane blocks. *Anaesthesia*, 2011, vol. 66, no. 11, pp. 1023–1030. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06855.x>.
11. Chen W.K., Ren L., Wei Y. et al. General anesthesia combined with epidural anesthesia ameliorates the effect of fast-track surgery by mitigating immunosuppression and facilitating intestinal functional recovery in colon cancer patients. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2015, vol. 30, no. 4, pp. 475–481. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-2098-1>.
12. Dai J., Yang M., Li S. Application of an OFA strategy to ERAS in a 102-year-old patient undergoing colon cancer surgery: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2023, vol. 102, no. 29, pp. e34431. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034431>.
13. Dam M., Moriggl B., Hansen C. K. et al. The Pathway of injectate spread with the transmuscular quadratus lumborum block: a cadaver study. *Anesth Analg.*, 2017, vol. 125, no. 1, pp. 303–312. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001922>.
14. Elsharydah A., Zuo L. W., Minhajuddin A. et al. Effects of epidural analgesia on recovery after open colorectal surgery. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 2017, vol. 30, no. 3, pp. 255–258. <https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11929608>.
15. Falk W., Gupta A., Forssten M. P. et al. Epidural analgesia and mortality after colorectal cancer surgery: A retrospective cohort study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*, 2021, vol. 66, pp. 102414. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102414>.
16. Fargaly O. S., Boules M. L., Hamed M. A. et al. lateral quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block in laparoscopic surgery: a randomized controlled study. *Anesthesiol. Res. Pract.*, 2022, vol. 2022, no. 1, pp. 9201795. <https://doi.org/10.1155/2022/9201795>.
17. Farooq M., Carey M. A case of liver trauma with a blunt regional anesthesia needle while performing transversus abdominis plane block. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2008, vol. 33, no. 3, pp. 274–275. <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.11.009>.
18. Fiorini F., Sessa F., Congedo E. et al. Transversus abdominis plane block: a new gold standard for abdominal surgery? *J. Anesth. Crit. Care Open Access*, 2016, vol. 4, no. 3, pp. 00145. <https://doi.org/10.15406/jaccoa.2016.04.00145>.
19. Gómez-Ríos M. Á., Paech M. J. Continuous posterior TAP analgesia after laparoscopic colorectal surgery. *Anaesthesia*, 2014, vol. 69, no. 9, pp. 1054–1055. <https://doi.org/10.1111/anae.12783>.
20. Hasselager R. P., Hallas J., Gögenur I. Epidural analgesia and postoperative complications in colorectal cancer surgery. An observational registry-based study. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2022, vol. 66, no. 7, pp. 869–879. <https://doi.org/10.1111/aas.14101>.
21. Hong K. Y., Kim D. K., Park H. J. et al. Analgesic efficacy of preemptive transversus abdominis plane block in patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery. *J. Clin. Med.*, 2020, vol. 9, no. 5, pp. 1577. <https://doi.org/10.3390/jcm9051577>.
22. Hughes M. J., Ventham N. T., McNally S. et al. Analgesia after open abdominal surgery in the setting of enhanced recovery surgery: a systematic review and

- and meta-analysis // *JAMA Surg.* – 2014. – Vol. 149, № 12. – P. 1224-1230. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.210>.
23. Jankovic Z., Ahmad N., Ravishankar N. et al. Transversus abdominis plane block: how safe is it? // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 107, № 5. – P. 1758-1759. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181853619>.
24. Kadam V. R. Ultrasound guided quadratus lumborum block or posterior transversus abdominis plane block catheter infusion as a postoperative analgesic technique for abdominal surgery // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 31, № 1. – P. 130-131. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.150575>.
25. Kamiński J.P., Pai A., Ailabouni L. et al. Role of epidural and patient-controlled analgesia in site-specific laparoscopic colorectal surgery // *JSLs.* – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. e2014.00207. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2014.00207>.
26. Kaufmann M., Orth V., Dorwarth T. J. et al. Two-stage laparoscopic transversus abdominis plane block as an equivalent alternative to thoracic epidural anaesthesia in bowel resection – an explorative cohort study // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2024. – Vol. 39, № 18. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04592-6>.
27. Keller D. S., Ermlich B. O., Schiltz N. et al. The effect of transversus abdominis plane blocks on postoperative pain in laparoscopic colorectal surgery: A prospective, randomized, double-blind trial // *Dis. Colon Rectum.* – 2014. – Vol. 57, № 11. – P. 1290-1297. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000211>.
28. Kim A. J., Yong R. J., Urman R. D. The role of transversus abdominis plane blocks in enhanced recovery after surgery pathways for open and laparoscopic colorectal surgery // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2017. – Vol. 27, № 9. – P. 909-914. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0337>.
29. Kumar A., Sadeghi N., Wahal C. et al. Quadratus lumborum spares paravertebral space in fresh cadaver injection // *Anesth. Analg.* – 2017. – Vol. 125, № 2. – P. 708-709. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000245>.
30. Lapmahapaisan S., Tantemsapya N., Aroonpruksakul N. et al. Efficacy of surgical transversus abdominis plane block for postoperative pain relief following abdominal surgery in pediatric patients // *Paediatric Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 614-620. <https://doi.org/10.1111/pan.12607>.
31. Liu X., Song T., Chen X. et al. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in patients undergoing abdominal surgeries: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Anesthesiol.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 53. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-00967-2>.
32. Liu Y., Sun Z.R., Lu L.H. et al. Comparison of effects of transversus abdominis plane block and thoracic epidural anesthesia mediated activation of inflammasome on postoperative medication, pain, and recovery in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2023. – Vol. 27, № 7. – P. 2794-2807. https://doi.org/10.26355/eurev_202304_31910.
33. Mahmoud Fakhry D., ElMoutaz Mahmoud H., Yehia Kassim D. et al. Erector spinae plane block versus quadratus lumborum block for postoperative analgesia after laparoscopic resection of colorectal cancer: a prospective randomized study // *Anesthesiol. Res. Pract.* – 2024. – Vol. 2024, № 1. – P. 6200915. <https://doi.org/10.1155/2024/6200915>.
34. Murouchi T., Iwasaki S., Yamakage M. Quadratus lumborum block: analgesic effects and chronological ropivacaine concentrations after laparoscopic surgery // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2016. – Vol. 41, № 2. – P. 146-150. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000349>.
35. Niraj G., Kelkar A., Hart E. et al. Comparison of analgesic efficacy of four-quadrant transversus abdominis plane (TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, non-inferiority trial // *Anaesthesia.* – 2014. – Vol. 69, № 4. – P. 348-355. <https://doi.org/10.1111/anae.12546>.
36. Peltrini R., Cantoni V., Green R. et al. Efficacy of transversus abdominis plane (TAP) block in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis // *Tech. Coloproctol.* – 2020. – Vol. 24, № 8. – P. 787-802. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02206-9>.
37. Pöpping D. M., Elia N., Van Aken H. K. et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann. Surg.* – 2014. – Vol. 259, № 6. – P. 1056-1067. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000237>.
38. Tai Y. H., Chang W. K., Wu H. L. et al. The effect of epidural analgesia on cancer progression in patients with stage IV colorectal cancer after primary tumor resection: A retrospective cohort study // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0200893. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200893>.
39. Tikuisis R., Miliauskas P., Lukoseviciene V. et al. Transversus abdominis plane block for postoperative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial // *Tech. Coloproctol.* – 2016. – Vol. 20, № 12. – P. 835-844. <https://doi.org/10.1007/s10151-016-1550-3>.
40. Tran D. Q., Bravo D., Leurcharusmee P. et al. Transversus abdominis plane block: a narrative review // *Anesthesiology.* – 2019. – Vol. 131, № 5. – P. 1166-1190. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002842>.
41. Tsai H. C., Yoshida T., Chuang T. Y. et al. Transversus Abdominis Plane Block: An Updated Review of Anatomy and Techniques // *Biomed Res. Int.* – 2017. – meta-analysis. *JAMA Surg.* 2014, vol. 149, no. 12, pp. 1224-1230. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.210>.
23. Jankovic Z., Ahmad N., Ravishankar N. et al. Transversus abdominis plane block: how safe is it? *Anesth. Analg.* 2008, vol. 107, no. 5, pp. 1758-1759. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181853619>.
24. Kadam V. R. Ultrasound guided quadratus lumborum block or posterior transversus abdominis plane block catheter infusion as a postoperative analgesic technique for abdominal surgery. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2015, vol. 31, no. 1, pp. 130-131. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.150575>.
25. Kamiński J.P., Pai A., Ailabouni L. et al. Role of epidural and patient-controlled analgesia in site-specific laparoscopic colorectal surgery. *JSLs*, 2014, vol. 18, no. 4, pp. e2014.00207. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2014.00207>.
26. Kaufmann M., Orth V., Dorwarth T. J. et al. Two-stage laparoscopic transversus abdominis plane block as an equivalent alternative to thoracic epidural anaesthesia in bowel resection – an explorative cohort study. *Int. J. Colorectal Dis.* 2024, vol. 39, no. 18. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04592-6>.
27. Keller D. S., Ermlich B. O., Schiltz N. et al. The effect of transversus abdominis plane blocks on postoperative pain in laparoscopic colorectal surgery: A prospective, randomized, double-blind trial. *Dis. Colon Rectum*, 2014, vol. 57, no. 11, pp. 1290-1297. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000211>.
28. Kim A. J., Yong R. J., Urman R. D. The role of transversus abdominis plane blocks in enhanced recovery after surgery pathways for open and laparoscopic colorectal surgery. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2017, vol. 27, no. 9, pp. 909-914. <https://doi.org/10.1089/lap.2017.0337>.
29. Kumar A., Sadeghi N., Wahal C. et al. Quadratus lumborum spares paravertebral space in fresh cadaver injection. *Anesth. Analg.* 2017, vol. 125, no. 2, pp. 708-709. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000245>.
30. Lapmahapaisan S., Tantemsapya N., Aroonpruksakul N. et al. Efficacy of surgical transversus abdominis plane block for postoperative pain relief following abdominal surgery in pediatric patients. *Paediatric Anaesthesia*, 2015, vol. 25, no. 6, pp. 614-620. <https://doi.org/10.1111/pan.12607>.
31. Liu X., Song T., Chen X. et al. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in patients undergoing abdominal surgeries: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2020, vol. 20, no. 1, pp. 53. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-00967-2>.
32. Liu Y., Sun Z.R., Lu L.H. et al. Comparison of effects of transversus abdominis plane block and thoracic epidural anesthesia mediated activation of inflammasome on postoperative medication, pain, and recovery in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023, vol. 27, no. 7, pp. 2794-2807. https://doi.org/10.26355/eurev_202304_31910.
33. Mahmoud Fakhry D., ElMoutaz Mahmoud H., Yehia Kassim D. et al. Erector spinae plane block versus quadratus lumborum block for postoperative analgesia after laparoscopic resection of colorectal cancer: a prospective randomized study. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2024, vol. 2024, no. 1, pp. 6200915. <https://doi.org/10.1155/2024/6200915>.
34. Murouchi T., Iwasaki S., Yamakage M. Quadratus lumborum block: analgesic effects and chronological ropivacaine concentrations after laparoscopic surgery. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2016, vol. 41, no. 2, pp. 146-150. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000349>.
35. Niraj G., Kelkar A., Hart E. et al. Comparison of analgesic efficacy of four-quadrant transversus abdominis plane (TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Anaesthesia*, 2014, vol. 69, no. 4, pp. 348-355. <https://doi.org/10.1111/anae.12546>.
36. Peltrini R., Cantoni V., Green R. et al. Efficacy of transversus abdominis plane (TAP) block in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech. Coloproctol.* 2020, vol. 24, no. 8, pp. 787-802. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02206-9>.
37. Pöpping D. M., Elia N., Van Aken H. K. et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Surg.* 2014, vol. 259, no. 6, pp. 1056-1067. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000237>.
38. Tai Y. H., Chang W. K., Wu H. L. et al. The effect of epidural analgesia on cancer progression in patients with stage IV colorectal cancer after primary tumor resection: A retrospective cohort study. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 7, pp. e0200893. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200893>.
39. Tikuisis R., Miliauskas P., Lukoseviciene V. et al. Transversus abdominis plane block for postoperative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Tech. Coloproctol.* 2016, vol. 20, no. 12, pp. 835-844. <https://doi.org/10.1007/s10151-016-1550-3>.
40. Tran D. Q., Bravo D., Leurcharusmee P. et al. Transversus abdominis plane block: a narrative review. *Anesthesiology*, 2019, vol. 131, no. 5, pp. 1166-1190. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002842>.
41. Tsai H. C., Yoshida T., Chuang T. Y. et al. Transversus Abdominis Plane Block: An Updated Review of Anatomy and Techniques. *Biomed Res. Int.*

Vol. 2017, № 1. – P. 8284363. <https://doi.org/10.1155/2017/8284363>. PMID: 29226150. PMCID: PMC5684553.

42. Visoiu M., Yakovleva N. Continuous postoperative analgesia via quadratus lumborum block – an alternative to transversus abdominis plane block // *Paediatr. Anaesth.* – 2013. – Vol. 23, № 10. – P. 959–961. <https://doi.org/10.1111/pan.12240>.
43. Wang J., Yin Y., Zhu Y. et al. Thoracic epidural anaesthesia and analgesia ameliorates surgery-induced stress response and postoperative pain in patients undergoing radical oesophagectomy // *J. Int. Med. Res.* – 2019. – Vol. 47, № 12. – P. 6160–6170. <https://doi.org/10.1177/0300060519866943>.
44. Zhao W. L., Li S. D., Wu B. et al. Quadratus lumborum block is an effective postoperative analgesic technique in pediatric patients undergoing lower abdominal surgery: a meta-analysis // *Pain Physician.* – 2021. – Vol. 24, № 5. – P. E555–E563. PMID: 34323442.

2017, vol. 2017, no. 1, pp. 8284363. <https://doi.org/10.1155/2017/8284363>. PMID: 29226150. PMCID: PMC5684553.

42. Visoiu M., Yakovleva N. Continuous postoperative analgesia via quadratus lumborum block – an alternative to transversus abdominis plane block. *Paediatr. Anaesth.*, 2013, vol. 23, no. 10, pp. 959–961. <https://doi.org/10.1111/pan.12240>.
43. Wang J., Yin Y., Zhu Y. et al. Thoracic epidural anaesthesia and analgesia ameliorates surgery-induced stress response and postoperative pain in patients undergoing radical oesophagectomy. *J. Int. Med. Res.*, 2019, vol. 47, no. 12, pp. 6160–6170. <https://doi.org/10.1177/0300060519866943>.
44. Zhao W. L., Li S. D., Wu B. et al. Quadratus lumborum block is an effective postoperative analgesic technique in pediatric patients undergoing lower abdominal surgery: a meta-analysis. *Pain Physician*, 2021, vol. 24, no. 5, pp. E555–E563. PMID: 34323442.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского» Минобрнауки России, 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Козлов Алексей Игоревич

врач анестезиолог-реаниматолог Университетская клиническая больница № 1 КЦ, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: Dok.alexkozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1640-9049

Кузнецова Александра Антоновна

студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: alexandria_kuznetsova@mail.ru, ORCID: 0009-0005-6640-4846

Зайцев Андрей Юрьевич

зав. отделением анестезиологии-реанимации I, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: rabotaz1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9425-202X

Дубровин Кирилл Викторович

канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИКМ им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).
E-mail: tts801@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4677-0508

Светлов Всеволод Анатольевич

главный научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации I, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского.
E-mail: cyrill59@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9535-7242

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Petrovsky National Research Centre of Surgery, 2, Abrikosovsky per., Moscow, 119991, Russia

Kozlov Alexei I.

Anesthesiologist and Intensivist, University Clinical Hospital № 1 of the Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: Dok.alexkozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1640-9049

Kuznetsova Alexandra A.

Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: alexandria_kuznetsova@mail.ru, ORCID: 0009-0005-6640-4846

Zaitsev Andrey Yu.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care I, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the N. V. Sklifosovsky ICM, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: rabotaz1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9425-202X

Dubrovin Kirill V.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the N. V. Sklifosovsky ICM, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: tts801@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4677-0508

Svetlov Vsevolod A.

Chief Research Fellow of the Department of Anesthesiology and Intensive Care I, Petrovsky National Research Centre of Surgery.
E-mail: cyrill59@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9535-7242



Целеориентированная терапия коагулопатии при трансплантации печени детям (обзор литературы)

Д. И. НОВИКОВ^{1*}, А. Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, А. В. ФИЛИН¹, А. В. МЕТЕЛИН¹

¹ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 15.11.2024 г.; дата рецензирования 20.12.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Методы коррекции периперационной кровопотери и нарушений системы гемостаза у детей во время трансплантации печени все еще носят дискуссионный характер и во многом проводятся специалистами эмпирически. Дополнительные сложности накладывают и особенности непрерывно растущего и развивающегося организма, а также следующей за ним системы гемостаза.

Цель – проанализировать современные подходы к коррекции нарушений системы гемостаза у детей в периперационном периоде трансплантации печени.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных источников, индексируемых за период с 2000 по 2024 гг. в базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane MEDLINE и eLibrary (для российских авторов)

Результаты. Анализ литературы показал, что в настоящее время при трансплантации печени детям преобладает персонализированный подход в выборе тактики инфузионно-трансфузионной терапии и коррекции развивающихся изменений системы гемостаза. Современные подходы направлены на максимально быстрое определение конкретных периперационных нарушений про- и антикоагулянтных факторов непосредственно «у постели больного» и прицельную коррекцию каждого конкретного элемента.

Заключение. Несмотря на активное развитие и совершенствование способов коррекции периперационной нарушений системы гемостаза во время трансплантации печени, совершенствование протоколов фармакотерапии, минимизацию времени получения лабораторных данных и снижение влияния человеческого фактора на интерпретацию результатов и выбор лечения изучение системы гемостаза и коррекции ее нарушений еще далеко от финального этапа.

Ключевые слова: трансплантация печени, гемостаз, система гемостаза, нарушения гемостаза, кровопотеря, массивная кровопотеря, трансфузионная терапия, педиатрия

Для цитирования: Новиков Д. И., Зайцев А. Ю., Филин А. В., Метелин А. В. Целеориентированная терапия коагулопатии при трансплантации печени детям (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 127–138. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-127-138>.

Goal-oriented therapy of coagulopathy in liver transplantation in children (literature review)

DENIS I. NOVIKOV^{1*}, ANDREY YU. ZAITSEV^{1,2}, ANDREY V. FILIN¹, ALEXEY V. METELIN¹

¹ Petrovsky National Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Received 15.11.2024; review date 20.12.2024

ABSTRACT

Introduction. Methods for correcting perioperative blood loss and hemostasis disorders in children during liver transplantation are still controversial and are largely conducted empirically by specialists. Additional difficulties are imposed by the features of a continuously growing and developing organism, as well as the following hemostasis system.

The objective was to analyze modern approaches to the correction of hemostasis disorders in children in the perioperative period of liver transplantation.

Materials and methods. The analysis of literary sources indexed for the period from 2000 to 2024 in the databases PubMed, Google Scholar, Cochrane MEDLINE and E-Library (for Russian authors).

Results. The analysis of the literature has shown that at present, in liver transplantation in children, a personalized approach prevails in choosing the tactics of infusion – transfusion therapy and correction of developing changes in the hemostasis system. Modern approaches are aimed at the fastest possible identification of specific perioperative disorders of pro- and anticoagulant factors directly «at the patient's bedside» and targeted correction of each specific element.

Conclusion. Despite the active development and improvement of approaches to correcting perioperative hemostasis disorders during liver transplantation, improving pharmacotherapy protocols, minimizing the time to obtain laboratory data and reducing the influence of the human factor on the interpretation of results and treatment choice, the study of the hemostasis system and correction of its disorders is still very far from the final stage.

Keywords: liver transplantation, hemostasis, hemostasis system, hemostatic disorders, blood loss, massive blood loss, transfusion therapy, pediatrics

For citation: Novikov D. I., Zaitsev A. Yu., Filin A. V., Metelin A. V. Goal-oriented therapy of coagulopathy in liver transplantation in children (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 127–138. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-127-138>.

* Для корреспонденции:
Денис Игоревич Новиков
E-mail: rastapyzik@yandex.ru

* Correspondence:
Denis I. Novikov
E-mail: rastapyzik@yandex.ru

Введение

Десятилетия понадобились для того, чтобы операции трансплантации печени превратились из экспериментальных в стандартный метод лечения терминальной печеночной недостаточности. Благодаря высокой сложности непосредственно самого оперативного вмешательства, а также значительным нарушениям системы гемостаза, имеющим совершенно различную этиологию, рискам развития метаболических нарушений, массивной кровопотери и массивной гемотрансфузии, теме трансплантации печени удастся сохранять значительный интерес медицинского сообщества [6]. В педиатрической практике сложность ситуации усугубляется особенностями растущего организма и развивающейся синхронно с ним системы гемостаза, а также невозможностью слепого переноса данных и алгоритмов со взрослой группы пациентов на детей, тяжестью основного заболевания и низким объемом циркулирующей крови [38].

Обсуждая свертывающую и противосвертывающую системы крови у детей и особенности коррекции их нарушений во время трансплантации печени, в первую очередь необходимо понимание их физиологического функционирования [5, 38], что возможно исследовать при помощи трех основных моделей, описывающих работу системы гемостаза педиатрической группы пациентов [38].

Цель исследования – проанализировать современные подходы к коррекции нарушений системы гемостаза у детей в периоперационном периоде трансплантации печени.

Материалы и методы

Проведен анализ источников литературы, индексированных за период с 2000 по 2024 гг. в базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane MEDLINE и E-Library (для российских авторов). Были определены следующие *критерии включения*: оригинальные обзорные статьи, рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры посвященные инфузионно-трансфузионной терапии и коррекции нарушений системы гемостаза во время трансплантации печени. *Критерии исключения*: клинические случаи, комментарии к статьям, авторефераты диссертационных работ, отсутствие полнотекстовых статей.

Результаты

По результатам поиска было идентифицировано 2390 источников литературы, из них для проверки на приемлемость отобрано 121 исследование. По итогам проверки на приемлемость в обзор литературы было включено 132 источника. Результаты поиска отражены в блок-схеме PRISMA (рисунок)

Модели системы гемостаза у детей

К одной из основных можно отнести «*модель формирующегося гемостаза*» (*Developmental hemostasis*) [10]. Ключевой идеей этой концепции является понимание гемостаза, как непрерывно меняющегося процесса и системы, созревающей в течение всего периода развития организма от плода до взрослого человека [10]. Наиболее ярко этот процесс выражен в первые месяцы жизни ребенка. Впервые модель была представлена еще в середине 80-х годов XX столетия группой ученых во главе с М. Andrew [10]. В последующем она неоднократно подтверждалась в различных исследованиях, которые показывали, что при рождении уровень большинства факторов был практически в два раза меньше, чем у взрослых, а у недоношенных существенно отличался по сравнению с новорожденными, родившимися в срок [38].

Так, С. Attard. et al. (2013г.) удалось показать значительные изменения различных факторов свертывания между возрастными группами детей [11]. Например, с возрастом существенно увеличиваются титры II, X, XI, XII факторов свертывания, протеина С, общего и свободного протеина S [11]. При этом количественные значения VIII и XIII факторов не претерпевают существенных изменений, а количество V фактора эквивалентно таковому у взрослых, но резко увеличивается в период от 1 года до 5 лет [11]. По мнению Р. Toulon (2016), развивающийся гемостаз может являться своего рода защитным механизмом для новорожденных и детей младшего возраста, способствуя снижению риска развития тромбоза либо кровотечений у этих возрастных групп [42].

«*Клеточная модель гемостаза*» была предложена М. Hoffman и D. Monroe в 2001 г. [24]. Авторы предлагают рассматривать гемостаз не как традиционный каскад реакций, описанный еще в 1964 г. R. G. McFarlane et al., а как три наслаивающихся друг на друга этапа: инициацию, амплификацию и распространение (наслоение – propagation) [24].

В качестве модернизации предложенной концепции в последующем некоторые авторы стали выделять еще и четвертую стадию – терминацию, заключающуюся в ограничении тромбообразования за пределами поврежденного участка [27]. В основе клеточной модели гемостаза лежат специфические поверхностные рецепторы клеточных мембран для белков свертывающей системы крови [38]. Таким образом, в зависимости от содержания на поверхности определенных рецепторов клетки с идентичным количеством фосфотидилсерина могут играть решительно разные роли в функционировании механизмов системы гемостаза [38].

Третья, не менее интересная, так называемая модель «*ребалансированной коагуляции*», которая заключается в значительном снижении как антикоагулянтных, так и прокоагулянтных факторов свертывания и приводит к формированию сбалансированной, условно нормально функционирующей системы гемостаза у пациентов с тяжелой



Блок-схема PRISMA
PRISMA flow diagram

печеночной недостаточностью [34]. Однако хрупкость этого баланса приводит к тому, что даже незначительные изменения могут привести к непредсказуемым последствиям и склонить чашу весов от высокого риска тромбообразования к кровотечениям и обратно [48]. Использование этой концепции потребовало разработки новых методов определения коагуляционной способности цельной крови и более педантичного выбора подходов к необходимости коррекции изменений системы гемостаза у пациентов с терминальными стадиями поражения печени, нуждающихся в оперативном лечении [48].

Нарушения коагуляции во время трансплантации печени детям

Одной из отличительных особенностей трансплантации печени от других хирургических вме-

шательств как у взрослых, так и у детей являются принципиальные различия в функционировании системы гемостаза на каждом из периодов операции [7, 38]. Выделяют три основных периода трансплантации печени: добеспеченочный (преагепатический), беспеченочный (агепатический) и постбеспеченочный (постагепатический), характеризующиеся своими особенностями.

Добеспеченочный период практически всегда сопряжен с наличием исходной коагулопатии, формирующейся в результате терминальной печеночной недостаточности, нарушения метаболических и синтетических функций печени. Часто имеющаяся коагулопатия усугубляется портальной гипертензией, а также возможными нюансами интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) и особенностями мобилизации сосудистого русла конкретного реципиента [5].

Беспеченочный период принято считать самым напряженным с точки зрения нарушений коагуляции и чем он продолжительнее, тем более выраженными и значимыми будут эти нарушения [5, 22].

Основные проблемы на этом этапе обусловлены отсутствием синтеза факторов свертывания крови, отсутствием тканевого активатора плазминогена и неизменным уровнем ингибитора активации плазминогена первого типа; сочетание этих факторов приводит к развитию выраженного гиперфибринолиза. По данным Н. Y. Kong et al. (2020), объем интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии был значимо выше в группе пациентов, у которых продолжительность беспеченочного периода во время трансплантации печени превышала 60 мин [32].

Постбеспеченочный период сопровождается последствиями длительной ишемии трансплантата и постреперфузионной травмой, которые могут оказывать негативное влияние не только на прокогулянтное, но и на антикоагулянтное звенья гемостаза. В это же время возможно развитие тромбоцитопении, которая с одной стороны вызвана задержкой тромбоцитов в синусах печени, а с другой – активацией тромбоцитов, происходящей параллельно. В постбеспеченочный период также усиливается гиперфибринолиз [33]. В основном, это происходит за счет усиленного выделения в системный кровоток тканевого активатора плазминогена [33].

Еще одной специфической особенностью постбеспеченочного периода трансплантации печени можно считать развитие феномена, носящего название «гепариноподобный эффект» [43]. В его развитии ключевую роль играет выделение в сосудистое русло реципиента большого количества эндогенных гепариноидов – гликозаминогликанов, наибольшее воздействие из которых будет оказывать гепаран-сульфат, являющийся структурным аналогом гепарина [2]. Разрушение гликокаликса эндотелиальной выстилки сосудистого русла трансплантата в результате воздействия тепловой и холодовой ишемии приводит к выделению гепаран-сульфата и последующему ингибированию им активированного Ха-фактора свертывания крови, что вызывает клиническую и лабораторную картину системного действия гепарина в отсутствие его экзогенного введения.

М. Senzolo et al. (2009) в рамках ретроспективного исследования провели оценку лабораторных данных 211 пациентов, у которых в каждом из этапов выявляли выраженность гепариноподобного эффекта и его зависимость от этиологии печеночной недостаточности [43]. Так, уже на исходном этапе в 31% наблюдений был выявлен гепариноподобный эффект, а во время реперфузии эта цифра достигала 75%. Стоит отметить и ту особенность, что к концу операции эффект спонтанно купировался у 45% реципиентов. Авторам удалось показать, что пациенты с острой печеночной недостаточностью более склонны к развитию гепариноподобного синдрома по сравнению с группой хронической печеночной недостаточности.

Изучение данных ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) и тромбоэластографии (ТЭГ) у детей во время трансплантации печени показали отсутствие достоверных отличий в максимальной амплитуде сгустка и времени формирования сгустка как в добеспеченочный период, так и в беспеченочный период [21]. Значительные нарушения формирования сгустка были отмечены именно во время реперфузии [21]. Такие результаты показывают схожее интраоперационное течение трансплантации печени у реципиентов взрослой и педиатрической группы [21].

По данным К. Sogaard et al. (2007), основные нарушения в работе системы гемостаза были отмечены на постбеспеченочном этапе после реперфузии, что сопровождалось удлинением ПВ, АЧТВ, удлинением времени свертывания, времени начала формирования сгустка и максимальной амплитудой сгустка [45]. Авторы связывают такую структуру изменений коагуляционного профиля с преобладанием в детской выборке трансплантаций холестатических заболеваний печени [45].

Таким образом, выраженность дисбаланса про- и антикоагулянтных звеньев системы гемостаза, степень их обособленных нарушений во время каждого из периодов трансплантации печени требуют более детального изучения у детей не только в связи с исходным патофизиологическим механизмом развития терминальной стадии печеночной недостаточности, но и для выявления корреляции имеющихся данных со взрослой группой пациентов. В настоящее время недостаточно данных об особенностях развития нарушений системы гемостаза у детей во время трансплантации печени, что требует дальнейшего проведения рандомизированных клинических исследований [38].

Стратегии трансфузионной и фармакологической терапии во время трансплантации печени детям

Классические подходы к проведению инфузионно-трансфузионной терапии. Более, чем за полвека, прошедшие от первой трансплантации печени, проблема коррекции развивающихся нарушений системы гемостаза и связанной с ними массивной кровопотери и гемотрансфузии так и не была окончательно решена. Исходная гипокоагуляция, анемия, дефицит плазменного и клеточного звеньев гемостаза заставляют использовать практически весь доступный ассортимент компонентов крови, часто начиная трансфузию с эритроцитарной взвеси, свежезамороженной плазмы и альбумина превентивно, практически с самого начала оперативного вмешательства [28].

Такой подход, несмотря на весомые достижения трансфузиологии как в области заготовки донорских компонентов крови, так и их применения, остается опасным для пациента в развитии возможных тяжелых посттрансфузионных осложнений непо-

средственно во время оперативного вмешательства, в раннем послеоперационном периоде, а также может оказывать значительное влияние на послеоперационную летальность. По данным А. М. Дзядько и др. (2013), интраоперационная трансфузия эритроцитарной взвеси взрослому реципиенту в объеме, превышающем 2000 мл, увеличивает послеоперационную летальность в 9,5 раз [4].

Зачастую предполагаемый объем интраоперационной кровопотери заставляет анестезиологов – реаниматологов достаточно либерально подходить к выбору тактики инфузионно-трансфузионной терапии, часто вызывая ятрогенную гиперволемическую гемодилюцию [50]. Такая попытка минимизировать гемодинамические колебания во время реконструкции сосудистого русла сама по себе может стать причиной гипокоагуляции и, как следствие, кровопотери, заставляя прибегать к увеличению объема трансфузии компонентов крови. Кроме того, исследования L. Massicotte et al. (2018) показывают, что объем гемотрансфузии является независимым фактором риска развития инфекционных осложнений после трансплантации печени [37].

Таким образом, либеральная инфузионно-трансфузионная терапия имеет ряд существенных недостатков для реципиента на протяжении интраоперационного и послеоперационного этапов трансплантации печени: может быть причиной ранней дисфункции трансплантата, увеличивает риск развития инфекционных осложнений различной степени тяжести, а также является причиной значимого увеличения послеоперационных коагуляционных нарушений, кровопотери икратно увеличивает послеоперационную летальность. Однако в некоторых случаях такая тактика инфузионно-трансфузионной терапии может быть единственно возможным вариантом при трансплантации печени взрослым и детям и не должна полностью исключаться из практики [37].

Современные подходы к инфузионно-трансфузионной терапии

В настоящее время подходы к инфузионно-трансфузионной терапии претерпели существенные изменения. Произошел постепенный переход от либеральной ИТТ сначала к рестриктивной, а затем и к прецизионной инфузионной терапии [37]. Идея прецизионной инфузионной терапии строится не на стандартизированном, а на индивидуальном подходе к каждому конкретному пациенту и клиническому случаю с учетом данных лабораторного мониторинга, в том числе тромбоэластографии (TEG) и ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) [28]. В настоящее время широкое использование вязкоэластических методик для целенаправленного управления системой гемостаза непосредственно во время оперативного вмешательства позволяет сместить вектор терапии с непрерывного использования компонентов крови в сторону активного

применения широкого спектра фармакологических препаратов [42].

К наиболее часто используемым препаратам для коррекции нарушений системы гемостаза можно отнести следующие: антифибринолитические препараты, концентраты факторов свертывания, концентрат фибриногена, концентраты протромбинового комплекса (КПК), концентраты протеина С и S, антитромбин III [18].

Антифибринолитические препараты. Антифибринолитические препараты получили широкое распространение во время трансплантации печени благодаря гиперфибринолизу, существенно усиливающемуся во время беспеченочного периода. Своевременное его купирование может снизить объем интраоперационной кровопотери. Однако их использование потенциально может быть сопряжено с увеличением риска протромботических состояний [40]. Особенно часто с такими ситуациями можно столкнуться во время ретрансплантации печени, при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, болезни Бадда – Киари, а также тромбозе воротной вены и острой печеночной недостаточности [36].

Эффективность антифибринолитических препаратов в коррекции интраоперационных коагулопатий, связанных с фибринолизом, была подтверждена множеством исследований в различных областях хирургии [17]. Однако ранее проведенные исследования нередко приводили к совершенно противоположным результатам [17]. Например, неэффективность профилактического применения аминокaproновой кислоты (АКК) для уменьшения объема интраоперационной трансфузии компонентов крови во время пересадки печени была показана в исследовании A. Dalmau et al. (2004). Кроме того, авторы столкнулись с рядом почечных осложнений у пациентов, которым вводили АКК, таких, как острый клубочковый некроз, инфаркт почки, миопатия, пигмент-индуцированные почечные осложнения, тромбоз клубочковых капилляров, повышенное выделение микроглобулина β_2 [16].

Конечно, наличие прямой взаимосвязи между вышеописанными почечными осложнениями и использованием АКК у пациентов с обширными хирургическими вмешательствами на печени требует дальнейшего подробного изучения, а интерполирование полученных у взрослых данных видится нам не совсем уместным касательно педиатрической группы пациентов [31].

Несмотря на то, что транексамовая кислота (ТК) обладает в 6–7 раз более выраженным эффектом по сравнению с АКК, и положительный эффект от ее применения в различных областях хирургии подтвержден многочисленными исследованиями, использование ТК в трансплантации печени для уменьшения кровопотери все еще подвергается критической оценке [16].

Еще в 1996 г. J. F. Boylan et al. было проведено исследование, посвященное анализу влияния высоких

доз ТК (до 20 г.) на кровопотерю и необходимость применения компонентов крови во время ортотопической трансплантации печени. Было показано, что применение ТК приводило к значительному снижению кровопотери и необходимости в интраоперационном введении компонентов крови. В этом исследовании ни у одного пациента не было обнаружено тромбоза печеночной или воротной вены. Время пребывания в стационаре и частота ретрансплантаций были сопоставимы с контрольной группой [14].

Напротив, в исследовании A. Dalmau et al. (2004), проведенном значительно позже, применение ТК в дозировке $10\text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ и аprotинина при ортотопической трансплантации печени не выявило существенной разницы в объеме интраоперационной кровопотери и необходимости применения компонентов крови по сравнению с контрольной группой. Также не было различий в частоте послеоперационных тромботических осложнений, повторных операций и смертности [16].

Таким образом, хоть антифибринолитические препараты надежно закрепились на поле терапии периоперационных нарушений коагулопатии во многих областях хирургии, в особенности у взрослых пациентов, не стоит вносить их в стандартный протокол трансплантации печени без достоверного лабораторного подтверждения гиперфибринолиза [38]. По-прежнему остается много дискуссионных вопросов в спектре их применения, требующих проведения масштабных рандомизированных клинических исследований [17].

Концентраты факторов свертывания крови

Рекомбинантный VIIa фактор свертывания крови. Несмотря на то, что применение рекомбинантного VIIa фактора свертывания крови переживает определенный ренессанс в отдельных областях хирургии, особенно в качестве «терапии спасения» при неконтролируемых кровотечениях, его доказательная база имеет весьма умеренную силу [39]. Например, в кардиохирургии и нейрохирургии активное использование VIIa фактора неразрывно связано с увеличением количества тромбоэмболических осложнений [39].

Систематический обзор, проведенный V. Yank et al. (2011), хоть и не выявил значимого влияния применения рекомбинантного VIIa фактора на увеличение частоты тромбоэмболических осложнений, тем не менее авторы рекомендуют не рассматривать данный препарат в качестве профилактики, а использовать его только в качестве терапии при массивных кровотечениях, когда остальные препараты оказались не эффективны [49].

Препарат привлек к себе внимание в коррекции неконтролируемых кровотечений в травматологии и ортопедии, однако необходимость его использования в хирургии печени по-прежнему остается весьма дискуссионной. Связано это с тем, что само лекар-

ственное средство не является заменой факторам свертывания крови, а последствия его применения по-прежнему остаются до конца не изученными [39].

Анализ данных исследования J. L. Scheffert et al. (2013), выполненного с использованием информации о трансплантациях печени 473 взрослым пациентам, показал, что интраоперационное применение рекомбинантного VIIa фактора приводило к достоверно большему использованию компонентов крови, а также увеличению времени нахождения в отделении интенсивной терапии, увеличению частоты послеоперационной дисфункции трансплантата. Несмотря на это авторы полагают, что превентивное использование VIIa фактора у пациентов высокого риска может оказаться более эффективным по сравнению с его интраоперационным применением [41].

Интересны данные метаанализа N. C. Chavez-Tapia et al., опубликованного в 2011 г. Было продемонстрировано, что во всех, проведенных на тот момент рандомизированных клинических исследованиях, наблюдалось явное отсутствие эффекта от применения рекомбинантного VIIa фактора во время ортотопической трансплантации печени [15].

Несмотря на то, что за последнее десятилетие показания к применению в педиатрической практике VIIa рекомбинантного фактора свертывания значительно расширилось, количество проведенных исследований и неоднозначность полученных в них результатов не дает возможности в полной мере рекомендовать рекомбинантный VIIa фактор свертывания в качестве препарата выбора для коррекции периоперационных кровотечений, вызванных коагулопатией во время обширных хирургических вмешательств на печени [39, 49].

Концентрат факторов протромбинового комплекса. Эффективность применения препаратов факторов концентрата протромбинового комплекса (КПК) в качестве компонента гемостатической терапии при коагулопатии пациентов с терминальными заболеваниями печени была показана еще в середине XX столетия [17]. Несмотря на более высокую эффективность КПК по сравнению с СЗП, остаются достаточно высокими риски послеоперационных осложнений, таких как тромбоз печеночных артерий трансплантата, отторжение, а также внутрикардиальный тромбоз и ТЭЛА [12].

В систематическом обзоре N. Warnaar et al. (2008) было показано, что у 75 пациентов с интраоперационными осложнениями ортотопической трансплантации печени, которым во время операции вводили КПК, в 43% случаев отмечалась изолированная ТЭЛА, а в 57% – отмечалось сочетание ТЭЛА с интракардиальным тромбозом. Тем не менее авторы сообщают о полиэтиологичности тромбоэмболических осложнений во время трансплантации, не имеющих при этом прямой связи с конкретными этапами оперативного вмешательства [50].

В 2020 г. S. Bos et al. показали, что применение КПК у пациентов во время операций на печени обладает значительно большим прокоагулянтным

эффектом и приводит к увеличению образования тромбина по сравнению с использованием СЗП и рекомбинантного VIIa фактора свертывания. Однако авторы делают вывод, что высокая гемостатическая эффективность КПК приводит к необходимости его более аккуратного дозирования во избежание увеличения риска тромботических осложнений [13].

Таким образом, можно сделать вывод, что использование КПК в качестве лекарственного средства для коррекции коагулопатии имеет определенные преимущества по сравнению со СЗП, тем не менее, высокая вероятность тромбозов не позволяет рекомендовать рутинное применение данных препаратов. Они могут с осторожностью применяться только при таргетной терапии коагулопатии под контролем вязкоэластических методов периоперационной лабораторной диагностики [13].

Концентраты протеина С и S. Активированная форма протеина С (ПрС), открытого в крови крупного рогатого скота J. Stenflo в 1975 г., обладает антикоагулянтной активностью. Главным органом, участвующим в ее синтезе, является печень. Однако он также был обнаружен в тканях легких, головного мозга, почек и эпидермиса.

В свою очередь, протеин S играет решающее значение в регуляции внешнего и внутреннего пути свертывания крови, являясь кофактором активированного протеина С в регуляции внутреннего пути и кофактором ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) в регуляции внешнего пути свертывания крови. Белок S усиливает опосредованную инактивацию факторов Va и VIIa, опосредованную активированным протеином С. Кроме того, стимулирует ингибирование фактора Ха TFPI. Дефицит белков С и S напрямую связан с увеличением риска тромбообразования [23, 42].

По данным Н. С. Hung et al., дефицит белков С и S являлся единственным независимым фактором риска развития тромбоза воротной вены [38]. Однако еще в исследовании 1993 г., выполненном G. Himmelreich et al., были получены данные об отсутствии корреляции между заболеванием печени и уровнем протеина S. При этом в добеспеченочном и беспеченочном периоде трансплантации печени было отмечено незначительное увеличение концентрации протеинов С и S [23].

Интересно, что при трансплантации печени реципиенту от донора с дефицитом протеина S в различных исследованиях были получены кардинально противоположные результаты. Еще в 1999 г. S. M. Schuetze et al. показали, что трансплантация печени от реципиента с дефицитом протеина S приводит таковому и у реципиента, повышая риск тромбообразования [42]. Напротив, в более позднем сообщении W. H. Kitchens et al. удалось выполнить успешную трансплантацию печени от донора с дефицитом протеина S без развития аналогичного состояния у реципиента. Объяснить полученные разрозненность результатов можно несколькими причинами: разнородностью мутаций протеина S,

коих в настоящий момент насчитывается более 200, формирующих широкий спектр заболеваний различной степени выраженности, а также компенсацией печеночного дефицита протеина S его внепеченочным синтезом у конкретного пациента [42].

Антитромбин III. Синтез протромботических агентов после трансплантации печени запускается несколько активнее, чем антитромботических, что является причиной повышенного риска тромбообразования. Дефицит Антитромбина III (АТ III), гликопротеина, синтезируемого в печени и ингибирующего тромбин, плазминоген и IXa, Ха, XIa и XIIa факторы свертывания крови, развивается, начиная с беспеченочного периода трансплантации, и сохраняется в послеоперационном периоде. По данным ретроспективного одноцентрового обсервационного исследования M. Hukkinen et al. (2022), всем детям, перенесшим трансплантацию печени, требовалось введение АТ III, при этом самостоятельное поддержание его уровня достигалось лишь с 4-го дня терапии после операции. В то же время, уровень протромбина был ниже 70% до 9 дня после операции включительно [25]. В. R. Kim et al. (2023) сравнили эффективность дробного введения АТ III и его продленной послеоперационной инфузии в течение 72 ч после перенесенной трансплантации печени. Так, в группе непрерывного введения удавалось быстрее достигать целевых значений АТ III и поддерживать его в пределах референсных по сравнению с группой дробного введения [29]. Однако стоит отметить, что эффективность рутинного применения АТ III у всех пациентов, перенесших трансплантацию печени, в настоящий момент не доказана и требует дальнейшего углубленного изучения [25].

Концентрат фибриногена. Хотя история фибрина берет свое начало еще на рубеже XVIII–XIX веков, а термин «фибриноген» начинает использоваться несколько десятилетий спустя с предложения Рудольфа Людвига Карла Вирхова (1847 г.), интерес к этому белку, как фактору свертывания крови, разгорелся значительно позже. Кардинальная смена парадигмы произошла во время Второй мировой войны, когда на замену трансфузии цельной крови пришло использование ее компонентов, а позднее и компонентов очищенной плазмы. В качестве гемостатического агента начинает успешно применяться фибриновая пена [35].

Позднее, в конце XX века, было показано, что во время массивной кровопотери и массивной гемотрансфузии уровень фибриногена первым достигает критически низких значений, требующих специфической коррекции для нормального функционирования системы гемостаза [35]. Развитие гипофибриногенемии во время трансплантации печени носит мультифакторный характер, объяснить который пытаются целой плеядой теорий, каждая из которых в итоге приводит к усилению фибринолиза [35].

Традиционно в такой ситуации наиболее популярно применение СЗП и криопреципитата. Однако

этому способу присущ ряд недостатков, связанных не только с объемом трансфузии, но и с возможными рисками различных инфекционных осложнений, которых лишены готовые фармацевтические продукты [30]. Средняя концентрация фибриногена в СЗП составляет приблизительно 2 г/л, а в стандартной дозе СЗП в 300 мл – приблизительно 0,6 г. Однако эта концентрация в значительной степени может варьировать в каждой отдельно взятой дозе [3]. При этом в большинстве исследований эффективность трансфузии СЗП, даже в больших объемах, для коррекции гипофибриногенемии была не доказана. Напротив, криопреципитат оказывает значительно более сильное влияние на коррекцию уровня фибриногена крови [1]. Тем не менее, его использование имеет ряд недостатков: необходимость группового подбора по системе АВ0, необходимое время для подготовки препарата и непосредственно трансфузии, увеличение риска инфекционных осложнений [3].

Концентрат фибриногена снискал широкую популярность во многих странах. Так, в США, Великобритании и Канаде концентрат фибриногена используется только для коррекции врожденного дефицита фибриногена, в то время как в материковой Европе его активно применяют и для врожденных, и для приобретенных гипофибриногенемий.

В России в настоящее время нет зарегистрированных препаратов концентрата фибриногена. В Советском союзе программа производства концентрата фибриногена была закрыта на рубеже 80–90-х гг. XX столетия. Во многом это было обусловлено не только невозможностью достаточной вирусной инактивации сырьевых компонентов, но и невысоким качеством готового продукта. Г. М. Галстян и др. (2014) детально объясняли значимость концентрата фибриногена для пациентов с его дефицитом, необходимость собственного производства в РФ концентрата плазменного вирусинактивированного фибриногена и регистрации его существующих зарубежных аналогов, а кроме того, разработки собственного вирусбезопасного рекомбинантного фибриногена [3]. Позднее, в 2019 г., группой ученых во главе с В. В. Хурдиным был разработан лабораторный метод получения стабильного высокоочищенного вирус-безопасного концентрата фибриногена [8].

В зарубежной практике концентрат фибриногена с большим успехом применяется для уменьшения кровопотери во время кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения. Так, например, в исследовании С. F. Tirotta et al. (2022) было показано, что введенный после прекращения искусственного кровообращения концентрат человеческого фибриногена в дозировке 70 мг/кг значимо снижал объем интраоперационной трансфузии криопреципитата, а амплитуда максимальной плотности сгустка $МСF_{FIBTEM}$ была выше, чем у пациентов, которым проводили стандартную терапию. Однако различий в параметрах

INTEM, EXTEM, HEPTЕМ, а также объеме интраоперационной кровопотери, частоте осложнений и коагулограмме обнаружено не было [46].

В недавнем мета-анализе, проведенном в январе 2024 г. М. Gomes et al. (2024), также была подтверждена эффективность применения концентрата фибриногена для периперационной коррекции гипофибриногенемии у взрослых пациентов общехирургического профиля, не связанных с травматологией и акушерством [20].

В ряде работ был показан терапевтический эффект от введения концентрата фибриногена не только при снижении абсолютного значения фибриногена, но и во время гипофибриногенемии, обусловленной гемодилюцией [20].

Анализ публикаций, посвященных использованию фибриногена, позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, для достижения терапевтического эффекта при коррекции гипофибриногенемии во время кровотечений и коагулопатий применяется достаточно широкий диапазон дозировок: от 25 мг/кг до 75 мг/кг. Во-вторых, выбор пороговых значений по-прежнему остается дискуссионным, в особенности у педиатрических пациентов. По мнению большинства авторов значения фибриногена 1,5–4,5 г/л не требуют коррекции у взрослых пациентов. И в-третьих, хотя большинство клинических исследований показывают эффективность и безопасность использования концентрата фибриногена, фактически нам приходится вводить прокоагулянтный препарат пациентам с коагулопатией и исходно высоким риском развития тромботических осложнений, что требует разработки строгих показаний его введения пациентам в периперационном периоде [20].

Таким образом, концентрат фибриногена может быть незаменимым препаратом в лечении врожденных и приобретенных гипофибриногенемий различной этиологии и может послужить достойной альтернативой концентрату факторов протромбинового комплекса в коррекции гипофибриногенемии во время трансплантации печени как у взрослых пациентов, так, в особенности, и в педиатрической практике. Тем не менее, объем исследований, проведенных к настоящему моменту, не позволяет говорить об этом с абсолютной уверенностью [30].

Заключение

Вектор периперационного ведения пациентов при трансплантации печени независимо от возраста сначала сместился от либеральной инфузионно-трансфузионной терапии к раннему выявлению нарушений в отдельных звеньях системы гемостаза и оперативному прецизионному воздействию на каждое из них, минимально возможной трансфузией компонентов крови, и, как следствие, снижению рисков различных тяжелых сосудистых, печеночных и почечных осложнений, ускоренному восстановлению пациентов. В настоящее время в мировой практике приоритет зачастую отдается фармакотерапии и

компенсации дефицита факторов свертывания крови посредством применения концентратов отдельных факторов или их групп, реинфузии собственных отмытых эритроцитов и использованию сочетания сбалансированных полиионных растворов с альбумином для поддержания адекватного волемического статуса [21]. Кроме того, использование концепции рестриктивной инфузионной терапии значительно снижает объемы трансфузии компонентов крови во время оперативного вмешательства.

Применение КПК, концентратов факторов свертывания крови, концентратов протеинов С и S, хоть и имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с традиционным использованием СЗП, тем не менее, сопряжено с высокой вероятностью развития тромботических состояний. Высокие риски различных осложнений не позволяют рекомендовать рутинное применение данных препаратов. Они могут с осторожностью применяться только при таргетной терапии коагулопатии под контролем вязкоэластических методов периперационной лабораторной диагностики [21].

Достойной альтернативой СЗП и криопреципитату для коррекции приобретенного дефицита фибрино-

гена во время трансплантации печени может послужить концентрат фибриногена. Однако объем данных и проведенных исследований, а также недоступность препарата для применения на территории России не позволяют в настоящий момент делать однозначные заключения и требует дальнейшего изучения [11].

Операции трансплантации печени неминуемо сопровождаются выраженными нарушениями системы гемостаза, которые требуют своевременной и точной коррекции [38]. Стремительное развитие и совершенствование методов лабораторной диагностики, позволяет анестезиологам-реаниматологам осуществлять периперационный контроль стремительно развивающегося состояния и осуществлять его своевременную прецизионную коррекцию. Методики становятся совершеннее, быстрее и доступнее. Происходит упрощение и минимизация влияния человеческого фактора. Кроме того, переживает ренессанс изучение влияния эндотелиальных факторов на свертывающую и противосвертывающую систему крови [2, 9, 44]. Однако изучение работы системы гемостаза во время трансплантации печени еще очень далеко от заключительного этапа как в хирургии взрослых, так, в особенности, и у детей.

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

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

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

- Будник И. А., Морозова О. Л., Цымбал А. А. и др. Влияние концентратов фибриногена, фактора XIII и активированного тромбином ингибитора фибринолиза на плотность и фибринолитическую устойчивость кровяного сгустка в модели гиперфибринолиза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т. 61, № 4. – С. 44–50.
- Буланов А. Ю., Яцков К. В., Шулуток Е. М. и др. Эндогенный гепариноподобный синдром: анализ клинических наблюдений // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 7. – С. 3.
- Галстян Г. М., Берковский А. Л., Журавлев В. В. Нужны ли в России препараты фибриногена? // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 49–59.
- Дзядько А. М., Шерба А. Е., Руммо О. О. Ишемически-реперфузионное повреждение печени // Медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 27–31.
- Минов А. Ф., Дзядько А. М., Руммо О. О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – № 2, Т. 12. – С. 82–91.
- Морозов Ю. А., Медников Р. В., Чернова М. А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. – 2014. – № 1. – С. 82–91.
- Решетняк В. И., Журавель С. В., Кузнецова Н. К. и др. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор) // Общая реаниматология. – 2018. – № 14. – № 5. – С. 58–84.
- Хурдин В. В., Берковский А. Л., Сергеева Е. В. и др. Получение очищенного концентрата фибриногена. // Гематология и трансфузиология. – 2019. – № 1, Т. 64. – С. 73–78.

REFERENCES

- Budnik I. A., Morozova O. L., Tsymbal A. A. et al. The effect of fibrinogen concentrates, factor XIII and a thrombin-activated fibrinolysis inhibitor on the density and fibrinolytic stability of a blood clot in a hyperfibrinolysis model. *Pathological physiology and experimental therapy*, 2017, vol. 61, no. 4, pp. 44–50. (In Russ.).
- Bulanov A. Yu., Yatskov K. V., Shulutko E. M. et al. Endogenous heparin-like syndrome: an analysis of clinical observations. *Anesthesiology and intensive care*, 2012, no. 7, pp. 3. (In Russ.).
- Galstyan G. M., Berkovsky A. L., Zhuravlev V. V. Are fibrinogen preparations needed in Russia? *Anesthesiology and intensive care*, 2014, no. 3, pp. 49–59. (In Russ.).
- Dziadzko A. M., Shcherba A. E., Rummo O. O. Ischemic reperfusion injury of the liver. *Medical Journal*, 2013, no. 1, pp. 27–31. (In Russ.).
- Minov A. F., Dziadzko A. M., Rummo O. O. Hemostasis disorders in liver diseases. *Bulletin of Transplantation and artificial organs*, 2010, no. 2 –12, pp. 82–91. (In Russ.).
- Morozov Yu. A., Mednikov R. V., Chernova M. A. Disorders of the hemostasis system in liver pathology and their diagnosis. *Hemorrhagic diathesis, thrombosis, thrombophilia*, 2014, vol. 1, pp. 82–91. (In Russ.).
- Reshetnyak V. I., Zhuravel S. V., Kuznetsova N. K. et al. The hemostasis system is normal and during liver transplantation (review). *General resuscitation*, 2018, vol. 5, pp. 14, pp. 58–84. (In Russ.).
- Khurtin V. V., Berkovsky A. L., Sergeeva E. V. et al. Obtaining a scientific concentrate of fibrinogen. *Mathematics and Phraseology*, 2019, vol. 64, pp. 1, pp. 73–78. (In Russ.).

9. Agarwal S. The prevalence of a heparin-like effect shown on the thromboelastograph in patients undergoing liver transplantation // *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2008. – № 6. – Vol. 14. – P. 855–860. <https://doi.org/10.1002/lt.21437>.
10. Andrew M. Development of the human coagulation system in the full-term infant // *Blood*. 1987. – Vol. 70, № 1. – P. 165–172. PMID: 3593964
11. Bhalla S. Preoperative risk evaluation and optimization for patients with liver disease // *Gastroenterology report*. – 2024. – Vol. 12. – P. 071. <https://doi.org/10.1093/gastro/goae071>.
12. Bos S. Efficacy of pro- and anticoagulant strategies in plasma of patients undergoing hepatobiliary surgery. // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2020. – Vol. 11, № 18. – C. 2840–2851. <https://doi.org/10.1111/jth.15060>.
13. Boylan J. F. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation // *Anesthesiology*. – 1996. – Vol. 85, № 5. – P. 1043–1048 <https://doi.org/10.1097/00000542-199611000-00012>.
14. Chavez-Tapia N. C. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis // *PloS one*. – 2011. – Vol. 7, № 6. – P. e22581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022581>.
15. Dalmau A. The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study // *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 279–284. <https://doi.org/10.1002/lt.20075>.
16. Dios Domínguez C. De, Pérez Cadena L. G., Pérez Cadena M. G. Does tranexamic acid reduce transfusion requirements in children with cerebral palsy undergoing osteotomies? A systematic review and meta-analysis // *Journal of orthopaedics*. – 2024. – Vol. 58. – P. 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2024.06.036>.
17. Feltracco P. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation // *World Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 1–15. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i1.1>.
18. Freitas Dutra V. de. A challenge for blood management: A patient presenting anti-Vel antibody undergoing orthotopic liver transplantation. // *Transfusion medicine (Oxford, England)*. – 2023. – Vol. 33, № 5. – P. 426–427. <https://doi.org/10.1111/tme.12996>.
19. Gomes M. Safety of fibrinogen concentrate in non-trauma and non-obstetric adult patients during perioperative care: systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – № 12. – P. 13. <https://doi.org/10.3390/jcm13123482>.
20. Görlinger K. ROTEM-guided bleeding management in complex pediatric surgery and obstetrics. – 2018. – № 2. – P. 317–318. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14719.30885>.
21. Hartmann M., Szalai C., Saner F. H. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. // *World journal of gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 1541–1550. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1541>.
22. Himmelreich G. Pathophysiologic role of contact activation in bleeding followed by thromboembolic complications after implantation of a ventricular assist device // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs)*. 1992. – 1995. – Vol. 41, № 3. – P. M790–4. <https://doi.org/10.1097/00002480-199507000-00122>.
23. Hoffman M., Monroe D. M. A cell-based model of hemostasis // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2001. – № 6. – 85. – P. 958–965.
24. Hukkinen M. Antithrombin supplementation for prevention of vascular thrombosis after pediatric liver transplantation // *Journal of pediatric surgery*. – 2022. – Vol. 57, № 11. – P. 666–675.
25. Hung H. C. Protein S for portal vein thrombosis in cirrhotic patients waiting for liver transplantation // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1181. <https://doi.org/10.3390/jcm9041181>.
26. Ker K. Tranexamic acid for postpartum bleeding: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet (London, England)*. – 2024. – Vol. 10463, № 404. – P. 1657–1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02102-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02102-0).
27. Kilerick H. Factors affecting intraoperative blood transfusion requirements during living donor liver transplantation // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – № 19. – P. 13.
28. Kim B. R. Continuous versus intermittent infusion of human antithrombin III concentrate in the immediate postoperative period after liver transplantation // *Clinical and translational science*. – 2023. – Vol. 16, № 7. – P. 1177–1185.
29. Kim J. H. Comparison of fibrinogen concentrate and cryoprecipitate on major thromboembolic events after living donor liver transplantation // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – № 23. – P. 12. <https://doi.org/10.3390/jcm12237496>.
9. Agarwal S. The prevalence of a heparin-like effect shown on the thromboelastograph in patients undergoing liver transplantation. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2008, no. 6, vol. 14, pp. 855–860. <https://doi.org/10.1002/lt.21437>.
10. Andrew M. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*, 1987, vol. 70, pp. 1, no. 165–172. PMID: 3593964.
11. Bhalla S. Preoperative risk evaluation and optimization for patients with liver disease. *Gastroenterology report*, 2024, vol. 12, pp. 071. <https://doi.org/10.1093/gastro/goae071>.
12. Bos S. Efficacy of pro- and anticoagulant strategies in plasma of patients undergoing hepatobiliary surgery. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2020, vol. 11, no. 18, pp. 2840–2851. <https://doi.org/10.1111/jth.15060>.
13. Boylan J. F. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology*, 1996, vol. 85, no. 5, pp. 1043–1048. <https://doi.org/10.1097/00000542-199611000-00012>.
14. Chavez-Tapia N. C. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 2011, vol. 7, pp. 6, no. e22581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022581>.
15. Dalmau A. The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2004, vol. 10, no. 2, pp. 279–284. <https://doi.org/10.1002/lt.20075>.
16. Dios Domínguez C. De, Pérez Cadena L. G., Pérez Cadena M. G. Does tranexamic acid reduce transfusion requirements in children with cerebral palsy undergoing osteotomies? A systematic review and meta-analysis. *Journal of orthopaedics*, 2024, vol. 58, pp. 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2024.06.036>.
17. Feltracco P. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World Journal of Hepatology*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 1–15. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i1.1>.
18. Freitas Dutra V. de. A challenge for blood management: A patient presenting anti-Vel antibody undergoing orthotopic liver transplantation. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 2023, pp. 33, vol. 5, pp. 426–427. <https://doi.org/10.1111/tme.12996>.
19. Gomes M. Safety of fibrinogen concentrate in non-trauma and non-obstetric adult patients during perioperative care: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, no. 12, pp. 13. <https://doi.org/10.3390/jcm13123482>.
20. Görlinger K. ROTEM-guided bleeding management in complex pediatric surgery and obstetrics, 2018, no. 2, pp. 317–318. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14719.30885>.
21. Hartmann M., Szalai C., Saner F. H. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World journal of gastroenterology*, 2016, vol. 22, pp. 4, pp. 1541–1550. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1541>.
22. Himmelreich G. Pathophysiologic role of contact activation in bleeding followed by thromboembolic complications after implantation of a ventricular assist device. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs)*: 1992, 1995, vol. 41, no. 3, pp. M790–4. <https://doi.org/10.1097/00002480-199507000-00122>.
23. Hoffman M., Monroe D. M. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*, 2001, no. 6, 85, pp. 958–965.
24. Hukkinen M. Antithrombin supplementation for prevention of vascular thrombosis after pediatric liver transplantation. *Journal of pediatric surgery*, 2022, vol. 57, no. 11, pp. 666–675.
25. Hung H. C. Protein S for portal vein thrombosis in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Journal of clinical medicine*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 1181. <https://doi.org/10.3390/jcm9041181>.
26. Ker K. Tranexamic acid for postpartum bleeding: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 2024, vol. 10463, no. 404, pp. 1657–1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02102-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02102-0).
27. Kilerick H. Factors affecting intraoperative blood transfusion requirements during living donor liver transplantation. *Journal of clinical medicine*, 2024, no. 19, pp. 13.
28. Kim B. R. Continuous versus intermittent infusion of human antithrombin III concentrate in the immediate postoperative period after liver transplantation. *Clinical and translational science*, 2023, vol. 16, no. 7, pp. 1177–1185.
29. Kim J. H. Comparison of fibrinogen concentrate and cryoprecipitate on major thromboembolic events after living donor liver transplantation. *Journal of clinical medicine*, 2023, no. 23, pp. 12. <https://doi.org/10.3390/jcm12237496>.

30. Koh A. Safety and efficacy of tranexamic acid to minimise perioperative bleeding in hepatic surgery: a systematic review and meta-analysis // *World journal of surgery*. – 2022. – Vol. 46, № 2. – P. 441–449. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06355-2>.
31. Kong H.-Y., Zhao X., Wang K.-R. Intraoperative management and early post-operative outcomes of patients with coronary artery disease who underwent orthotopic liver transplantation // *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.12.003>.
32. Krom R. J. Incidence of postreperfusion hyperfibrinolysis in liver transplantation by donor type and observed treatment strategies // *Anesthesia and analgesia*. – 2023. – Vol. 136, № 3. – P. 518–523. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006302>.
33. Lisman T., Porte R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 6. – P. 878–885. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>.
34. Lubkin D. T., Does an early, balanced resuscitation strategy reduce the incidence of hypofibrinogenemia in hemorrhagic shock? // *Trauma surgery & acute care open*. – 2024. – Vol. 9, № 1. – P. 878–885. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2023-001193>.
35. Martinelli E. S. The debate on antifibrinolytics in liver transplantation: always, never, or sometimes? // *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*. – 2024. – Vol. 74, № 6. – P. 844562. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2024.844562>.
36. Massicotte L. Development of a predictive model for blood transfusions and bleeding during liver transplantation: an observational cohort study // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2018. – Vol. 32, № 4 – P. 1722–1730. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.10.011>.
37. Nacoti M. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 2005–2023. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2005>.
38. Osuna M. Changes in coagulation potential over time after administration of recombinant activated factor VII in an emicizumab-treated hemophilia A patient with inhibitors // *International journal of hematology*. – 2024. – Vol. 120, № 5. – P. 639–644. <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03828-7>.
39. Sabate A., Caballero M., Pérez L. Comments on: tranexamic acid administration during liver transplantation is not associated with lower blood loss or with reduced utilization of red blood cell transfusion // *Anesthesia and analgesia*. – 2024. – Vol. 139, № 4. – P. c32–c33. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000007029>.
40. Scheffert J. L. Timing of factor VIIa in liver transplantation impacts cost and clinical outcomes. // *Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 483–488. <https://doi.org/10.1002/phar.1230>.
41. Schuetze S. M., Linenberger M. Acquired protein S deficiency with multiple thrombotic complications after orthotopic liver transplant // *Transplantation*. – 1999. – Vol. 67, № 10. – P. 1366–1369. <https://doi.org/10.1097/00007890-199905270-00013>.
42. Senzolo M. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation // *Clinics in liver disease*. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.09.004>.
43. Shalaby S. Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis. // *Thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 120, № 8. – P. 1173–1181. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713169>.
44. Sogaard K. K. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment // *BMC gastroenterology*. – 2007. – Vol. 7. – P. 34. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-34>.
45. Tirotta C. F. A Randomized pilot trial assessing the role of human fibrinogen concentrate in decreasing cryoprecipitate use and blood loss in infants undergoing cardiopulmonary bypass // *Pediatric cardiology*. – 2022. – Vol. 43, № 7. – P. 1444–1454. <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02866-4>.
46. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications // *International journal of laboratory hematology*. – 2016. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 66–77. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12531>.
47. Vandyck K. B. Coagulation management during liver transplantation: monitoring and decision making for hemostatic interventions // *Current opinion in organ transplantation*. – 2023. – Vol. 28, № 6. – P. 404–411. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000001101>.
48. Yank V. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications // *Annals of internal medicine*. – 2011. – Vol. 154, № 8. – P. 529–540. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00004>.
49. Warnaar N., Molenaar I. Q., Colquhoun S. D. et al. Intraoperative pulmonary embolism and intracardiac thrombosis complicating liver transplantation: a systematic review // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 2. – P. 297–302. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02831.x>.
30. Koh A. Safety and efficacy of tranexamic acid to minimise perioperative bleeding in hepatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgery*, 2022, vol. 46, no. 2, pp. 441–449. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06355-2>.
31. Kong H.-Y., Zhao X., Wang K.-R. Intraoperative management and early post-operative outcomes of patients with coronary artery disease who underwent orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.12.003>.
32. Krom R. J. Incidence of postreperfusion hyperfibrinolysis in liver transplantation by donor type and observed treatment strategies. *Anesthesia and analgesia*, 2023, vol. 136, no. 3, pp. 518–523. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006302>.
33. Lisman T., Porte R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 6, pp. 878–885. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>.
34. Lubkin D. T., Does an early, balanced resuscitation strategy reduce the incidence of hypofibrinogenemia in hemorrhagic shock? *Trauma surgery & acute care open*, 2024, vol. 9, no. 1, pp. 878–885. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2023-001193>.
35. Martinelli E. S. The debate on antifibrinolytics in liver transplantation: always, never, or sometimes? *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, 2024, vol. 74, no. 6, pp. 844562. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2024.844562>.
36. Massicotte L. Development of a predictive model for blood transfusions and bleeding during liver transplantation: an observational cohort study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2018, vol. 32, no. 4, pp. 1722–1730. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.10.011>.
37. Nacoti M. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, vol. 22, no. 6, pp. 2005–2023. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2005>.
38. Osuna M. Changes in coagulation potential over time after administration of recombinant activated factor VII in an emicizumab-treated hemophilia A patient with inhibitors. *International journal of hematology*, 2024, vol. 120, no. 5, pp. 639–644. <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03828-7>.
39. Sabate A., Caballero M., Pérez L. Comments on: tranexamic acid administration during liver transplantation is not associated with lower blood loss or with reduced utilization of red blood cell transfusion. *Anesthesia and analgesia*, 2024, vol. 139, no. 4, pp. c32–c33. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000007029>.
40. Scheffert J. L. Timing of factor VIIa in liver transplantation impacts cost and clinical outcomes. *Pharmacotherapy*, 2013, vol. 33, no. 5, pp. 483–488. <https://doi.org/10.1002/phar.1230>.
41. Schuetze S. M., Linenberger M. Acquired protein S deficiency with multiple thrombotic complications after orthotopic liver transplant. *Transplantation*, 1999, vol. 67, no. 10, pp. 1366–1369. <https://doi.org/10.1097/00007890-199905270-00013>.
42. Senzolo M. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clinics in liver disease*, 2009, vol. 13, no. 1, pp. 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.09.004>.
43. Shalaby S. Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis. *Thrombosis and haemostasis*, 2020, vol. 120, no. 8, pp. 1173–1181. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713169>.
44. Sogaard K. K. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC gastroenterology*, 2007, vol. 7, pp. 34. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-34>.
45. Tirotta C. F. A Randomized pilot trial assessing the role of human fibrinogen concentrate in decreasing cryoprecipitate use and blood loss in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatric cardiology*, 2022, vol. 43, no. 7, pp. 1444–1454. <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02866-4>.
46. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *International journal of laboratory hematology*, 2016, vol. 38, suppl. 1, pp. 66–77. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12531>.
47. Vandyck K. B. Coagulation management during liver transplantation: monitoring and decision making for hemostatic interventions. *Current opinion in organ transplantation*, 2023, vol. 28, no. 6, pp. 404–411. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000001101>.
48. Yank V. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Annals of internal medicine*, 2011, vol. 154, no. 8, pp. 529–540. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00004>.
49. Warnaar N., Molenaar I. Q., Colquhoun S. D. et al. Intraoperative pulmonary embolism and intracardiac thrombosis complicating liver transplantation: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008, vol. 2, pp. 297–302. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02831.x>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского»,
119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Новиков Денис Игоревич

канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации I, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: rastapyzik@yandex.ru, SPIN: 9963-8303, ORCID: 0000-0001-9685-768X

Зайцев Андрей Юрьевич

д-р мед. наук, зав., главный научный сотрудник отделением анестезиологии и реанимации I, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).
E-mail: rabotaz1@yandex.ru, SPIN: 3013-9774, ORCID: 0000-0001-9425-202X

Филин Андрей Валерьевич

д-р мед. наук, зав. отделением пересадки печени, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: docfilin@inbox.ru, SPIN: 6926-5039, ORCID: 0000-0003-4205-5627

Метелин Алексей Владимирович

врач-хирург, младший научный сотрудник отделения пересадки печени, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского.
E-mail: alex2799757@gmail.com, SPIN: 7733-1158, ORCID: 0000-0002-2399-6811

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrovsky National Scientific Center of Surgery,
2, Abrikosovsky per., Moscow, 119991, Russia

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Novikov Denis I.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivist, Senior Research Fellow of the Department of Anesthesiology and Intensive Care I, Petrovsky National Scientific Center of Surgery.
E-mail: rastapyzik@yandex.ru, SPIN: 9963-8303, ORCID: 0000-0001-9685-768X

Zaitsev Andrey Yu.

Dr. of Sci. (Med.), Head, Chief Research Fellow of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the State Research Center I, Petrovsky National Scientific Center of Surgery, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: rabotaz1@yandex.ru, SPIN: 3013-9774, ORCID: 0000-0001-9425-202X

Filin Andrey V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Liver Transplantation, Petrovsky National Scientific Center of Surgery.
E-mail: docfilin@inbox.ru, SPIN: 6926-5039, ORCID: 0000-0003-4205-5627

Metelin Alexey V.

Surgeon, Junior Research Fellow of the Department of Liver Transplantation, Petrovsky National Scientific Center of Surgery.
E-mail: alex2799757@gmail.com, SPIN: 7733-1158, ORCID: 0000-0002-2399-6811



Профессиональный стресс как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф у персонала отделений анестезиологии-реанимации (обзор литературы)

В. Е. ИРОНОСОВ, Д. О. ИВАНОВ, К. В. ПШЕНИСНОВ*, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ, А. В. АГАФОНОВА

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поступила в редакцию 15.11.2024 г.; дата рецензирования 20.12.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Стресс, ассоциированный с профессиональной деятельностью, является одной из наиболее частых причин сердечно-сосудистых катастроф у специалистов служб экстренного реагирования.

Цель – анализ источников литературы, посвященных оценке уровня стресса и его влиянию на показатели здоровья у медицинского персонала отделений анестезиологии-реанимации.

Материалы и методы. В анализ включено 70 публикаций из реферативных баз данных PubMed и e-library за период с 2017 по 2023 гг. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов: синдром профессионального выгорания, стресс, личность, анестезиолог-реаниматолог, отделение интенсивной терапии, вариабельность ритма сердца, provider burnout syndrome, stress, personality, anesthesiologist, intensive care physician, intensive care unit, heart rhythm variability. После первичного изучения абстрактов из обзора были исключено 20 статей, где отсутствовал доступ к полному тексту, или они были посвящены организационным профилактическим мероприятиям.

Результаты. Продemonстрировано, что длительный рабочий день в течение более 10 лет ассоциирован с увеличением вероятности развития ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у мужчин. Установлено линейное увеличение риска повторных приступов ИБС при длительности работы более 40 часов в неделю в течение 4 лет после перенесенного инфаркта миокарда. Выявлено, что выраженный профессиональный стресс был связан со снижением ВСР, обусловленной парасимпатическими влияниями. У ординаторов-анестезиологов максимальное угнетение вариабельности ритма сердца было отмечено на этапе индукции анестезии и накануне ночного дежурства.

Заключение. Длительное преобладание симпатической активности вегетативной нервной системы и подавление парасимпатических импульсов свидетельствует о высокой вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с уровнем профессионального стресса.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, профессиональный стресс, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

Для цитирования: Иронос В. Е., Иванов Д. О., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Агафонов А. В. Профессиональный стресс как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф у персонала отделений анестезиологии-реанимации (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 139–148. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-139-148>.

Occupational stress as a risk factor for cardiovascular accidents in medical staff of anesthesiology and intensive care units (review)

VYACHESLAV E. IRONOSOV, DMITRIY O. IVANOV, KONSTANTIN V. PSHENISNOV*, YURI S. ALEKSANDROVICH, ANNA V. AGAFONIVA

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

Received 15.11.2024; review date 20.12.2024

ABSTRACT

Introduction. Occupational stress is one of the most common causes of cardiovascular catastrophe among emergency response personnel.

The objective was to analyze the literature sources on assessing the level of stress and its impact on health indicators in medical staff of anesthesiology and intensive care units.

Materials and methods. The analysis included 70 publications from the PubMed and e-library abstract databases for the period from 2017 to 2023. The search was carried out using keywords: professional burnout syndrome, stress, personality, anesthesiologist-resuscitator, intensive care unit, heart rate variability, provider burnout syndrome, stress, personality, anesthesiologist, intensive care physician, intensive care unit, heart rhythm variability. After a primary examination of abstracts, 20 articles were excluded from the review as there was a lack of access to the full text or they were devoted to organizational prevention activities.

Results. It has been demonstrated that a long working day for more than 10 years is associated with an increase in the likelihood of developing coronary heart disease (CHD), especially among men. A linear increase in the risk of recurrent CHD attacks was established in a working time of more than 40 hours a week for four years after a myocardial infarction. It was revealed that severe occupational stress was associated with a decrease in HRV due to parasympathetic influences. In resident anesthesiologists, the maximum inhibition of heart rhythm variability was noted at the stage of induction of anesthesia and on the eve of night watch.

Conclusion. A long-term increase in sympathetic activity of the autonomic nervous system and suppression of parasympathetic impulses indicate a high probability of developing cardiovascular diseases associated with the level of occupational stress.

Keywords: heart rhythm variability, occupational stress, cardiovascular diseases, risk factors

For citation: Ironosov V. E., Ivanov D. O., Pshenishnov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Agafoniva A. V. Occupational stress as a risk factor for cardiovascular accidents in medical staff of anesthesiology and intensive care units (review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 139–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-139-148>.

* Для корреспонденции:
Константин Викторович Пшениснов
E-mail: Psh_K@mail.ru

* Correspondence:
Konstantin V. Pshenishnov
E-mail: Psh_K@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые катастрофы, такие как инфаркт миокарда и инсульт, могут стать причиной летальных исходов, инвалидизации, длительного лечения в стационаре и ухудшения качества жизни [1, 8, 11, 14, 24, 37]. За последние 30 лет частота сердечно-сосудистых заболеваний увеличилась практически в 2 раза [32, 35, 45].

В Российской Федерации, как и в других странах мира, отмечается стойкая тенденция к увеличению случаев инфаркта миокарда, при этом группой риска является трудоспособное население, особенно если их профессиональная деятельность сопряжена с неблагоприятными воздействиями на организм. Особого внимания заслуживают специалисты, работающие в ургентной медицине, службах экстренного реагирования, правоохранительных органах, системе обороны и т. д., которые переносят значительные нагрузки, характеризующиеся колоссальным психоэмоциональным напряжением, воздействием широкого спектра неблагоприятных факторов внешней среды и тяжелым физическим трудом [21, 33, 41, 46, 47, 50].

По данным совместной оценки Всемирной организации здравоохранения и Всемирной организации труда, заболевания и травмы, связанные с трудовой деятельностью, за период с 2007 по 2016 г. стали причиной гибели 1,9 миллиона человек. Ведущими причинами летальных исходов явились хроническая обструктивная болезнь легких (450 тыс. умерших); нарушение мозгового кровообращения (400 тыс. умерших) и ишемическая болезнь сердца (350 тыс. умерших). Производственные травмы привели к смерти лишь в 19% случаев – 360 тыс. умерших [49].

Вариабельность сердечного ритма является важным физиологическим показателем, отражающим работу блуждающего и симпатического нервов, активность которых тесно связана со стрессом, в том числе обусловленным профессиональной деятельностью [34, 40]. Доказано, что длительно существующий дисбаланс между симпатическими и парасимпатическими влияниями, развивающийся в условиях хронического стресса, может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний, хотя количество публикаций, посвященных оценке влияния профессиональной деятельности специалистов здравоохранения на состояние здоровья крайне мало, что явилось основанием для выполнения данной работы [6, 7, 12, 17, 20, 30].

Цель исследования – анализ источников литературы, посвященных оценке уровня стресса и его влиянию на показатели здоровья у медицинского персонала отделений анестезиологии-реанимации и реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ).

Материалы и методы

В анализ включено 70 публикаций из реферативных баз данных PubMed и eLibrary за период с 2017

по 2023 гг. Поиск осуществляли с использованием ключевых слов: синдром профессионального выгорания, стресс, личность, анестезиолог-реаниматолог, отделение интенсивной терапии, вариабельность ритма сердца, provider burnout syndrome, stress, personality, anesthesiologist, intensive care physician, intensive care unit. После первичного изучения абстрактов из обзора было исключено 20 статей, в которых отсутствовал доступ к полному тексту или они были посвящены организационным и профилактическим мероприятиям.

Стресс как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Среди значимых стрессогенных профессиональных факторов особое значение имеет увеличение длительности рабочего времени и суточная (в том числе ночная работа), изучению влияния которых у врачей и других работников здравоохранения посвящен ряд публикаций [26–28].

С целью изучения влияния нарушения сна и/или уменьшения его длительности после инфаркта миокарда (ИМ) на ремоделирование внеклеточного матрикса сердца М. Aghajani et al. (2023) провели экспериментальное исследование на животных, в котором было установлено, что через 24 часа после операции у ряда животных наблюдалось уменьшение длительности сна в течение шести дней. Уровни креатинфосфокиназы (СК-МВ), преальбумина (РАВ) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови оценивали на 1, 8 и 21-й дни после операции. Через 21 день после операции оценивали гемодинамические параметры и экспрессию металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и TNF- α , а также фиброз миокарда и апоптоз в неинфарктной области левого желудочка.

Выявлено, что значительное снижение уровней СК-МВ, РАВ и TNF- α в сыворотке крови на 21-й день после операции характерно лишь для животных с инфарктом миокарда, у которых хронические расстройства сна отсутствовали, в то время как при их наличии концентрация маркеров, отражающих повреждение миокарда, оставалась крайне высокой. Кроме этого установлено, что хронические расстройства сна после ИМ ухудшают показатели гемодинамики левого желудочка, приводя к дисбалансу MMPs и TIMP-1, увеличению активности окислительных и воспалительных процессов, которые лежали в основе фиброза и апоптоза кардиомиоцитов. Авторы пришли к выводу, что расстройства сна после ИМ могут стать причиной патологического ремоделирования левого желудочка из-за усиления воспалительных реакций, а также окислительной нагрузки и/или антиоксидантной недостаточности, которые, в свою очередь, нарушают баланс между MMPs и их ингибиторами [5].

В дальнейших исследованиях авторы предприняли попытку оценить, как острый дефицит сна перед

ишемией миокарда влияет на высвобождение окситоцина из паравентрикулярных нейронов и его корреляцию с активностью симпатической нервной системы, влияя на последующее ремоделирование левого желудочка после инфаркта миокарда. Исследование включало в себя индукцию острого дефицита сна и моделирование инфаркта миокарда, после чего проводили забор крови, эвтаназию животных и забор тканей сердца и мозга для гистологической оценки экспрессии генов. Эвтаназию животных проводили через 24 часа и 14 дней после инфаркта миокарда. Установлено, что острый дефицит сна перед инфарктом миокарда сопровождается увеличением уровня адреналина в сыворотке крови в течение суток после инфаркта, усилением регуляции экспрессии окситоцина и активацией процессов свободно-радикального окисления в паравентрикулярных нейронах. Кроме того, острый дефицит сна перед ИМ приводит к достоверному снижению уровня преальбумина в сыворотке крови через 14 дней, уменьшению зоны инфаркта, повышению уровней тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) в левом желудочке. Гистологический анализ позволил установить значимое уменьшение степени выраженности фиброза левого желудочка у пациентов с острым дефицитом сна до ишемии миокарда. Авторы полагают, что активация паравентрикулярных нейронов окситоцином, синтез которого значительно увеличивается на фоне длительного дефицита сна, приводит к увеличению симпатических воздействий на сердце перед ишемией, что запускает реакцию прекодиционирования, тем самым опосредуя кардиопротекцию через снижение уровня биомаркеров окислительного стресса и регулируемое ремоделирование внеклеточного матрикса [4].

M. Fadel et al. (2020) стремились определить связь между кумулятивным воздействием продолжительного рабочего дня и ИБС с учетом соответствующих факторов, препятствующих развитию заболевания. Из 137 854 включенных участников 69 774 были мужчинами. Зарегистрировано 1875 случаев (1,36%) ИБС, а о воздействии длительного рабочего дня сообщили 42 462 пациента (30,8%), у 14 474 (10,50%) из которых он имел место в течение 10 лет и более. Продemonстрировано, что длительный рабочий день в течение более 10 лет ассоциирован с увеличением вероятности развития ИБС (скорректированное отношение шансов 1,24 (1,08–1,43; $p = 0,0021$). При стратифицированном анализе этот эффект не наблюдался у женщин, хотя был значительно выражен у мужчин (1,28 (1,11–1,48, $p = 0,0008$). Таким образом, авторами установлена положительная связь между кумулятивным воздействием продолжительности рабочего дня и риском развития ишемической болезни сердца у мужчин [15].

A. M. Fink (2020) провели анализ 34 публикаций, посвященных использованию оценки вариабельности ритма сердца у специалистов, работающих

в ночную смену. Установлено, что работа в ночное время суток усиливает симпатические влияния на вариабельность ритма сердца, однако во многих случаях важные методологические детали не были отражены – количество и продолжительность записей электрокардиограммы, частота дискретизации, длительность сегмента R-R, методы вейвлет-преобразования [16].

X. Trudel et al. (2021) изучили влияние длительного рабочего дня на риск развития повторных приступов ИБС. В исследование вошло 967 мужчин и женщин в возрасте от 35 до 59 лет, которые вернулись к работе после первого инфаркта миокарда. Установлено, что повторные случаи ИБС имели место у 205 пациентов. Сотрудники, работающие сверхурочно (≥ 55 часов в неделю), имели более высокий риск повторных приступов (отношение рисков к 35–40 часам в неделю: 1,67; 95% доверительный интервал: 1,10–2,53). Продemonстрировано линейное увеличение риска после 40 часов работы в неделю и более выраженный эффект после первых 4 лет наблюдения при сочетании длительного рабочего дня с нагрузкой на работе. Авторы пришли к выводу, что специалисты, возвращающиеся к работе после первого ИМ и имеющие продолжительный рабочий день в течение недели, подвержены увеличению риска повторных приступов ишемической болезни сердца [42].

B. Hunger et al. (2022) оценили наличие взаимосвязей между показателями здоровья (сердечно-сосудистые заболевания, психологический статус), уровнем психосоциального стресса и рабочей нагрузкой у специалистов, работающих в дневное и ночное время суток. Всего было обследовано 199 сотрудников, средний возраст которых составил 40 ± 12 лет, распределение по полу было приблизительно одинаковым. Уровень психосоциального стресса на работе оценивали с помощью опросника дисбаланса «Достижение – Вознаграждение». В процессе исследования были выделены три уровня психосоциального стресса на работе: 1) низкий (36%); 2) нормальный (44%); 3) высокий уровень стресса с риском манифестации сердечно-сосудистых катастроф (20%). Физиологический уровень психосоциального напряжения во время профессиональной деятельности отмечен в группах с низким уровнем стрессогенности, в то время как в группе риска у 28% сменных работников наблюдался угрожающий здоровью стресс и у 48% – чрезмерный. Существенных различий в показателях сердечно-сосудистой заболеваемости в зависимости от степени выраженности стресса выявлено не было, сменная работа не оказала существенного влияния на частоту поражения кардиоваскулярной системы. Специалисты из группы риска, для которых была характерна сменная работа, имели значительные нарушения психологического здоровья (18 vs 1,6%) и ИР (52 против 0/12%), по сравнению с группой с низким уровнем стресса и нормальной работой. Авторы приходят к выводу, что отсутствие способности восстанавливаться после стресса является

самым сильным прогностическим фактором, определяющим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, лежащих в основе деления специалистов на кластеры [22].

В систематическом обзоре S. Järvelin-Pasanen et al. (2018) изучались исследования, касающиеся связи между профессиональным стрессом и ВСП во время работы. Анализ десяти публикаций с размером выборки от 19 до 653 участников показал, что наиболее распространенными методами оценки профессионального стресса были опросники характера работы и опросник дисбаланса достижений и вознаграждения. ВСП оценивали с помощью 24-часовой или более длительной холтеровской ЭКГ или мониторинга ЧСС и анализировали с использованием стандартных параметров временной и частотной характеристик. Основным открытием явилось то, что выраженный профессиональный стресс был связан со снижением ВСП, обусловленной парасимпатическими влияниями, что проявлялось в снижении RMSSD и мощности HF, а также в увеличении отношения LF/HF [23].

Условия труда как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у врачей ургентных специальностей

В настоящее время имеется большое количество исследований, посвященных анализу рабочих нагрузок у врачей, чья профессиональная деятельность сопряжена с высоким уровнем личной ответственности, интенсивным характером работы, работой в ночную смену или воздействием биологических и химических факторов на рабочем месте, что определяет высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 13, 15, 18, 19, 21, 26, 43].

S. K. Hegde et al. (2016) при оценке факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у 250 врачей и медицинских сестер установили, что 31,2% всех респондентов и 49,2% врачей имели высокий риск манифестации сердечно-сосудистых заболеваний. В 30,4% случаев риск был обусловлен малоподвижным образом жизни, при этом среди врачей он был значительно выше (42,1%). У 19,8% врачей высокая вероятность сердечно-сосудистых катастроф была обусловлена особенностями питания. Преклонный возраст оказался статистически значимым фактором риска во всех группах. На основании полученных данных авторы полагают, что врачи в большей степени подвержены высокому риску прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с медсестрами и с населением в целом [19].

Систематические обзоры литературы по изучению ВСП у врачей скорой помощи по сравнению с другими специалистами, проведенные B. Thielmann et al. (2021, 2022), позволили установить, что парасимпатические влияния являются основными индикаторами вариабельности ритма сердца, отражающими степень выраженности стресса [38, 39].

C. Schöniger et al. (2020), изучив уровень стрессогенной нагрузки у врачей вертолетной службы скорой медицинской помощи во время дежурств в составе авиационных медицинских бригад, работы в клинике и в выходные дни (контрольный день), а также сравнив фазы активности и отдыха для оценки функционирования автономной нервной системы установили, что самая высокая частота сердечных сокращений имела место во время приземления с целью оказания экстренной медицинской помощи (107,3 ударов в мин), что было значительно выше, чем во время активных фаз дня в клинике (88,3 удара в мин) и контрольного дня (83,3 удара в мин). SDNN (standard deviation of all normal RR) был значительно выше в дни дежурств в составе авиационных медицинских бригад до сигнала тревоги (72,2 мс) по сравнению с работой в клинике ($M = 38,42$ мс, $SD = 15,16$ мс) и в выходные дни, для которого было характерно минимальное значение (39,11 мс). Максимальное отношение LF/HF имело место во время активной деятельности в клинике ($M = 1281,84\%$), что было значительно выше, чем во время дежурств по авиации. Минимальный уровень LF/HF за все дни тестирования был обнаружен во время выходного дня (693,74%). Таким образом, были выявлены значительные колебания частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца в зависимости от характера профессиональной деятельности, при этом максимальная активация симпатических влияний имела место во время дежурств в составе авиационных медицинских бригад, при этом субъективная стрессовая нагрузка была в основном низкой. Что касается фаз отдыха, то существенных различий между всеми днями тестирования выявлено не было, что свидетельствует о наличии адаптационных механизмов и наличии способности к восстановлению между фазами высокой стрессовой нагрузки [36].

Н. Е. Ревина и др. (2013) установили, что для врачей скорой помощи с синдромом эмоционального выгорания характерно наличие различных типологических особенностей регуляции сердечного ритма, а также адаптивных возможностей организма. Снижение уровня адаптации отмечают у специалистов с умеренным и выраженным преобладанием центральной регуляции, находящихся на III и II стадии синдрома, по сравнению с врачами, находящимися на I стадии синдрома эмоционального выгорания с преобладанием автономной регуляции сердечного ритма [2].

K. Hattori et al. (2020) провели одноцентровое исследование, куда вошло тридцать три ординатора анестезиолога-реаниматолога, у которых была оценена вариабельность сердечного ритма как показатель уровня стресса. Установлено, что для ординаторов характерно уменьшение стандартного отклонения среднего значения 5-минутных интервалов R-R от нормы (SDANN) по сравнению с другими здоровыми волонтерами того же возраста ($69,3$ vs $137,0 \pm 43,0$ мс, $p < 0,05$), что указывало на снижение активности

вегетативной нервной системы на протяжении всей профессиональной деятельности. Во-вторых, во время выполнения индукции анестезии у ординаторов регистрировались максимальные значения отношения низких и высоких частот ($1,326 \text{ vs } 0,846$; $p < 0,05$), низкое HF ($3326 \text{ vs } 5967 \text{ мс}$; $p < 0,05$) и более низкое стандартное отклонение интервалов R-R от нормы ($50,5$ против $79,4 \text{ мс}$), что свидетельствовало о значительном угнетении активности вегетативной нервной системы на данном этапе проведения анестезии, хотя предполагалось, что это будет самый напряженный период. Психологический статус ординаторов, участвовавших в исследовании, оставался без изменений в течение суток [18].

M. L. Wang (2018) оценили 5-минутную запись электрокардиограммы у восьми ординаторов-анестезиологов на трех этапах: 1) утром накануне обычного рабочего дня (базовый уровень); 2) утром перед ночной сменой (в ожидании ночного дежурства); 3) утром после ночной смены. Установлено, что утром перед ночным дежурством наблюдалось значительное снижение показателей ВСР, связанных с парасимпатическими влияниями (высоко-частотная мощность и среднеквадратичный показатель стандартного отклонения интервалов R-R), по сравнению с обычным рабочим днем. Средняя разница в мощности высокочастотных сигналов между двумя группами составила $80,2 \text{ мс}$ (95% доверительный интервал, $14,5\text{--}146$), а среднеквадратичный показатель стандартного отклонения R-R интервалов составил 26 миллисекунд (95% доверительный интервал, $7,2\text{--}44,8$), при $P = 0,016$ и $0,007$ соответственно. Таким образом, снижение парасимпатической активности связано со стрессом, обусловленным ожиданием ночного дежурства. Показатели ВСР утром после дежурства не отличались от показателей обычного рабочего дня [48].

F. O. Ulguim et al. (2020) провели исследование, посвященное выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и профессионального стресса у 45 сотрудников клинической больницы. Регистрировались антропометрические переменные, артериальное давление, биохимические маркеры и показатели здоровья и профессионального стресса. 60% участников сообщили о малоподвижном образе жизни. Анализ независимых факторов риска показал, что 55,6% специалистов имели в семейном анамнезе гипертоническую болезнь, 22,2% – инфаркт миокарда и инсульт и 13,3% – сахарный диабет. У 55,5% были выявлены избыточный вес и ожирение, процент жира в организме был выше нормы или указывал на склонность к ожирению у 73,3% участников. Приблизительно у 71,1% участников показатели артериального давления были в пределах нормы. Общий холестерин был высоким или пограничным у 88,9%. При оценке профессионального риска 55,5% участников были отнесены к категории лиц со средней степенью риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с профессиональным стрессом [43].

M. H. Liao et al. (2022), оценив изменения факторов сердечно-сосудистого риска у сотрудников экстренных медицинских служб и других работников больниц во время пандемии COVID-19, выявили наиболее уязвимые категории специалистов с высокой вероятностью манифестации сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что для данной категории специалистов характерно значительное увеличение индекса массы тела, показателей артериального давления, глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови после пандемии, что в большей степени было выражено у женщин. У сотрудников с более высоким уровнем образования и/или большим стажем работы наблюдалось более выраженное увеличение индекса массы тела, уровня триглицеридов и общего холестерина в плазме крови, чем у других работников, что было особенно справедливо для женщин. Частота артериальной гипертензии была значительно выше у пожилых сотрудников – $\text{AOR} = 3,5$ [29].

S. Deng et al. (2024) изучили связь между продолжительностью дневного сна во время суточного дежурства и показателями ВСР в повседневной жизни медицинских работников. В качестве индикаторов хронических и долгосрочных изменений были оценены циркадные закономерности показателей вариабельности сердечного ритма. Проанализированы показатели 146 медицинских работников, регулярно работающих в ночную смену, которые были разделены на четыре группы на основе их самооценки продолжительности дневного сна. С помощью клинических шкал оценивались наличие депрессии, тревоги, стресса, усталости и сонливости. Линейный регрессионный анализ выявил наличие положительной зависимости между дневным сном продолжительностью 61–120 мин и 24-часовыми индексами вариабельности сердечного ритма в дневное и ночное время и амплитудой колебаний парасимпатической активности в течение одного циркадного цикла. Установлено, что дневной сон продолжительностью 61–120 мин во время суточных дежурств может принести значительную пользу здоровью медицинских работников [13].

Профессиональный стресс как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у медицинских сестер

Медицинские сестры играют весьма значимую роль в оказании медицинской помощи и оптимизации ресурсов здравоохранения во всем мире, однако их профессиональная деятельность является очень напряженной и требует высокой концентрации внимания и значительных физических усилий, что может спровоцировать ряд заболеваний, в особенности сердечно-сосудистой системы.

Изучению данной проблемы посвящен метаанализ S. Khani et al. (2024), в котором оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у медицинских сестер. В анализ были включены

22 статьи, куда вошло 117 922 человека. Среди всех факторов риска основным был признан малоподвижный образ жизни и отсутствие регулярной физической активности, который был выявлен в 46,3% случаев. Сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе были выявлены у 41,9%, избыточный вес – у 33,3% и употребление алкоголя – у 24,6% обследованных. Среди медсестер, работающих посменно, почти все факторы риска имели более высокую оценку по сравнению с медсестрами, работающими ежедневно, что свидетельствует об имеющихся проблемах со здоровьем [25].

F. Marcatto et al. (2014) оценили 215 анкет, заполненных медицинскими сестрами, оценивающих наличие факторов стресса на рабочем месте и их влияние на психосоматические жалобы за предыдущие шесть месяцев. Продemonстрировано, что такой фактор, как «Отношения», оказался предиктором тахикардии, раздражительности, тревожности, головной боли, физической и умственной усталости. «Требования» и «Поддержка руководителей» также ассоциировались с появлением конкретных психосоматических расстройств, что свидетельствует о необходимости тщательного устранения факторов стресса, связанных с межличностными отношениями и организацией труда [31].

С целью изучения связи объективных и субъективных требований к работе с эффективностью восстановления в дневное время V. Väisänen et al. (2024) провели регистрацию ВСР у 95 медсестер, ухаживающих за пациентами на дому. Все участники исследования фиксировали свои рабочие задачи в течение дня и заполняли анкету о самочувствии. Количество пациентов в течение недели, длительность работы с ними и характер мероприятий ухода также вошли в результаты опроса. Установлено, что средняя продолжительность дневного отдыха между работой составляла 75 мин. Увеличение количества пациентов, непрерывная деятельность по уходу и необходимость выполнения более ответственных мероприятий были связаны с низким уровнем восстановления. Результаты продемонстрировали, что уменьшение рабочей нагрузки может способствовать лучшему восстановлению в дневное время [44].

R. Borchini (2018), оценив показатели высокочастотной и низкочастотной составляющих ВРС у 36 здоровых медицинских сестер в зависимости от уровня стресса, связанного с профессиональной деятельностью, установили, что как продолжительный, так и недавно перенесенный значительный профессиональный стресс были ассоциированы со снижением мощности высокочастотных показателей во время работы [10]. Кроме того, длительный стресс ассоциируется с отсутствием восстановления в периоды отдыха [9, 10].

X. Li et al. (2022) на основании ВСР оценили уровень стресса во время работы у 7 медсестер нейрохирургического отделения и 9 – из отделения интенсивной терапии (ОИТ). У медицинских сестер ОИТ, а также сотрудников, чья рабочая смена была

более длительной, имели место высокие показатели низкочастотных составляющих и низкие – высокочастотных характеристик в сочетании со снижением RMSSD (the squared root of the mean squared differences of successive NN intervals; среднеквадратичное значение последовательных различий между сердечными сокращениями), что свидетельствовало о преобладании активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Высокие показатели низкочастотных характеристик были ассоциированы с высокими оценками по всем субшкалам системы Chinese Nurses Stress Response Scale, в то время как у персонала с низким уровнем высокочастотных характеристик и RMSSD отмечались высокие показатели только по субшкалам социальной фобии и усталости [28].

H. Krieger et al. (2024) предприняли попытку оценить субъективные и объективные показатели стресса у медицинских сестер Германии во время пандемии COVID-19, а также эффективность восстановления работоспособности после выходного дня. В рамках исследования была оценена ВСР и уровень стресса в течение трех рабочих и одного выходного дня. С помощью опроса были получены данные об условиях труда, проблемах, связанные с COVID-19, наличии депрессии, тревожности, генерализованного тревожного расстройства, дисбаланса «Достижение – Вознаграждение», конфликта между работой и личной жизнью. При сравнении рабочих дней с выходными была отмечена значительная разница в физической и умственной нагрузке, эмоциональном истощении и переутомлении с более высокими оценками в рабочие дни. Показатели ВРС в рабочие и выходные дни не имели значимых различий. Установлена статистически значимая корреляционная зависимость между страхом заразиться COVID-19 и снижением ВРС ($r = -0,336$, $p = 0,045$), а также между страхом заражения родственников и снижением ВРС ($r = -0,442$, $p = 0,007$). Более высокая оценка степени выраженности конфликта между работой и семьей также была ассоциирована с низкой вариабельностью ритма сердца – $R = -0,424$, $p = 0,01$. Особого внимания заслуживает то, что показатели ВРС существенно отличались от субъективной оценки уровня стресса, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, оценивающих влияние профессионального и других видов стресса на вариабельность сердечного ритма [27].

Выводы

1. Увеличение продолжительности рабочего времени, суточные дежурства, малоподвижный образ жизни и особенности питания являются основными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у врачей анестезиологов-реаниматологов и медицинских сестер отделений анестезиологии-реанимации и реанимации и интенсивной терапии.

2. Длительное увеличение симпатической активности вегетативной нервной системы и подавление парасимпатических импульсов ассоциируется с высокой вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне профессионального стресса.

3. Вариабельность ритма сердца является одним из интегральных показателей, отражающих уровень стресса, ассоциированного с профессиональной деятельностью, который целесообразно использовать при разработке комплекса профилактических мероприятий, направленных на предотвращение сердечно-сосудистых катастроф у медицинского персонала ОАРИТ.

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

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

Вклад авторов. Ироносов В. Е. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования). Иванов Д. О. – 20% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи). Пшениснов К. В. – 20% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи). Александрович Ю. С. – 20% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи). Агафонова А. В. – 20% (анализ литературы по теме исследования, написание первичного текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Author contributions. V. E. Ironosov – 20% (development of the research concept and design, analysis of the literature on the research topic). Ivanov D. O. – 20% (scientific editing, approval of the final text of the article). Pshenisnov K. V. – 20% (analysis of literature on the research topic, writing the text of the article, technical editing, approval of the final text of the article). Aleksandrovich Yu. S. – 20% (scientific editing, approval of the final text of the article). Agafonova A.V. – 20% (analysis of the literature on the research topic, writing the primary text of the article, approval of the final text of the article).

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания на научные исследования и разработки ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Financing: The work was carried out within the framework of the state assignment for research and development of the St. Petersburg State Pediatric Medical University.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д. О., Орел В. И., Александрович Ю. С. и др. Заболевания сердечно сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы // Медицина и организация здравоохранения. – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 4–12.
2. Ревина Н. Е., Васильев А. Г. Оценка изменений вариабельности сердечного ритма на разных стадиях синдрома эмоционального выгорания у врачей скорой помощи // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 3. – С. 86–88.
3. Хмельницкий И. В., Горбачев В. И., Горбачева С. М. Оценка вариабельности ритма сердца в анестезиологической практике // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 53–58. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-1-53-58>.
4. Aghajani M., Aghajani M., Moghaddam E. K. et al. Acute sleep deprivation (ASD) and cardioprotection: Impact of ASD on oxytocin-mediated sympathetic nervous activation preceding myocardial infarction // *Neuropeptides*. – 2024. – Vol. 107. – P. 102453. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2024.102453>.
5. Aghajani M., Imani A., Kardar G. et al. Unfavorable left ventricular remodeling due to experience of chronic sleep restriction after myocardial infarction: The role of matrix metalloproteinases & oxidative stress // *Cardiovasc Pathol*. – 2023. – № 62. – P. 107460. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2022.107460>.
6. Bairey Merz C. N., Elboudwarej O., Mehta P. The autonomic nervous system and cardiovascular health and disease: a complex balancing act // *JACC Heart Fail*. – 2015. – Vol. 3, № 5. – P. 383–385. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.01.008>.
7. Balasubramanian P., Hall D., Subramanian M. Sympathetic nervous system as a target for aging and obesity-related cardiovascular diseases // *Geroscience*. – 2019. – Vol. 41, № 1. – P. 13–24. <https://doi.org/10.1007/s11357-018-0048-5>.
8. Benjamin E. J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 10. – e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
9. Borchini R., Bertù L., Ferrario M. M. et al. Prolonged job strain reduces time-domain heart rate variability on both working and resting days among

REFERENCES

1. Ivanov D. O., Orel V. I., Aleksandrovich Yu. S. et al. Diseases of the cardiovascular system as the leading cause of death in Russian Federation: ways of problem solution. *Medicine and health care organization*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 4–12. (In Russ.).
2. Revina N. Ye., Vasilyev A. G. Assessment of changes in heart rate variability at different stages of burnout in emergency doctors. *Pediatr*, 2013, vol. 4, no. 3, pp. 86–88. (In Russ.).
3. Khmel'nitskiy I. V., Gorbachev V. I., Gorbacheva S. M. Evaluation of the heart rhythm variability in anesthesiological practice. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2016, vol. 13, no. 1, pp. 53–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-1-53-58>.
4. Aghajani M., Aghajani M., Moghaddam E. K. et al. Acute sleep deprivation (ASD) and cardioprotection: Impact of ASD on oxytocin-mediated sympathetic nervous activation preceding myocardial infarction. *Neuropeptides*, 2024, vol. 107, pp. 102453. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2024.102453>.
5. Aghajani M., Imani A., Kardar G. et al. Unfavorable left ventricular remodeling due to experience of chronic sleep restriction after myocardial infarction: The role of matrix metalloproteinases & oxidative stress. *Cardiovasc Pathol*, 2023, no. 62, pp. 107460. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2022.107460>.
6. Bairey Merz C. N., Elboudwarej O., Mehta P. The autonomic nervous system and cardiovascular health and disease: a complex balancing act. *JACC Heart Fail*, 2015, vol. 3, no. 5, pp. 383–385. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.01.008>.
7. Balasubramanian P., Hall D., Subramanian M. Sympathetic nervous system as a target for aging and obesity-related cardiovascular diseases. *Geroscience*, 2019, vol. 41, no. 1, pp. 13–24. <https://doi.org/10.1007/s11357-018-0048-5>.
8. Benjamin E. J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019, vol. 139, no. 10, e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
9. Borchini R., Bertù L., Ferrario M. M. et al. Prolonged job strain reduces time-domain heart rate variability on both working and resting days among

- cardiovascular-susceptible nurses // *Int J Occup Med Environ Health*. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 42–51. <https://doi.org/10.2478/s13382-014-0289-1>.
10. Borchini R., Veronesi G., Bonzini M. et al. Heart rate variability frequency domain alterations among healthy nurses exposed to prolonged work stress // *Int J Environ Res Public Health*. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 113. <https://doi.org/10.3390/ijerph15010113>.
 11. Cimmino G., Natale F., Alfieri R. et al. Non-conventional risk factors: “Fact” or “Fake” in cardiovascular disease prevention? // *Biomedicine*. – 2023. – Vol. 11, № 9. – P. 2353. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11092353>.
 12. Del Rivero Morfin P. J., Marx S. O., Ben-Johny M. Sympathetic nervous system regulation of cardiac calcium channels // *Handb Exp Pharmacol*. – 2023. – Vol. 279. – P. 59–82. https://doi.org/10.1007/164_2022_632.
 13. Deng S., Wang Q., Fan J. et al. Association of intra-shift nap duration with heart rate variability in medical night shift workers // *J Sleep Res*. – 2024. – Vol. 33, № 2. – e13935. <https://doi.org/10.1111/jsr.13935>.
 14. Di Palo K. E., Feder S., Baggenstos Y. T. et al. Palliative pharmacotherapy for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2024. – Vol. 17, № 8. – e000131. <https://doi.org/10.1161/HCQ.0000000000000131>.
 15. Fadel M., Li J., Sembajwe G. et al. Cumulative exposure to long working hours and occurrence of ischemic heart disease: evidence from the CONSTANCES cohort at inception // *J Am Heart Assoc*. – 2020. – Vol. 9, № 12. – e015753. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015753>.
 16. Fink A. M. Measuring the effects of night-shift work on cardiac autonomic modulation: an appraisal of heart rate variability metrics // *Int J Occup Med Environ Health*. – 2020. – Vol. 33, № 4. – P. 409–425. <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.01560>.
 17. Gottlieb L. A., Mahfoud F., Stavarakis S. et al. Autonomic nervous system: a therapeutic target for cardiac end-organ damage in hypertension // *Hypertension*. – 2024. – Vol. 81, № 10. – P. 2027–2037. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.19460>.
 18. Hattori K., Asamoto M., Otsuji M. et al. Quantitative evaluation of stress in Japanese anesthesiology residents based on heart rate variability and psychological testing // *J Clin Monit Comput*. – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. 371–377. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00305-z>.
 19. Hegde S. K., Vijayakrishnan G., Sasankh A. K. et al. Lifestyle-associated risk for cardiovascular diseases among doctors and nurses working in a medical college hospital in Tamil Nadu, India // *J Family Med Prim Care*. – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 281–285.
 20. Hennis K., Piantoni C., Biel M. et al. Pacemaker channels and the chronotropic response in health and disease // *Circ Res*. – 2024. – Vol. 134, № 10. – P. 1348–1378. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323250>.
 21. Hu Z., Cao X., Jing P. et al. Work stress and changes in heart rate variability among employees after first acute coronary syndrome: a hospital-based longitudinal cohort study // *Front Public Health*. – 2024. – Vol. 12. – P. 1336065. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1336065>.
 22. Hunger B., Seibt R. Psychosocial work stress and health risks – a cross-sectional study of shift workers from the hotel and catering industry and the food industry // *Front Public Health*. – 2022. – № 10. – P. 849310. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.849310>.
 23. Järvelin-Pasanen S., Sinikallio S., Tarvainen M. P. Heart rate variability and occupational stress-systematic review // *Ind Health*. – 2018. – Vol. 56, № 6. – P. 500–511. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2017-0190>.
 24. John A., Bouillon-Minois J. B., Bagheri R. et al. The influence of burnout on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *Front Psychiatry*. – 2024. – № 15. – P. 1326745. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1326745>.
 25. Khani S., Rafiei S., Ghashghaee A. et al. Cardiovascular risk factors among nurses: A global systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19, № 3. – e0286245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286245>.
 26. Klick J. C., Syed M., Leong R. et al. Health and well-being of intensive care unit physicians: how to ensure the longevity of a critical specialty // *Anesthesiol Clin*. – 2023. – Vol. 41, № 1. – P. 303–316. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.10.009>.
 27. Krieger H., Rhein C., Morawa E. et al. Using heart rate variability to assess nurses’ stress during the COVID-19 pandemic // *West J Nurs Res*. – 2024. – Vol. 46, № 7. – P. 492–500. <https://doi.org/10.1177/01939459241252078>.
 28. Li X., Zhu W., Sui X. et al. Assessing workplace stress among nurses using heart rate variability analysis with wearable ECG device-a pilot study // *Front Public Health*. – 2022. – № 9. – P. 810577. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.810577>.
 29. Liao M. H., Lai Y. C., Lin C. M. Cardiovascular risk factors in hospital workers during the COVID-19 pandemic: a hospital-based repeated measures study // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 23. – P. 16114. <https://doi.org/10.3390/ijerph192316114>.
 - cardiovascular-susceptible nurses. *Int J Occup Med Environ Health*, 2015, vol. 28, no. 1, pp. 42–51. <https://doi.org/10.2478/s13382-014-0289-1>.
 10. Borchini R., Veronesi G., Bonzini M. et al. Heart rate variability frequency domain alterations among healthy nurses exposed to prolonged work stress. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 113. <https://doi.org/10.3390/ijerph15010113>.
 11. Cimmino G., Natale F., Alfieri R. et al. Non-conventional risk factors: “Fact” or “Fake” in cardiovascular disease prevention? *Biomedicine*, 2023, vol. 11, no. 9, pp. 2353. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11092353>.
 12. Del Rivero Morfin P. J., Marx S. O., Ben-Johny M. Sympathetic nervous system regulation of cardiac calcium channels. *Handb Exp Pharmacol*, 2023, vol. 279, pp. 59–82. https://doi.org/10.1007/164_2022_632.
 13. Deng S., Wang Q., Fan J. et al. Association of intra-shift nap duration with heart rate variability in medical night shift workers. *J Sleep Res*, 2024, vol. 33, no. 2, e13935. <https://doi.org/10.1111/jsr.13935>.
 14. Di Palo K. E., Feder S., Baggenstos Y. T. et al. Palliative pharmacotherapy for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2024, vol. 17, no. 8, e000131. <https://doi.org/10.1161/HCQ.0000000000000131>.
 15. Fadel M., Li J., Sembajwe G. et al. Cumulative exposure to long working hours and occurrence of ischemic heart disease: evidence from the CONSTANCES cohort at inception. *J Am Heart Assoc*, 2020, vol. 9, no. 12, e015753. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015753>.
 16. Fink A. M. Measuring the effects of night-shift work on cardiac autonomic modulation: an appraisal of heart rate variability metrics. *Int J Occup Med Environ Health*, 2020, vol. 33, no. 4, pp. 409–425. <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.01560>.
 17. Gottlieb L. A., Mahfoud F., Stavarakis S. et al. Autonomic nervous system: a therapeutic target for cardiac end-organ damage in hypertension. *Hypertension*, 2024, vol. 81, no. 10, pp. 2027–2037. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.19460>.
 18. Hattori K., Asamoto M., Otsuji M. et al. Quantitative evaluation of stress in Japanese anesthesiology residents based on heart rate variability and psychological testing. *J Clin Monit Comput*, 2020, vol. 34, no. 2, pp. 371–377. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00305-z>.
 19. Hegde S. K., Vijayakrishnan G., Sasankh A. K. et al. Lifestyle-associated risk for cardiovascular diseases among doctors and nurses working in a medical college hospital in Tamil Nadu, India. *J Family Med Prim Care*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 281–285.
 20. Hennis K., Piantoni C., Biel M. et al. Pacemaker channels and the chronotropic response in health and disease. *Circ Res*, 2024, vol. 134, no. 10, pp. 1348–1378. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323250>.
 21. Hu Z., Cao X., Jing P. et al. Work stress and changes in heart rate variability among employees after first acute coronary syndrome: a hospital-based longitudinal cohort study. *Front Public Health*, 2024, vol. 12, pp. 1336065. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1336065>.
 22. Hunger B., Seibt R. Psychosocial work stress and health risks – a cross-sectional study of shift workers from the hotel and catering industry and the food industry. *Front Public Health*, 2022, no. 10, pp. 849310. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.849310>.
 23. Järvelin-Pasanen S., Sinikallio S., Tarvainen M. P. Heart rate variability and occupational stress-systematic review. *Ind Health*, 2018, vol. 56, no. 6, pp. 500–511. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2017-0190>.
 24. John A., Bouillon-Minois J. B., Bagheri R. et al. The influence of burnout on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*, 2024, no. 15, pp. 1326745. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1326745>.
 25. Khani S., Rafiei S., Ghashghaee A. et al. Cardiovascular risk factors among nurses: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2024, vol. 19, no. 3, e0286245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286245>.
 26. Klick J. C., Syed M., Leong R. et al. Health and well-being of intensive care unit physicians: how to ensure the longevity of a critical specialty. *Anesthesiol Clin*, 2023, vol. 41, no. 1, pp. 303–316. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.10.009>.
 27. Krieger H., Rhein C., Morawa E. et al. Using heart rate variability to assess nurses’ stress during the COVID-19 pandemic. *West J Nurs Res*, 2024, vol. 46, no. 7, pp. 492–500. <https://doi.org/10.1177/01939459241252078>.
 28. Li X., Zhu W., Sui X. et al. Assessing workplace stress among nurses using heart rate variability analysis with wearable ECG device-a pilot study. *Front Public Health*, 2022, no. 9, pp. 810577. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.810577>.
 29. Liao M. H., Lai Y. C., Lin C. M. Cardiovascular risk factors in hospital workers during the COVID-19 pandemic: a hospital-based repeated measures study. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, vol. 19, no. 23, pp. 16114. <https://doi.org/10.3390/ijerph192316114>.

30. MacDonald E. A., Rose R. A., Quinn T. A. Neurohumoral control of sinoatrial node activity and heart rate: insight from experimental models and findings from humans // *Front Physiol.* – 2020. – № 11. – P. 170. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00170>.
31. Marcatto F., Patriarca E., Bramuzzo D. et al. Investigating the role of organizational stress in nurses' psychosomatic complaints: Evidence from a study in northeastern Italy // *AIMS Public Health.* – 2024. – Vol. 11, № 2. – P. 420–431. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2024021>.
32. Mensah G. A., Fuster V., Murray C. J. L., Roth G. A. Global burden of cardiovascular diseases and risks collaborators. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022 // *J Am Coll Cardiol.* – 2023. – Vol. 82, № 25. – P. 2350–2473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>.
33. Norouzi M., Ghorbani Vajargah P., Falakdami A. et al. A systematic review of death anxiety and related factors among nurses // *Omega (Westport).* – 2024. – Vol. 89, № 4. – P. 1473–1491. <https://doi.org/10.1177/00302228221095710>.
34. Olivieri F., Biscetti L., Pimpini L. et al. Heart rate variability and autonomic nervous system imbalance: Potential biomarkers and detectable hallmarks of aging and inflammation // *Ageing Res Rev.* – 2024. – Vol. 101. – P. 102521. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102521>.
35. Roth G. A., Mensah G. A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risks: a compass for global action // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 25. – P. 2980–2981. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>.
36. Schöniger C., Pyrc J., Siepmann M. et al. Continuous HRV analysis of HEMS emergency physicians to specify the work load over the different working days // *Int Arch Occup Environ Health.* – 2020. – Vol. 93, № 4. – P. 525–533. <https://doi.org/10.1007/s00420-019-01507-3>.
37. Testai F. D., Gorelick P. B., Chuang P. Y. et al. Cardiac contributions to brain health: a scientific statement from the American Heart Association // *Stroke.* – 2024. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000476>.
38. Thielmann B., Pohl R., Böckelmann I. Heart rate variability as a strain indicator for psychological stress for emergency physicians during work and alert intervention: a systematic review // *J Occup Med Toxicol.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 24. <https://doi.org/10.1186/s12995-021-00313-3>.
39. Thielmann B., Schnell J., Böckelmann I., Schumann H. Analysis of work related factors, behavior, well-being outcome, and job satisfaction of workers of emergency medical service: a systematic review // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 11. – P. 6660. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116660>.
40. Tiwari R., Kumar R., Malik S. et al. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability // *Curr Cardiol Rev.* – 2021. – Vol. 17, № 5. – e160721189770. <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201231203854>.
41. Tomasi J., Zai C. C., Pouget J. G. et al. Heart rate variability: evaluating a potential biomarker of anxiety disorders // *Psychophysiology.* – 2024. – Vol. 61, № 2. – e14481. <https://doi.org/10.1111/psyp.14481>.
42. Trudel X., Brisson C., Talbot D. et al. Long working hours and risk of recurrent coronary events // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 77, № 13. – P. 1616–1625. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.012>.
43. Ulguim F. O., Renner J. D. P., Pohl H. H. et al. Health workers: cardiovascular risk and occupational stress // *Rev Bras Med Trab.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 61–68. <https://doi.org/10.5327/Z1679443520190302>.
44. Väisänen V., Ruotsalainen S., Säynäjäkangas P. et al. Effects of workday characteristics and job demands on recovery from work among Finnish home care nurses: a multi-source cross-sectional study // *Int Arch Occup Environ Health.* – 2024. – Vol. 97, № 1. – P. 65–74. <https://doi.org/10.1007/s00420-023-02026-y>.
45. Van Hooser J. C., Rouse K. L., Meyer M. L. et al. Knowledge of heart attack and stroke symptoms among US Native American Adults: a cross-sectional population-based study analyzing a multi-year BRFSS database // *BMC Public Health.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 40. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8150-x>.
46. von Känel R., Princip M., Holzgang S. A. et al. Coronary microvascular function in male physicians with burnout and job stress: an observational study // *BMC Med.* – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 477. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03192-z>. Erratum in: *BMC Med.* – 2024. – Vol. 22, № 1. – P. 71. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03290-6>.
47. von Känel R., Princip M., Holzgang S. A. et al. Cross-sectional study on the impact of adverse childhood experiences on coronary flow reserve in male physicians with and without occupational burnout // *J Psychosom Res.* – 2024. – № 181. – P. 111672. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111672>.
48. Wang M. L., Lin P. L., Huang C. H., Huang H. H. Decreased parasympathetic activity of heart rate variability during anticipation of night duty in anesthesiology residents // *Anesth Analg.* – 2018. – Vol. 126, № 3. – P. 1013–1018. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002439>.
49. WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury, 2007–2016. Geneva: World Health Organization; 2021. URL: <https://www.who.int/publications-detail/who-ilos-joint-estimates-of-the-work-related-burden-of-disease-and-injury-2007-2016>.
30. MacDonald E. A., Rose R. A., Quinn T. A. Neurohumoral control of sinoatrial node activity and heart rate: insight from experimental models and findings from humans. *Front Physiol*, 2020, no. 11, pp. 170. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00170>.
31. Marcatto F., Patriarca E., Bramuzzo D. et al. Investigating the role of organizational stress in nurses' psychosomatic complaints: Evidence from a study in northeastern Italy. *AIMS Public Health*, 2024, vol. 11, no. 2, pp. 420–431. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2024021>.
32. Mensah G. A., Fuster V., Murray C. J. L., Roth G. A. Global burden of cardiovascular diseases and risks collaborators. *Global burden of cardiovascular diseases and risks*, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol*, 2023, vol. 82, no. 25, pp. 2350–2473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>.
33. Norouzi M., Ghorbani Vajargah P., Falakdami A. et al. A systematic review of death anxiety and related factors among nurses. *Omega (Westport)*, 2024, vol. 89, no. 4, pp. 1473–1491. <https://doi.org/10.1177/00302228221095710>.
34. Olivieri F., Biscetti L., Pimpini L. et al. Heart rate variability and autonomic nervous system imbalance: Potential biomarkers and detectable hallmarks of aging and inflammation. *Ageing Res Rev*, 2024, vol. 101, pp. 102521. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102521>.
35. Roth G. A., Mensah G. A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risks: a compass for global action. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 76, no. 25, pp. 2980–2981. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>.
36. Schöniger C., Pyrc J., Siepmann M. et al. Continuous HRV analysis of HEMS emergency physicians to specify the work load over the different working days. *Int Arch Occup Environ Health*, 2020, vol. 93, no. 4, pp. 525–533. <https://doi.org/10.1007/s00420-019-01507-3>.
37. Testai F. D., Gorelick P. B., Chuang P. Y. et al. Cardiac contributions to brain health: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 2024. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000476>.
38. Thielmann B., Pohl R., Böckelmann I. Heart rate variability as a strain indicator for psychological stress for emergency physicians during work and alert intervention: a systematic review. *J Occup Med Toxicol*, 2021, vol. 16, no. 1, pp. 24. <https://doi.org/10.1186/s12995-021-00313-3>.
39. Thielmann B., Schnell J., Böckelmann I., Schumann H. Analysis of work related factors, behavior, well-being outcome, and job satisfaction of workers of emergency medical service: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, vol. 19, no. 11, pp. 6660. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116660>.
40. Tiwari R., Kumar R., Malik S. et al. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Curr Cardiol Rev*, 2021, vol. 17, no. 5, e160721189770. <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201231203854>.
41. Tomasi J., Zai C. C., Pouget J. G. et al. Heart rate variability: evaluating a potential biomarker of anxiety disorders. *Psychophysiology*, 2024, vol. 61, no. 2, e14481. <https://doi.org/10.1111/psyp.14481>.
42. Trudel X., Brisson C., Talbot D. et al. Long working hours and risk of recurrent coronary events. *J Am Coll Cardiol*, 2021, vol. 77, no. 13, pp. 1616–1625. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.012>.
43. Ulguim F. O., Renner J. D. P., Pohl H. H. et al. Health workers: cardiovascular risk and occupational stress. *Rev Bras Med Trab*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 61–68. <https://doi.org/10.5327/Z1679443520190302>.
44. Väisänen V., Ruotsalainen S., Säynäjäkangas P. et al. Effects of workday characteristics and job demands on recovery from work among Finnish home care nurses: a multi-source cross-sectional study. *Int Arch Occup Environ Health*, 2024, vol. 97, № 1, pp. 65–74. <https://doi.org/10.1007/s00420-023-02026-y>.
45. Van Hooser J. C., Rouse K. L., Meyer M. L. et al. Knowledge of heart attack and stroke symptoms among US Native American Adults: a cross-sectional population-based study analyzing a multi-year BRFSS database. *BMC Public Health*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 40. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8150-x>.
46. von Känel R., Princip M., Holzgang S. A. et al. Coronary microvascular function in male physicians with burnout and job stress: an observational study. *BMC Med*, 2023, vol. 21, № 1, pp. 477. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03192-z>. Erratum in: *BMC Med*, 2024, vol. 22, no. 1, pp. 71. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03290-6>.
47. von Känel R., Princip M., Holzgang S. A. et al. Cross-sectional study on the impact of adverse childhood experiences on coronary flow reserve in male physicians with and without occupational burnout. *J Psychosom Res*, 2024, no. 181, pp. 111672. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111672>.
48. Wang M. L., Lin P. L., Huang C. H., Huang H. H. Decreased parasympathetic activity of heart rate variability during anticipation of night duty in anesthesiology residents. *Anesth Analg*, 2018, vol. 126, no. 3, pp. 1013–1018. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002439>.
49. WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury, 2007–2016. Geneva: World Health Organization; 2021. URL: <https://www.who.int/publications-detail/who-ilos-joint-estimates-of-the-work-related-burden-of-disease-and-injury-2007-2016>.

ilo.org/sites/default/files/wcmsp5/groups/public/@ed_dialogue/@lab_admin/documents/publication/wcms_819788.pdf (дата обращения: 25.02.25).

50. Zhao Y., Yu H., Gong A. et al. Heart rate variability and cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study // Eur J Clin Invest. – 2024. – Vol. 54, № 1. – e14085. <https://doi.org/10.1111/eci.14085>.

ilo.org/sites/default/files/wcmsp5/groups/public/@ed_dialogue/@lab_admin/documents/publication/wcms_819788.pdf (accessed: 25.02.25).

50. Zhao Y., Yu H., Gong A. et al. Heart rate variability and cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. *Eur J Clin Invest*, 2024, vol. 54, no. 1, e14085. <https://doi.org/10.1111/eci.14085>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Иронос Вячеслав Евгеньевич

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
E-mail: ironosov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2723-067X, eLibrary SPIN: 9515-1613

Иванов Дмитрий Олегович

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ректор.
E-mail: spb@gpma.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168, SPIN: 4437-9626

Пшениснов Константин Викторович

д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296, SPIN: 8423-4294

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-1630

Агафонова Анна Владимировна

ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования.
E-mail: anna060bm@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2611-3949

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia

Ironosov Vyacheslav E.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.
E-mail: ironosov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2723-067X, eLibrary SPIN: 9515-1613

Ivanov Dmitriy O.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.
E-mail: spb@gpma.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168, SPIN: 4437-9626

Pshenishnov Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.
E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296, SPIN: 8423-4294

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Health Development, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813, SPIN: 2225-1630

Agafonova Anna V.

Resident of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education.
E-mail: anna060bm@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2611-3949



От редакции

Представляемые вниманию читателей Методические рекомендации являются не альтернативой, а некоторым добавлением к **Клиническим рекомендациям «Сепсис (у взрослых)»**, опубликованным в предыдущем номере нашего журнала (Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – № 1). Установленный законодательством процесс подготовки, экспертизы, согласования и утверждения любых Клинических рекомендаций занимает, как правило, довольно много времени. В частности, упомянутые выше Клинические рекомендации по сепсису были подготовлены и переданы в МЗ РФ еще в 2022 г., но утверждены были только в конце 2024 г. Раздел, посвященный антимикробной терапии сепсиса, вполне закономерно учитывал последнее на тот момент (2022 г.) консенсусное мнение представителей ряда общественных организаций о месте антибактериальных и противогрибковых препаратов в лечении тяжелых форм инфекции. За последние два года появились новые сведения об эпидемиологии, резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, их дозированию не только у взрослых, но и у детей, в том числе при использовании методов гемокорректирующей терапии и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Эта информация, расширяющая положения Клинических рекомендаций в отношении спектра возможностей антимикробной терапии при инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами, и нашла отражение в обновленном варианте публикуемых Методических рекомендаций. Представляется, что они могут быть хорошим подспорьем при принятии решений в сложной с клинических позиций ситуации.

Главный редактор академик РАН профессор Ю. С. Полушин

Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года)

В. Б. БЕЛОБОРОДОВ, О. В. ГОЛОЩАПОВ, В. Г. ГУСАРОВ, А. В. ДЕХНИЧ, М. Н. ЗАМЯТИН, К. Н. ЗОЛОТУХИН, Н. А. ЗУБАРЕВА, С. К. ЗЫРЯНОВ, Д. А. КАМЫШОВА, Н. Н. КЛИМКО, Р. С. КОЗЛОВ, В. В. КУЛАБУХОВ, Н. В. МАТИНЯН, М. А. ПЕТРУШИН, Ю. С. ПОЛУШИН, Д. А. ПОПОВ, А. В. ПЫРЕГОВ, В. А. РУДНОВ, С. В. СИДОРЕНКО, Д. В. СОКОЛОВ, И. Н. СЫЧЕВ, И. В. ШЛЫК*, М. В. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН, С. В. ЯКОВЛЕВ

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

РЕЗЮМЕ

В большинстве регионов мира, в том числе и в России, продолжают распространяться штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к используемым в медицинских организациях антимикробным средствам. 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, которая высветила нарастающие проблемы с лечением инвазивных микозов, подбором доз антибактериальных препаратов при использовании методов сорбционной и диализной терапии, а также регистрация в России новых антибиотиков, обусловили необходимость внести коррективы в Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (2-я редакция), которые были подготовлены группой ведущих российских экспертов в 2022 г. [1]. Представляемый вариант рекомендаций был утвержден в декабре 2024 г. на совместном заседании представителей общественных организаций: Российской 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.

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

Для цитирования: Белобородов В. Б., Голощاپов О. В., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., Замятин М. Н., Золотухин К. Н., Зубарева Н. А., Зырянов С. К., Камышова Д. А., Климко Н. Н., Козлов Р. С., Кулабухов В. В., Матинян Н. В., Петрушин М. А., Полушин Ю. С., Попов Д. А., Пырегов А. В., Руднов В. А., Сидоренко С. В., Соколов Д. В., Сычев И. Н., Шлык И. В., Эйдельштейн М. В., Яковлев С. В. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 149–189. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189>.

Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms (updated 2024)

V. B. BELOBORODOV, O. V. GOLOSHCHAPOV, V. G. GUSAROV, A. V. DEKHNICH, M. N. ZAMYATIN, K. N. ZOLOTUKHIN, N. A. ZUBAREVA, S. K. ZYRYANOV, D. A. KAMYSHOVA, N. N. KLIMKO, R. S. KOZLOV, V. V. KULABUKHOV, N. V. MATINYAN, M. A. PETRUSHIN, Yu. S. POLUSHIN, D. A. POPOV, A. V. PYREGOV, V. A. RUDNOV, S. V. SIDORENKO, D. V. SOKOLOV, I. N. SYCHEV, I. V. SHLYK*, M. V. EYDELSTEIN, S. V. YAKOVLEV

Methodological recommendations of the Russian public organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists», Public organization «Russian Sepsis Forum», Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Interregional public organization «Alliance of clinical chemotherapists and microbiologists»

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. This naturally affects both the effectiveness of antimicrobial therapy and the tactics of its use not only in adults but also in children. The coronavirus pandemic has highlighted the growing problems with the treatment of invasive mycoses, the selection of dosage of antibacterial agents when using sorption and dialysis therapy methods. In combination with the registration of new antibacterial drugs in Russia, this necessitated the need to make adjustments to the Methodological recommendations “Diagnostics and Antimicrobial Therapy

of Infections Caused by Polyresistant Strains of Microorganisms" (2nd edition), prepared by a group of leading Russian experts in 2022 [1]. The presented version was approved in December 2024 at a joint meeting of representatives of public organizations: the Russian Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional public organization "Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists", the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), the public organization "Russian Sepsis Forum". These recommendations reflect the interdisciplinary consensus opinion on approaches to the diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms.

Keywords: infection, microbes, detection of microorganisms, antibacterial therapy, antibiotic resistance, empirical antibacterial therapy

For citation: Beloborodov V. B., Goloshchapov O. V., Gusarov V. G., Dekhnich A. V., Zamyatin M. N., Zolotukhin K. N., Zubareva N. A., Zyryanov S. K., Kamyshova D. A., Klimko N. N., Kozlov R. S., Kulabukhov V. V., Matinyan N. V., Petrushin M. A., Polushin Yu. S., Popov D. A., Pyregov A. V., Rudnov V. A., Sidorenko S. V., Sokolov D. V., Sychev I. N., Shlyk I. V., Eydelstein M. V., Yakovlev S. V. Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms (updated 2024). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 149–189. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-149-189>.

* Для корреспонденции:
Ирина Владимировна Шлык
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

* Correspondence:
Irina V. Shlyk
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

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 [79].

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 [16].

Характеристика наиболее проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций, а также методов идентификации приведена ниже. С текущей ситуацией (а также с динамикой), по спектру возбудителей бактериальных инфекций и их устойчивости к антимикробным препаратам, можно ознакомиться на открытом онлайн-ресурсе «Карта антибиотикорезистентности» – <https://amrmap.ru>. Далее приведены данные, представленные в аналитическом отчете Методического верификационного центра по вопросам антимикробной резистентности «Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации», 2024 г. [12].

Нозокомиальные инфекции

В структуре возбудителей нозокомиальных инфекций лидирующие места занимают грамотрицательные возбудители: *Klebsiella pneumoniae* (30,4%), *Escherichia coli* (15,45%), *Pseudomonas aeruginosa* (14,26%) и *Acinetobacter baumannii* (12,46%). Наиболее распространенные грамположительные возбудители, – *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Enterococcus faecalis* (2,83%) и *Enterococcus faecium* (2,57%), за-

нимают 5, 6 и 7 места в структуре нозокомиальных инфекций соответственно. В зависимости от локализации инфекции доля различных возбудителей в этиологической структуре варьирует.

Enterobacterales. Доля представителей порядка Enterobacterales в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 54,97%. Крайне высокая частота резистентности к современным цефалоспорином у всех видов Enterobacterales (59,21–69,74%) и, прежде всего, у *K. pneumoniae* (83,77–86,32%), исключает возможность их эмпирического применения для лечения серьезных нозокомиальных инфекций, вызванных данной группой бактерий. Такая же ситуация характерна для фторхинолонов (резистентность к ципрофлоксацину 64,05% для всех Enterobacterales и 83,47% для *K. pneumoniae*), ингибиторозащищенных пенициллинов (резистентность к амоксицилину-клавуланату и пиперацилину-тазобактаму 74,56% и 54,28% для всех Enterobacterales и 87,24% и 82,76% для *K. pneumoniae*), цефтолозана-тазобактама (резистентность 45,02% для всех Enterobacterales и 72,06% для *K. pneumoniae*), триметоприма-сульфаметоксазола (резистентность 57,29% для всех Enterobacterales и 67,9% для *K. pneumoniae*), аминогликозидов (резистентность к амикацину и гентамицину 27,25% и 42,09% для всех Enterobacterales и 42,93% и 56,92% для *K. pneumoniae*).

Взросший за счет распространения карбапенемаз уровень устойчивости к карбапенемам указывает на необходимость пересмотра роли данной группы антибиотиков в терапии нозокомиальных инфекций, по крайней мере, у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями. На фоне роста частоты продукции карбапенемаз у представителей порядка Enterobacterales (41,33%), прежде всего у *K. pneumoniae* (69,85%), отмечается значимое повышение разнообразия продуцируемых карбапенемаз. Несмотря на то, что ферменты группы OXA-48 в РФ остаются наиболее распространенным типом карбапенемаз у нозокомиальных штаммов энтеробактерий (60,95%), отмечается значительный рост частоты встречаемости NDM (50,27%) и KPC (16,67%) карбапенемаз. Также наблюдается увеличение доли карбапенемазопродуцирующих штам-

мов энтеробактерий с одновременным наличием генов двух (27,28%) и даже трех (0,34%) карбапенемаз. Это говорит о необходимости не только обязательного скрининга энтеробактерий на продукцию карбапенемаз, но и их дифференциации для выбора антибактериальных препаратов, активных в отношении различных типов карбапенемаз. Структура карбапенемаз значительно отличается у разных видов: для *K. pneumoniae* характерно их наибольшее разнообразие, тогда как для *E. coli* – доминирование NDM металло-β-лактамаз (80,01%) и KPC (20%). Быстрый рост частоты встречаемости карбапенемаз объясняется как клональным распространением отдельных штаммов, известных как «клоны высокого риска» (*K. pneumoniae* ST395, ST147, ST258, ST307, ST874), так и горизонтальным распространением плазмид между разными штаммами и видами энтеробактерий.

Карбапенемазопродуцирующие штаммы энтеробактерий характеризуются высокой частотой сочетанной устойчивости к традиционно используемым не-β-лактамам антибиотикам (аминогликозидам, фторхинолонам, триметоприму-сульфаметоксозолу). При этом использование так называемых «препаратов резерва» (тигекцилина, полимиксинов и фосфомицина) ограничивается перечнем утвержденных показаний для их применения (тигекцилин), недостатками фармакокинетики (тигекцилин, полимиксины), высоким риском развития устойчивости в процессе терапии (фосфомицин, полимиксины) и субоптимальной клинической эффективностью (полимиксины). В настоящее время наиболее надежной терапевтической опцией для лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими штаммами энтеробактерий, является цефтазидим-авибактам (для продуцентов OXA-48 и KPC карбапенемаз) и цефтазидим-авибактам в комбинации с азтреоном (для продуцентов NDM карбапенемаз). Высокая активность *in vitro* комбинаций азтреонама и цефтазида с авибактамом, в том числе в отношении карбапенем-устойчивых изолятов представителей порядка Enterobacterales, предполагает необходимость повышения частоты использования цефтазида-авибактама и комбинации цефтазида-авибактама с азтреоном при серьезных инфекциях. Однако тревожной тенденцией является появление и широкое географическое распространение штаммов *E. coli* (3,1%) и, в меньшей степени, *K. pneumoniae* (1,37%), устойчивых к комбинации цефтазидим-авибактам + азтреоном, что говорит о необходимости экстренного внедрения в практику лабораторий определения чувствительности к данной комбинации (путем определения чувствительности к азтреоно-авибактаму), а также необходимости регистрации в Российской Федерации новых антибиотиков, активных в отношении таких резистентных штаммов, в частности комбинаций новых ингибиторов карбапенемаз с β-лактамами, цефидерокола и плазомицина. Кроме того, необходимой является ускоренная

регистрация в Российской Федерации препарата азтреоно-авибактам, который имеет преимущество перед комбинацией цефтазида-авибактама с азтреоном ввиду более высокого режима дозирования.

***Pseudomonas aeruginosa*.** Доля *P. aeruginosa* в общей структуре возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 14,26%, данный микроорганизм является третьим по частоте встречаемости нозокомиальным патогеном после *K. pneumoniae* и *E. coli*.

Несмотря на некоторое снижение частоты устойчивости данного возбудителя к большинству групп антибиотиков за последние 10 лет, проблема высокой встречаемости экстремально-устойчивых нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* (одновременно устойчивых к карбапенемам, цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам) остается актуальной. В подавляющем большинстве случаев такие штаммы являются продуцентами металло-карбапенемаз (14,95% от всех штаммов; 83,13% от карбапенемазопродуцирующих штаммов) и проявляют устойчивость к антибиотикам всех классов, кроме полимиксинов.

Полимиксины (колистин и полимиксин В) в настоящее время являются единственной группой препаратов, распространенность устойчивости к которым среди нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* не превышает 1%. Однако в режиме монотерапии полимиксины обладают субоптимальной клинической эффективностью. При этом выбор препарата для назначения в комбинации с полимиксинами крайне затруднен ввиду высокой частоты устойчивости ко всем остальным клинически доступным антибиотикам.

Основные проблемы антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* в Российской Федерации связаны с циркуляцией ограниченного числа эпидемиологически успешных клонов, представленных в основном четырьмя генетическими линиями – CC235, CC244, CC654 и CC357. Эти клоны «высокого риска», прежде всего, CC235, CC357 и CC654, отличаются значительно более высокими показателями устойчивости ко всем β-лактамам и не-β-лактамам антибиотикам, кроме колистина, по сравнению со штаммами других генотипов.

Высокая частота встречаемости в популяции нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* клонов «высокого риска» указывает на необходимость усиления мер инфекционного контроля для профилактики инфекций, вызываемых данным возбудителем, а также на важность проведения локального микробиологического мониторинга на уровне отделений медицинских организаций для подбора режимов эмпирической антибиотикотерапии. Вместе с тем очевидно, что имеющихся на настоящий момент в распоряжении системы здравоохранения антимикробных средств недостаточно для эффективной терапии инфекций, вызванных экстремально резистентными штаммами *P. Aeruginosa*. Необходима

регистрации в Российской Федерации новых антибиотиков (цефидерокола, новых комбинаций β -лактамов с ингибиторами карбапенемаз), а также ускоренная доклиническая и клиническая разработка других препаратов, активных в отношении таких резистентных штаммов.

***Acinetobacter baumannii*.** Доля *A. baumannii* в общей структуре возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 12,46%, данный микроорганизм является четвертым по частоте встречаемости нозокомиальным патогеном после *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*.

Результаты настоящей программы мониторинга антибиотикорезистентности свидетельствуют о сохраняющемся высоком уровне устойчивости нозокомиальных штаммов *A. baumannii* ко всем антибактериальным препаратам, кроме полимиксинов. Особое внимание обращает на себя факт крайне высокой распространенности устойчивости к карбапенемам (87,95% к меропенему, 90,06 к имипенему), которые традиционно рассматриваются как препараты выбора для лечения тяжелых инфекций у госпитализированных пациентов. Резистентность к карбапенемам связана в основном с высокой частотой продукции приобретенных карбапенемаз (90,06%). Кроме того, на настоящий момент нет ни одной группы препаратов, кроме полимиксинов (99,75% чувствительных штаммов), которая сохраняла бы значимую активность в отношении нозокомиальных штаммов данного возбудителя (30,06% чувствительных штаммов к ко-тримоксазолу, 19,88% – к гентамицину, 6,34% – к амикацину, 1,61% – к ципрофлоксацину). Учитывая субоптимальную клиническую эффективность полимиксинов в режиме монотерапии, для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*, возможно их эмпирическое использование в комбинации с такими препаратами как тигециклин и сульбактам, для которых, однако, отсутствуют утвержденные критерии интерпретации результатов определения чувствительности. На настоящий момент, исходя из распределения значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) данных препаратов, теоретически более оправдано использование тигециклина (МПК₅₀/МПК₉₀ – 1/2 мг/л), чем сульбактама (МПК₅₀/МПК₉₀ – 32/64 мг/л).

В отличие от *P. aeruginosa* для *A. baumannii* характерна тенденция уменьшения генетического разнообразия в популяции нозокомиальных штаммов. Однако, как и в случае с *P. aeruginosa*, проблема экстремальной антибиотикорезистентности *A. baumannii* связана с распространением ограниченного числа успешных эпидемических клонов. Это свидетельствует о необходимости усиления мер инфекционного контроля в медицинских организациях, в первую очередь в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Не менее важной для преодоления проблемы роста инфекций, вызванных экстремально устойчивыми штаммами *A. baumannii*, является скорейшая регистрация в

Российской Федерации новых антибиотиков, имеющих зарубежом - сульбактама-дурлобактама и цефидерокола, а также, возможно, парентеральной формы миноциклина.

***Staphylococcus aureus*.** Доля *S. aureus* в общей структуре возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 10,9%, данный микроорганизм является пятым по частоте встречаемости нозокомиальным патогеном после *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, однако его распространенность существенно варьирует в зависимости от локализации инфекции. *S. aureus* занимает первое место при инфекциях костей и суставов (27,66%); второе место при инфекциях центральной нервной системы (14,66%); третье место при инфекциях кровотока (11,99%) и инфекциях кожи и мягких тканей (20,1%); четвертое место при инфекциях дыхательных путей (5,9%); пятое место при интраабдоминальных инфекциях (3,4%). В целом, для *S. aureus* отмечено сохранение высокой чувствительности к большинству групп антистафилококковых препаратов. Так, не было выявлено штаммов, устойчивых к ванкомицину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду и тигециклину. Устойчивость к цефтаролину, ко-тримоксазолу, фузидовой кислоте и рифампицину составляет всего 0,19%, 1,56%, 1,94% и 3,11% соответственно. Устойчивость к антистафилококковым β -лактамам (кроме цефтаролина) – 18,25%, к фторхинолонам – 15,15%.

Enterococcus spp. Доля представителей рода *Enterococcus* в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 5,52%, они являются шестыми по частоте встречаемости нозокомиальными патогенами после *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *S. aureus*. Наиболее распространенными представителями рода *Enterococcus*, выделяемыми из различных видов клинического материала у госпитализированных пациентов, являются *E. faecalis* и *E. faecium*, на долю которых в общей структуре нозокомиальных инфекций приходится 2,83% и 2,57% соответственно.

Для энтерококков характерна природная устойчивость ко многим группам антибиотиков. При этом два наиболее распространенных вида, *E. faecalis* и *E. faecium*, значительно различаются по частоте устойчивости к природно-активным в отношении энтерококков препаратам. Так, при крайне низкой частоте резистентности *E. faecalis* к ампициллину (3,04%), подавляющее большинство изолятов *E. faecium* (92,45%) устойчивы к данному антибиотику. Для ванкомицина частота резистентности *E. faecalis* и *E. faecium* составляет 0,68% и 27,83% соответственно. Также были обнаружены единичные штаммы *E. faecium* (0,94%), устойчивые ко всем доступным антибактериальным препаратам, кроме линезолида. Неблагоприятная ситуация с ростом устойчивости *E. faecium* к ванкомицину, и появлением экстремально резистентных штаммов свидетельствует о необходимости усиления мер инфекционного контроля при их выявлении. Кроме

того, необходимо рассмотрение мер по ограничению нерационального применения ванкомицина (и других гликопептидных антибиотиков), особенно необоснованного перорального применения ванкомицина при отсутствии четких критериев *Clostridioides difficile* ассоциированной диареи.

Внебольничные инфекции

Состояние проблемы резистентности бактериальных возбудителей внебольничных инфекций в Российской Федерации в целом остается относительно благоприятным. Наиболее существенной клинической проблемой является высокая частота устойчивости к цефалоспорином, ингибиторозащищенным пенициллинам и фторхинолонам внебольничных штаммов *E. coli* на фоне тревожной тенденции повышения частоты выделения при внебольничных инфекциях полирезистентных, в том числе карбапенморезистентных, штаммов *K. pneumoniae*.

Enterobacterales

Escherichia coli. У госпитализированных пациентов с внебольничными инфекциями частота устойчивости *E. coli* к современным цефалоспорином составила: к цефтазидиму – 25,75%, цефотаксиму – 39,43% и цефепиму – 21,7%. Высокая частота устойчивости также отмечена для ампициллина (65,19%), амоксициллина-клавуланата (42,74%), ко-тримоксазола (42,45%), фторхинолонов (ципрофлоксацин – 37,02%), гентамицина (15,19%). Крайне редко выявляются изоляты, резистентные к карбапенемам: эртапенему – 1,79% и меропенему – 0,94%. Кроме карбапенемов высокая активность отмечена для пиперациллина-тазобактама, амикацина, цефтолозана-тазобактама, цефтазидима-авибактама, колистина, азтреонама-авибактама и тигециклина (9,53%, 1,98%, 1,95%, 1,32%, 1,13%, 0,57% и 0,28% резистентных изолятов соответственно).

Для изолятов *E. coli*, выделенных от амбулаторных пациентов с инфекциями мочевых путей, из пероральных препаратов наименьшая резистентность отмечается к нитрофурантоину (0,4%) и фосфомицину (9,6%). При этом следует отметить, что формальное увеличение показателей устойчивости к фосфомицину (по сравнению с предыдущими исследованиями) связано с недавним изменением критериев оценки чувствительности для фосфомицина (снижением пограничного значения МПК для чувствительных штаммов с 32 мг/л до 8 мг/л) и не связано с реальным ростом уровней МПК в популяции клинических штаммов. Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении штаммов *E. coli*, выделенных от амбулаторных пациентов с инфекциями мочевых путей, обладают меропенем и амикацин (резистентность 0,8% и 1,0%). Устойчивость к амоксициллину-клавулановой кислоте, цефотаксиму, цефиксиму и ко-тримоксазолу варьирует в диапазоне от 20% до 40%; частота устойчивости к ципрофлоксацину составляет 36,7%.

Klebsiella pneumoniae. Единственным видом энтеробактерий, который кроме *E. coli* часто выделяется при внебольничных инфекциях, является *K. pneumoniae*. У госпитализированных пациентов с внебольничными инфекциями частота устойчивости *K. pneumoniae* к современным цефалоспорином составляет: к цефтазидиму – 60,49%, цефотаксиму – 63,89% и цефепиму – 58,79%. Высокая частота устойчивости отмечена для амоксициллина-клавулановой кислоты (68,05%), ко-тримоксазола (52,17%), ципрофлоксацина – 59,74%, гентамицина (37,05%). В отличие от *E. coli*, для *K. pneumoniae* характерна также высокая частота устойчивости к пиперациллину-тазобактаму (60,3%), цефтолозану-тазобактаму (40,86%), амикацину (27,03%), карбапенемам (эртапенему – 44,61%, меропенему – 28,92%, имипенему – 26,84%) и цефтазидиму-авибактаму (19,09%). Низкая частота устойчивости отмечается только для двух препаратов – азтреонама-авибактама (0,78%) и колистина (2,65%).

Для штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от амбулаторных пациентов с инфекциями мочевых путей, показатели чувствительности ко всем антибактериальным препаратам были ниже, чем таковые для *E. coli*. Для карбапенемов чувствительность составила: 69,4% для эртапенема, 81,9% для имипенема и 80,6% для меропенема; для цефалоспоринов – от 55,6% для цефотаксима до 62,5% для цефтибутена; для цефтазидима-авибактама – 88,9%; для амоксициллина-клавулановой кислоты – 55,6%, для пиперациллина-тазобактама – 61,1%; для амикацина – 77,8%, для гентамицина – 79,2%; для ципрофлоксацина – 43,1%.

Staphylococcus aureus. *S. aureus* являлся наиболее часто выделяемым возбудителем у госпитализированных пациентов с внебольничными инфекциями кожи и мягких тканей (41,07%), инфекциями костей и суставов (46,93%) и инфекций сердца и сосудов (22,31%). Для внебольничных штаммов *S. aureus* отмечено сохранение высокой чувствительности к большинству групп антистафилококковых препаратов. Так, не было выявлено штаммов, устойчивых к ванкомицину, линезолиду, тедизолиду и тигециклину. Устойчивость к даптомицину, цефтаролину, ко-тримоксазолу, фузидовой кислоте и рифампицину составляет всего 0,18%, 0,55%, 0,73%, 0,36% и 2,36% соответственно. Устойчивыми к антистафилококковым β-лактамам (кроме цефтаролина) являются 9,82% штаммов, к фторхинолонам – 6,36% штаммов.

Streptococcus pneumoniae. Частота устойчивости *S. pneumoniae* составляет: к пенициллину – 7,41%; к цефалоспорином: цефтриаксону и цефтаролину – 1,3% и 0,56% соответственно; к эртапенему – 14,07%; к макролидам – азитромицину, кларитромицину, эритромицину – 27,59%, 27,96%, 23,89% соответственно; к клиндамицину – 15,56%; к фторхинолонам – левофлоксацину и моксифлоксацину – 0,74% и 0,56% соответственно; к тетрациклину – 30%; к хлорамфениколу – 3,89%; к триметоприму-сульфа-

метоксазолу – 26,3%. Не выявлено изолятов, резистентных к ванкомицину и линезолиду.

Перечень полирезистентных возбудителей, рассматриваемых в рамках данных рекомендаций¹, может быть изменен в последующем с учетом складывающейся эпидемиологической 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 антимикробным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, диско-диффузионным 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.

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, пер-

вые две из которых являются сериновыми β -лактамазами, последняя – металло-бета-лактамазами. Дифференциация различных карбапенемаз между собой является значимой не только с точки зрения эпидемиологии, но и даёт 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. Продуценты некоторых карбапенемаз (например, OXA-48-подобных), могут быть чувствительны к цефалоспорином 3–4 поколения. Однако в настоящее время большинство карбапенемазопродуцирующих изолятов являются также и ко-продуцентами 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 антимикробных препаратов, 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 [34, 41]. Недостаточно изучена эффективность отдельных антибиотиков в отношении инфекций, вызванных продуцентами различных карбапенемаз. Перечисленные факты свидетельствуют в пользу целесообразности детекции карбапенемазной активности и типирования карбапе-

¹ Энтеробактерии (представители порядка *Enterobacterales*), продуцирующие ESBL и карбапенемазы;

Pseudomonas aeruginosa, устойчивые к карбапенемам;

Acinetobacter spp., устойчивые к карбапенемам;

Stenotrophomonas maltophilia;

Staphylococcus aureus, устойчивые к β -лактамамным антибиоткам, за исключением анти-MRSA-цефемов (метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* – MRSA);

Коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*, устойчивые к β -лактамамным антибиоткам, за исключением анти-MRSA-цефемов (MR-CNS);

Enterococcus spp., устойчивые к ванкомицину (VRE);

Streptococcus pneumoniae, устойчивые к пенициллину;

Candida spp., устойчивые к флуконазолу;

Aspergillus spp.;

Возбудители мукормикозов.

немаз. 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 [32, 39, 74]. Для выявления изолятов, подозрительных на продукцию карбапенемаз, EUCAST рекомендует использовать значения «эпидемиологической пограничной точки отсечения» (ECOFF) для меропенема: диаметр зоны подавления роста < 28 мм при использовании диско-диффузионного 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 [76, 77]. 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 диско-диффузионным методом. Оценка результатов проводится на основании наличия или отсутствия зоны подавления роста чувствительного контрольного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 вокруг диска с меропенемом, предварительно инкубированного (8 часов при 35 °C) с исследуемой бактериальной культурой. На практике выявить первые признаки роста контрольного штамма и зонирования можно уже через 4–5 часов.

Оригинальный CIM тест не позволяет дифференцировать сериновые и металло-бета-лактамазы, а также проводить точное типирование карбапенемаз и выявлять ко-продукцию нескольких ферментов. Для дифференцировки карбапенемаз предложена модификация метода инактивации карбапенемов с ЭДТА (eCIM) [68].

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 CIM теста приобретает важное значение. Положительный результат CIM 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 [44, 77]. 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, KPC, OXA-23), так и для наиболее актуального в настоящее время комплекса (KPC, OXA-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-биологических методов (равно как и иммунохроматографических тестов) 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 антибактериальным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, фенотипическими методами рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» [6].

Карбапенемы, к которым следует определять чувствительность *P. aeruginosa*: меропенем (обязательно), имипенем (обязательно), дорипенем (опционно). Если чувствительность к дорипенему не определяется, чувствительность к нему оценивается по результатам определения чувствительности к меропенему.

*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.

Таблица 1. Сравнительная характеристика наиболее распространенных методов определения продукции карбапенемаз и их типирования**Table 1.** Comparative characteristics of the most common methods for determining carbapenemase production and their typing

Метод	Исследуемый материал	Преимущества	Ограничения
Метод инаktivации карбапенемов (CIM 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» CIM тест не позволяет дифференцировать тип карбапенемаз (модифицированный eCIM позволяет дифференцировать сериновые и металло-ферменты)
Иммунохромато-графические 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-биологические 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

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

Фенотипическое определение чувствительности *Acinetobacter spp.* к карбапенемам и другим антибактериальным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, фенотипическими методами рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» [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 β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у энтеробактерий.

БЛРС (соответствующая англоязычная аббревиатура – ESBL) – ферменты, гидролизующие большинство пенициллинов и цефалоспоринов, в том числе цефалоспорины 3–4 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) [24].

Наиболее частыми продуцентами БЛРС являются *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, одна-

ко 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 [36].

Подавляющее большинство БЛРС являются приобретенными ферментами, кодируемыми генами, расположенными на плазмидах. 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) приводит к большому разнообразию фенотипов резистентности среди БЛРС-продуцирующих изолятов [58].

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 относится метод комбинированных дисков, двойных дисков и методы определения МПК в присутствии ингибитора и без него. Чувствительность и специфичность этих методов на практике зависит от вида микроорганизма, наличия дополнительных ферментов, гидролизующих оксимино-β-лактамы, и от технических факторов. Вследствие значительного генетического разно-

образия БЛРС их универсальная детекция с использованием молекулярно-биологических методов является затруднительной. Однако существующие тест-системы позволяют выявлять наиболее часто встречающиеся БЛРС группы СТХ-М [59, 80].

2.5. Выявление метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) и метициллинорезистентных коагулазонегативных стафилококков

Метициллинорезистентные *стафилококки* – изоляты, имеющие дополнительный пенициллин-связывающий белок (РВР2а или недавно открытый альтернативный РВР2, кодируемый геном *mecC*), к которым β-лактамы (за исключением цефтаролина и цефтобипрола) имеют низкую степень сродства.

Для выявления резистентности к метициллину/оксациллину могут использоваться как фенотипические: определение МПК, диско-диффузионный метод или латексная агглютинация для выявления белка РВР2а, так и молекулярно-биологические методы (ПЦР).

Выявление метициллинорезистентности фенотипическими методами

Препаратом выбора для определения чувствительности к β-лактамам (кроме цефтаролина и цефтобипрола) *S. aureus* и большинства видов коагулазонегативных стафилококков диско-диффузионным методом является цефокситин ввиду того, что он является наиболее чувствительным и специфичным маркером *mecA/mecC*-опосредованной резистентности. Для скрининга на метициллинорезистентность *S. pseudintermedius*, *S. intermedius*, *S. schleiferi* и *S. coagulans* рекомендуется использовать оксациллин. Для подтверждения наличия генов *mecA* или *mecC*, особенно в случае сомнительных результатов фенотипических тестов, рекомендуется проводить молекулярно-биологическое исследование с целью выявления генов *mecA* или *mecC*.

Диско-диффузионный метод. Если диаметр зоны подавления роста вокруг диска с цефокситином (30 мкг в диске) < 22 мм (для *S. epidermidis* и *S. lugdunensis* – < 27 мм), изолят оценивается как метициллинорезистентный. Для метициллинорезистентных изолятов *S. pseudintermedius*, *S. intermedius*, *S. schleiferi* и *S. coagulans* зона подавления роста вокруг диска с оксациллином (1 мкг в диске) составляет < 20 мм.

Метод микроразведений в бульоне (ISO 20776-1). Если МПК цефокситина для *S. aureus* и *S. lugdunensis* > 4 мг/л (для *S. saprophyticus* – > 8 мг/л), изолят оценивается как метициллинорезистентный. Для других видов стафилококков величина МПК цефокситина является менее эффективным предиктором метициллинорезистентности по сравнению с диско-диффузионным методом.

Выявление метициллинорезистентности молекулярно-биологическими методами

Для выявления гена *mecA* могут использоваться как коммерческие наборы реагентов и оборудо-

вание, так и тесты, разработанные в лаборатории. Вместе с тем, следует помнить, что ген *mecC* в настоящее время может не обнаруживаться некоторыми коммерчески доступными молекулярно-биологическими 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 и телаванцина), а также тейкопланина (кроме случаев резистентности, обусловленных наличием гена VanB) 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 (диско-диффузионный 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 антибактериальных и противогрибковых препаратов

Главные принципы рациональной антимикробной терапии (АМТ) были сформулированы еще в период поиска и внедрения в клинику первых антибиотиков в середине прошлого века:

- выбор препарата в соответствии с чувствительностью к нему возбудителя заболевания;
- разовая и суточная дозы препарата, путь введения должны обеспечивать лечебную концентрацию в очаге воспаления;
- препарат 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 АМТ, поскольку обеспечивает основу для исключения неэффективного, бесполезного, а нередко и опасного назначения антибактериальных

препаратов системного действия. В клинической практике выполнить эти условия в полной мере сложно. В момент инициации АМТ врач обычно не знает возбудителя и его свойства, во время проведения терапии у него нет возможности контролировать концентрацию препарата в очаге, а развитие побочных эффектов тоже носит вероятностный характер. Но это не означает, что использование антимикробных средств не должно соответствовать этим постулатам, просто эти требования предполагают выполнение ряда правил, которые обязательно должен соблюдать врач, когда проводит антимикробную терапию.

3.1. Констатация развития инфекции

АМТ не должна проводиться без клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции [34]. Это правило является ключевым. Наличие дренажей, центрального венозного катетера, эндотрахеальной трубки, трахеостомической канюли, мочевого катетера, цистостомы, гастростомы, электродов для электрокардиостимуляции, 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 АМТ, 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 антибактериальным препаратам

В соответствии с этим правилом, до первого введения антибактериального препарата следует произвести забор биоматериала для бактериоскопического, бактериологического и, в ряде случаев, молекулярно-биологического исследований [34]. 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.), антибактериальные препараты назначаются сразу после забора крови на посев, а биоматериал из инфекционного локуса получают, как только это будет возможно.

3.3. Выбор оптимального препарата

Практически всегда назначение антибиотиков системного действия представляет 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 или эмпирической АМТ. Коррекция ее после получения микробиологических данных или начало на основе наличия микробиологических данных называется целенаправленной АМТ, то есть назначением препарата, активного против вероятного возбудителя с учетом выявленной резистентности.

При эмпирическом выборе назначение препаратов проводят с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и их предполагаемой чувствительности с учетом данных локального микробиологического мониторинга в медицинской организации. Методология такого подхода к проведению антимикробной терапии и его реализации на практике детально изложена в Российских клинических рекомендациях «Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи» [10]. При назначении стартовой эмпирической АМТ обязательной является стратификация пациентов в соответствии с риском наличия резистентности возбудителей к различным группам антибактериальных препаратов системного действия.

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 часов. 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.

² Здесь и далее под тяжелой инфекцией понимается тяжелое течение пневмонии, сепсис, септический шок.

- Активность спектра действия препарата в отношении установленного возбудителя или возбудителей. Используемый препарат 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 его в дозах ниже терапевтических недопустимо.

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

- В ряде случаев у пациентов с жизнеугрожающими тяжелыми инфекциями (септический шок, вентилятор-ассоциированная пневмония) показано назначение комбинации препаратов, обладающих синергидным эффектом [22, 33].-

- 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 лекарственных средств и т. д.).

3.4. Путь введения препарата

Основными путями введения 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 препараты внутривенно.

3.5. Оценка эффективности антимикробной терапии

Клинический эффект от проводимой антимикробной терапии необходимо оценивать ежедневно.

На основании динамики клинических и лабораторных показателей системной воспалительной реакции (СВР), маркеров бактериального воспаления, выраженности органных нарушений (шкала SOFA), решается вопрос о продолжении, усилении или 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 часа 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 антимикробной терапии. У пациентов в тяжелом состоянии, находящихся в ОРИТ, наряду с оценкой динамики состояния по балльным шкалам (SOFA) в качестве информативных показателей адекватности АМТ могут быть использованы динамика количественного значения прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом низкой специфичности последнего).

3.6. Длительность антимикробной терапии

В большинстве случаев длительность эффективной АМТ составляет 5–7 суток, 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, бактериемия, вызванная *S. aureus*, кандидемия и инвазивный кандидоз), 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 СВР, снижение уровня ПКТ до 80% от исходного или нормализация его значения [34]. 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 антимикробной терапии с учетом стратификации пациентов по риску антибиотикорезистентности

Наибольшее число назначений антибактериальных препаратов происходит эмпирически без или до определения чувствительности микроорганизма, вызвавшего инфекцию. Адекватная эмпирическая антимикробная терапия (ЭАМТ) предполагает эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекции данной локализации в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

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

- условия возникновения инфекции: внебольничная или инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП);
- локализация инфекции (определение ключевых возбудителей инфекции, выбор препарата с учетом фармакокинетических особенностей);
- факторы риска наличия полирезистентных микроорганизмов, основным из которых является неблагоприятная локальная эпидемиология антибиотикорезистентности.

Глобальный рост резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам 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 (НФГОБ) – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia* complex, обладающие множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам, 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, 69, 78]:

- госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев или текущая госпитализация;
- прием антибактериальных препаратов (цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- 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, 47, 50]:

- высокая распространенность MRSA в отделении, где находится пациент;
- предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур (особенно с имплантацией искусственных материалов и/или устройств);
- прием антибактериальных препаратов широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- в/в наркомания;
- наличие трофических язв или пролежней.

4.1.3. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [10, 18, 31, 54, 56]:

- длительное нахождение в ОРИТ;
- предшествующая терапия цефалоспоридами, фторхинолонами и карбапенемами;
- ИВЛ > 4 суток;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- наличие уретрального катетера.

4.1.4. Факторы риска инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями [10, 11, 49, 55, 61, 82]:

- предшествующая терапия карбапенемами;
- высокая распространенность карбапенеморезистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент;
- колонизация кишечника пациента карбапенеморезистентными энтеробактериями (у иммунокомпрометированных пациентов (после ПХТ/ТГСК, пациентов с нейтропенией) колонизация Gr(–) бактериями с множественной лекарственной устойчивостью является предиктором развития инфекций кровотока, поэтому имеет смысл рассматривать назначение эмпирической антимикробной терапии с учетом колонизации кишечника).

4.2. Стратификация пациентов по риску инфекции, вызванной резистентными микроорганизмами

Всех пациентов с инфекцией целесообразно стратифицировать с учетом факторов риска наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов в соответствии с подходами, описанными в клинических рекомендациях по СКАТ [10, 36, 83]. В рекомендациях СКАТ приведен перечень антибактериальных препаратов для эмпирического назначения в зависимости от стратификации пациентов по риску наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов и инвазивного кандидоза.

Данные рекомендации носят общий характер и могут служить основой для разработки алгоритмов АМТ в медицинских организациях. Учитывая тот факт, что 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 антибактериальных препаратов и расходы медицинской организации.

5. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами

Целенаправленная АМТ должна начинаться с момента микробиологической идентификации возбудителя инфекции и должна быть основана на знании чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам 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 препаратов указаны в табл. 2.

6. Рекомендации по дозированию препаратов пациентам в критическом состоянии

Основные режимы дозирования указаны в инструкции по медицинскому применению препарата. В инструкции рекомендованные дозы антибактериального препарата рассчитываются на основании фармакокинетики и фармакодинамики для чувствительных к нему микроорганизмов. Со временем происходит закономерный процесс снижения чувствительности микроорганизмов к препарату (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 антибактериального препарата остается выше МПК (fT), является основным параметром оптимального киллинга бактерий, обеспечивающего клинический эффект. Концентрация антибактериального препарата 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 антибактериального препарата в плазме крови больного, обусловленного увеличением объема распределения антибиотика и повышенным клиренсом, который наблюдается у 50–60% пациентов в первые сутки пребывания в ОРИТ. Критично увеличение $\text{CrCl} \geq 130$ мл/мин. Дозы антибактериальных препаратов у пациентов с увеличенным почечным клиренсом представлены в табл. 3 [20, 21, 28, 67].

С целью компенсации увеличенного объема распределения, для гидрофильных препаратов (бета-лактамы, аминогликозиды, полимиксины, гликопептиды) необходимо использование нагрузочной дозы. Поэтому при повышении МПК возбудителя к препарату 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 время-зависимым действием (бета-лактамы антибиотиков) – кратность и/или продолжительность введения каждой дозы.

Это объясняет сложившуюся практику назначения некоторых препаратов 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 часов (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 инструкции 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/сутки [37]. 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 бета-лактамов антибиотиков является концентрационно-независимым и

Таблица 2. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями
Table 2. Antimicrobial therapy regimens for infections caused by polyresistant pathogens

Инфекции, вызванные грам (+) микроорганизмами			
Инфекции, вызванные MRSA и MR-CNS			
Препарат	Рекомендуемые дозы	Список ЖНВЛП	Условия применения и примечания
Ванкомицин	15–20 мг/кг массы тела в/в в течение одного часа 2–3 р/сутки (разовая доза не должна превышать 2000 мг)	Да	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 ВК: нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 часов [42]. При МПК ванкомицина > 1 мг/л применение ванкомицина не рекомендовано. Оптимальным способом выбора режима дозирования ванкомицина является его коррекция на основании терапевтического лекарственного мониторинга. Не является препаратом выбора при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Тейкопланин	400 мг каждые 12 часов для первых 3 доз, затем 400 мг в/в 1 р/сутки	Нет	Профиль безопасности более благоприятный, чем у ванкомицина. Возможно не только в/в, но и в/м введение. Не является препаратом выбора при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Линезолид	600 мг 2 р/сутки в/в	Да	Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите не оптимально. Не является препаратом выбора при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Цефтаролин	600 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	В случае тяжелого течения инфекции* рекомендовано повышение режима дозирования до 600 мг 3 р/сутки по решению ВК. При бактериальном эндокардите, ассоциированном с имплантацией внутрисердечных устройств, возможна комбинация с даптомицином по решению ВК
Цефтобипрол	500 мг 3 р/сутки в/в в течение 120 мин	Нет	Перечень официально одобренных в РФ показаний к применению ограничивается внебольничной пневмонией и нозокомиальной пневмонией у пациентов без ИВЛ
Даптомицин	6 мг/кг 1 р/сутки в/в струйно в течение 2 мин или в/в инфузия в течение 30 мин	Да	При бактериемии и бактериальном эндокардите по решению ВК увеличение дозы до 8–12 мг/кг/сутки [22, 37]. При инфекционном эндокардите возможна комбинация с цефтаролином или цефтобироном или фосфомицином по решению ВК
Телаванцин	10 мг/кг 1 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Не рекомендуется при клиренсе креатинина < 50 мл/мин. Не является препаратом выбора при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Телаванцин	10 мг/кг 1 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Не рекомендуется при клиренсе креатинина < 50 мл/мин. Не является препаратом выбора при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Тедизолид	200 мг 1 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Только при инфекциях кожи и мягких тканей. Не рекомендован при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение одного часа, затем по 50 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных MRSA и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину (за исключением пневмонии, бактериемии и инфекции мочевыводящих путей)
Инфекции, вызванные ванкомицинорезистентными энтерококками (VRE)			
Линезолид	600 мг 2 р/сутки в/в	Да	Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите неоптимально
Тедизолид	200 мг 1 р/сутки в/в инфузия в течение 1 часа	Да	Только при инфекциях кожи и мягких тканей
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение одного часа, затем по 50 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных VRE и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину (за исключением пневмонии, бактериемии, инфекции мочевыводящих путей)
Даптомицин	10–12 мг/кг 1 р/сутки в/в струйно в течение двух минут или в/в инфузия в течение 30 мин	Да	Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. При инфекционном эндокардите желательно в комбинации с цефтаролином или цефтобипролом или ампициллином (только для E. faecium) или эртапенемом или фосфомицином по решению ВК
Инфекции, вызванные пенициллинорезистентными пневмококками (PPC)			
Цефтаролин	600 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Предпочтительная терапевтическая опция
Цефтобипрол	500 мг 3 р/сутки в/в в течение 120 мин	Нет	Перечень официально одобренных в РФ показаний к применению ограничивается внебольничной пневмонией и нозокомиальной пневмонией у пациентов без ИВЛ. Предпочтительная терапевтическая опция
Линезолид	600 мг 2 р/сутки в/в	Да	–
Моксифлоксацин	400 мг 1 р/сутки в/в или внутрь	Да	–
Ванкомицин	15–20 мг/кг массы тела в/в в течение одного часа 2–3 р/сутки (разовая доза не должна превышать 2000 мг)	Да	–
Тейкопланин	400 мг 2 р/сутки в/в в первые сутки (при тяжелых инфекциях – первые 3 дозы), затем 400 мг 1 р/сутки в/в или в/м	Нет	Профиль безопасности более благоприятный, чем у ванкомицина. Возможно не только в/в, но и в/м введение

Продолжение табл. 2
Continuation of Table 2

Инфекции, вызванные грам (–) микроорганизмами			
Инфекции, вызванные полирезистентными штаммами <i>Enterobacterales</i>			
<i>Enterobacterales</i> , продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)			
Препарат	Рекомендуемые дозы	Список ЖНВЛП	Условия применения и примечания
Эртапенем	1 г 1 р/сутки в/в	Да	Предпочтительно применение в режиме монотерапии. 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/сутки в/в, при этом превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК
Меропенем	1–2 г 3 р/сутки	Да	Предпочтительно применение в режиме монотерапии. При тяжелых инфекциях* – 2 г в/в инфузия в течение 3 часов 3 р/сутки (в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 2 г в/в в течение 30 мин.; превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК)
Дорипенем	1 г 3 р/сутки в/в	Нет	Предпочтительно применение в режиме монотерапии. При тяжелых инфекциях* 1 г в/в инфузия в течение 4 часов 3 р/сутки (в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 1 г в/в в течение 30 мин.; превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК)
Имипенем	0,5–1 г 4 р/сутки в/в	Да	Предпочтительно применение в режиме монотерапии. При тяжелых инфекциях* предпочтительный режим дозирования 1 г в/в инфузия в течение 3 часов 4 р/сутки в/в; (в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 1 г в/в в течение 30 мин.; превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК)
Биापенем	0,6 г 2 р/сутки в/в	Да	Предпочтительно применение в режиме монотерапии. При тяжелых инфекциях* предпочтительный режим дозирования 0,6 г в/в инфузия в течение 3 часов 2–3 р/сутки в/в (в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 0,6 г в/в в течение 30 мин). Превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК
Пиперацillin/тазобактам	4,0 + 0,5 г 4 р/сутки в/в или по 6,0 + 0,75 г 3 р/сутки в/в	Нет	Предпочтительно применение только при инфекции, вызванной <i>E. coli</i> . Большинство нозокомиальных штаммов <i>K. pneumoniae</i> устойчиво. При тяжелых инфекциях* использовать только в случае известной чувствительности возбудителя в виде продленных 3–4-часовых инфузий; в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 4,0+0,5 г или 6,0+0,75 г в/в в течение 30 мин. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК. При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином или гентамицином
Цефепим/сульбактам	2 г (по цефепиму) 2 р/сутки в/в	Да	Большинство нозокомиальных штаммов <i>K. pneumoniae</i> устойчиво. При тяжелых инфекциях* использовать только в случае известной чувствительности возбудителя к Цефепиму/сульбактаму, пиперацillinу/тазобактаму и/или цефтолозану/тазобактаму; при этом предпочтительный режим дозирования – 2 г (по цефепиму) 3 р/сутки в виде 4-часовых инфузий (превышение максимальной суточной дозы сульбактама должно быть оформлено решением ВК); в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 2 г (по цефепиму) в/в в течение 30 мин. Превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК. При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином или гентамицином
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100–200 мг в/в в течение 1 часа, затем по 50–100 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Препарат для альтернативного выбора при невозможности использования β-лактамных антибиотиков. Не рекомендуется использовать при пневмонии, бактериемии, инфекциях мочевыводящих путей. При инфекциях, вызванных не <i>E. coli</i> , предпочтительный режим дозирования – нагрузочная доза 200 мг, затем по 100 мг 2 р/сутки. Превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК. Возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином, гентамицином, колистином или полимиксином В
Амикацин	15–30 мг/кг 1 р/сутки в/в. У пациентов с индексом массы тела >30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) ⁴	Да	Применять только в комбинации с β-лактамными антибиотиками при бактериемии, сепсисе, септическом шоке. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату [70]
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 р/сутки в/в. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) ⁴	Да	Применять только в комбинации с β-лактамными антибиотиками при бактериемии, сепсисе, септическом шоке. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату. Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК

Продолжение табл. 2
Continuation of Table 2

Препарат	Рекомендуемые дозы	Список ЖНВЛП	Условия применения и примечания
Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сутки	Да	Применять только в комбинации с β -лактамами антибиотиками при бактериемии, сепсисе, септическом шоке. Возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сутки под контролем уровня Na^+ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [44]
<i>Карбапенеморезистентные штаммы 1 Enterobacterales (Klebsiella spp., Escherichia coli, Enterobacter spp. и др.)</i>			
Цефтазидим/авибактам	2,0+0,5 г 3 р/сутки в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин	Да	При инфекциях, вызванных <i>Enterobacterales</i> , продуцирующими сериновые карбапенемазы (КРС и/или ОХА-48). При продукции сериновых карбапенемаз КРС и клинической неэффективности монотерапии цефтазидимом/авибактамом возможна комбинация с меропенемом 1–2 г 3 р/сутки. В случае продукции металло-карбапенемаз типа NDM – только комбинированная терапия цефтазидимом/авибактамом+азтреонам [58]. При этом азтреонам вводится синхронно с цефтазидимом/авибактамом в дозе 2 г 3 р/сутки. При септическом шоке рассмотреть возможность ввести в первые сутки нагрузочную дозу 2,0+0,5 г (короткая инфузия 30 мин). При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно дополнительное назначение фосфомицина, амикацина или гентамицина (при сохраненной чувствительности). Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100–200 мг в/в в течение одного часа, затем по 50–100 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	В случае тяжелого течения инфекции*, при пневмонии, бактериемии, инфекциях мочевыводящих путей, а также при инфекциях, вызванных энтеробактериями кроме <i>E. coli</i> , предпочтительно применение высоких доз по решению ВК: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сутки [30]. Возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином, гентамицином, колистином или полимиксином В (при сохраненной чувствительности)
Карбапенемы (меропенем, имипенем, дорипенем, биापенем)			Применение карбапенемов не рекомендовано в случае подтвержденной продукции карбапенемаз либо резистентности ко всем карбапенемам. Устойчивость к отдельным карбапенемам (наиболее часто – к эртапенему) может быть связана не с продукцией карбапенемаз, а с сочетанием других механизмов устойчивости. При доказанном отсутствии продукции карбапенемаз возможно назначение любого из карбапенемов в максимальных дозах, к которому сохранена <i>in vitro</i> чувствительность. При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином, гентамицином, колистином или полимиксином В (при сохраненной чувствительности). Режим дозирования – см. дозы для <i>Enterobacterales</i> , продуцирующих БЛРС
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2 – 2,5 мг/кг, инфузия в течение одного часа. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, доза делится на два введения, инфузия в течение 1 часа	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Применять только при невозможности применения цефтазидима/авибактама ($\pm$ азтреонам) или при устойчивости к цефтазидиму/авибактаму ($\pm$ азтреонам). Целесообразно применять только в комбинации с тигециклином или фосфомицином. Не назначать одновременно с аминогликозидами и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистином (кроме инфекций мочевыводящих путей)
Колистиметат натрия	Нагрузочная доза 9 млн ЕД, затем суточная доза 9 млн ЕД/сутки в/в в 2–3 введения	Нет	Применять только при невозможности применения цефтазидима/авибактама ($\pm$ азтреонам) или при устойчивости к цефтазидиму/авибактаму ($\pm$ азтреонам). Целесообразно применять только в комбинации с тигециклином или фосфомицином. Не назначать одновременно с аминогликозидами 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
Амикацин	15–20 мг/кг 1 р/сутки в/в в течение 30 мин. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) ⁴	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК [70]. Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтазидимом/авибактамом ($\pm$ азтреонам); при невозможности применения цефтазидима/авибактама ($\pm$ азтреонам) или при устойчивости к азтреонаму/авибактаму – с тигециклином или фосфомицином. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату [70]
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 р/сутки в/в. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) ⁴	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтазидимом/авибактамом ($\pm$ азтреонам); при невозможности применения цефтазидима/авибактама ($\pm$ азтреонам) или при устойчивости к азтреонаму/авибактаму – с тигециклином или фосфомицином. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату [70]

Продолжение табл. 2
Continuation of Table 2

Препарат	Рекомендуемые дозы	Список ЖНВЛП	Условия применения и примечания
Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сутки	Да	Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтазидимом/авибактамом (±азтреонам); при невозможности применения цефтазидима/авибактама (±азтреонам) или при устойчивости к азтреонаму/авибактаму – с тигециклином, амикацином или гентамицином. В случае тяжелого течения инфекции* возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение одного часа 4 р/сутки под контролем уровня Na ⁺ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [44]
<i>Карбапенеморезистентные (CPR) штаммы P. aeruginosa [58]</i>			
Цефтолозан/тазобактам	1,0+0,5 г в/в в течение 120 мин 3 р/сутки (при лечении нозокомиальной пневмонии 2,0+1,0 каждые 8 часов в/в в течение 120 мин)	Да	При инфекции, вызванной CPR P. aeruginosa при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами. При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином или гентамицином
Цефтазидим/авибактам	2,0+0,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин каждые 8 часов	Да	При инфекции, вызванной CPR P. aeruginosa при отсутствии продукции металло-карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами. При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином или гентамицином. При септическом шоке рассмотреть возможность в первые сутки ввести нагрузочную дозу 2,0+0,5 г (короткая инфузия 30 мин). Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Азтреонам	2 г 4 р/сутки в/в	Нет	При инфекциях, вызванных P. aeruginosa, продуцирующей карбапенемазы группы MBL, в случае сохраненной in vitro чувствительности к азтреонаму. При эмпирической терапии использовать в комбинации с полимиксином В или колистином. При сохраненной чувствительности к аминогликозидам (амикацин, гентамицин), возможно комбинированное применение
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2 – 2,5 мг/кг, инфузия в течение 1 часа. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, доза делится на два введения, инфузия в течение 1 часа	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Целесообразно применять в комбинации с азтреонамом или фосфомицином. Не назначать одновременно с аминогликозидами и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистином (кроме инфекций мочевыводящих путей)
Колистиметат натрия	Нагрузочная доза 9 млн ЕД, затем суточная доза 9 млн ЕД/сутки в/в за 2–3 введения	Нет	Целесообразно применять в комбинации с азтреонамом или фосфомицином. Не назначать одновременно с аминогликозидами 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
Фосфомицин	4 г 4 р/сутки в/в инфузия в течение 1 часа	Да	Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтолозаном/тазобактамом, цефтазидимом/авибактамом, азтреонамом; при устойчивости к цефтолозану/тазобактаму, цефтазидиму/авибактаму, азтреонаму – с амикацином или гентамицином. При сепсисе, септическом шоке возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сутки под контролем уровня Na ⁺ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП)
Амикацин	15–20 мг/кг 1 р/сутки в/в в течение 30 мин [55]. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) ⁴	Да	Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтолозаном/тазобактамом, цефтазидимом/авибактамом, азтреонамом; при устойчивости к цефтолозану/тазобактаму, цефтазидиму/авибактаму, азтреонаму – с фосфомицином. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату [70]
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 р/сутки в/в. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) ⁴	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтолозаном/тазобактамом, цефтазидимом/авибактамом, азтреонамом; при устойчивости к цефтолозану/тазобактаму, цефтазидиму/авибактаму, азтреонаму – с фосфомицином. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату [70]
<i>Карбапенеморезистентные штаммы штаммы 1 Acinetobacter spp.</i>			
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, инфузия в течение 1 часа. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, доза делится на два введения, инфузия в течение 1 часа	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Целесообразно применять в комбинации с сульбактамом (сульбактам-содержащими препаратами) или с тигециклином, либо, при сохраненной чувствительности, с ко-тримоксазолом. Не назначать одновременно с аминогликозидами, коллистиметатом натрия и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистином (кроме инфекций мочевыводящих путей)

Окончание табл. 2
End of Table 2

Препарат	Рекомендуемые дозы	Список ЖНВЛП	Условия применения и примечания
Колистиметат натрия	Нагрузочная доза 9 млн ЕД, инфузия 1 час. Затем суточная доза 9 млн ЕД/сутки в/в в 2–3 введения, инфузия в течение 1 часа	Нет	Целесообразно применять в комбинации с сульбактамом (сульбактам-содержащими препаратами) или с тигециклином, либо, при сохраненной чувствительности, с ко-тримоксазолом. Не назначать одновременно с аминогликозидами, полимиксином В 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
Сульбактам	8 г/сутки в 3–4 введения (продленные 3-часовые инфузии)	Нет	Применять только в комбинации с другими препаратами: наиболее предпочтительно – с полимиксином В или колистином; также возможно комбинированное применение с тигециклином или ко-тримоксазолом. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. В качестве источника сульбактама (в том числе совместно с сульбактамом) могут быть применены сульбактам-содержащие препараты: ампициллин/сульбактам, цефепим/сульбактам, цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сутки	Да	Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Применять только в комбинации с другими препаратами: наиболее предпочтительно – с полимиксином В или колистином; также возможно комбинированное применение с сульбактамом или ко-тримоксазолом
Ко-тримоксазол	10–15 мг/кг/сутки (по триметоприму) в 2–3 введения	Да	Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Применять только в комбинации с другими препаратами: наиболее предпочтительно – с полимиксином В или колистином; также возможно комбинированное применение с сульбактамом или тигециклином
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> [https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/]			
Цефтазидим/авибактам	По 2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин каждые 8 часов	Да	Только в комбинации с азтреонамом (2 г 3 р/сутки), синхронно вводимым с цефтазидимом/авибактамом
Ко-тримоксазол	10–15 мг/кг/сутки (по триметоприму) в 2–3 введения, в/в	Да	При нетяжелых инфекциях возможна монотерапия, при тяжелых инфекциях* – в комбинации с тигециклином или левофлоксацином. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сутки	Да	При нетяжелых инфекциях возможна монотерапия, при тяжелых инфекциях – в комбинации с ко-тримоксазолом или левофлоксацином. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Левофлоксацин	500 мг 2 р/сутки в/в	Да	При нетяжелых инфекциях возможна монотерапия, при тяжелых инфекциях* – в комбинации с ко-тримоксазолом или тигециклином

Примечание: карбапенеморезистентные штаммы – штаммы, резистентные хотя бы к одному из перечисленных карбапенемов: имипенем, меропенем. Устойчивость к одному из карбапенемов, имипенему или меропенему, может быть связана не с продукцией карбапенемазы, а с сочетанием других механизмов устойчивости. При доказанном отсутствии продукции карбапенемазы возможно назначение любого из карбапенемов, к которому сохранена *in vitro* чувствительность. ВК – врачебная комиссия; ИМТ – индекс массы тела; $ABW = IBW + 0,4 \cdot (TBW - IBW)$, где ABW – скорректированная масса тела; TBW – измеренная масса тела, IBW – индекс массы тела; ОПП – острое повреждение почек; ХБП – хроническая болезнь почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия. * – под тяжелыми формами инфекции понимаются пневмония тяжелого течения, сепсис, септический шок.

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 антибактериальных препаратов. Клинические данные по продленным инфузиям β -лактамов ограничены, однако фармакодинамические и клинические исследования документируют преимущество такого введения препаратов при лечении инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами [81]. 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. Антимикробная терапия инфекций в особых случаях

7.1. Антимикробная терапия у детей

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

Таблица 3. Дозирование антимикробных препаратов у пациентов с увеличенным почечным клиренсом (данные доступны для ограниченного числа препаратов; учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК) [20, 21, 28, 67]

Table 3. Dosage of antimicrobial drugs in patients with increased renal clearance (data are available for a limited number of drugs; given the excess of the dosage recommended in the instructions for the drug, the appointment is made by decision of the MB) [20, 21, 28, 67]

Препарат	Доза при CLCR > 130 мл/мин
<i>Пенициллины</i>	
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 5 раз в сутки, инфузия в течение 3 часов
<i>Цефалоспорины</i>	
Цефтазидим/авибактам	2,5 г каждые 6 часов, инфузия в течение 2 часов
Цефтолозан/тазобактам	3 г каждые 6 часов, инфузия в течение 2 часов
Цефтаролин	Для лечения пневмонии, вызванной MRSA. В первый день нагрузочная доза 600 мг, инфузия 30 мин, затем поддерживающая доза в виде непрерывной инфузии 1200 мг в течение 24 часов (50 мг/ч). Замена раствора цефтаролина в дозаторе каждые 6 часов (раствор цефтаролина стабилен при t 25 °C не более 6 часов)
<i>Карбапенемы</i>	
Меропенем	2 г каждые 6 часов, инфузия в течение 3 часов
Дорипенем	2 г каждые 8 часов, инфузия в течение 4 часов
<i>Аминогликозиды</i>	
Амикацин	35 мг/кг в/в, инфузия 30 мин
<i>Гликопептиды</i>	
Ванкомицин	Нагрузочная доза 25 мг/кг, инфузия в течение 2 часов. Поддерживающая доза 69 мг/кг/сутки (в 2 введения, инфузия в течение 2 часов)
<i>Оксазолидиноны</i>	
Линезолид	2400 мг/сутки, непрерывная инфузия (вводить в светозащитном чехле)

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

2. У многих антибактериальных препаратов 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 антибактериальных препаратов. В частности, применение цефтриаксона и сульфаниламидов у новорожденных сопряжено с риском гипербилирубинемии и развития ядерной желтухи.

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

3. Доза препаратов у детей рассчитывается на вес пациента. При назначении парентеральных антибактериальных препаратов предпочтение отдается внутривенному введению, так как внутримышечное введение болезненно и сопряжено у детей с повышенным риском постинъекционных осложнений.

Режимы дозирования антибактериальных препаратов у детей для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, приведены в табл. 4.

Решение о назначении и дозировании не только антибактериальных, но и противогрибковых препаратов у детей при отсутствии указаний в инструкции о возможности применения препарата в педиатрии, а также не относящихся к перечню ЖНВЛП, необходимо оформлять врачебной комиссией.

7.2. Антимикробная терапия у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, а также при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации

При нарушении функции печени (основного метаболизирующего органа) инаktivация некоторых

Таблица 4. Дозы антибактериальных препаратов системного действия, применяемых для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями у детей [13, 53, 63]
Table 4. Doses of systemic antibacterial drugs used to treat infections caused by polyresistant pathogens in children [13, 53, 63]

Препарат	Возраст/масса тела	Разовая доза (мг/кг) и кратность введения	Примечание/ ограничение
Пенициллины			
Ампициллин/ сульбактам	< 1 недели и недоношенные	37,5 мг/кг 2 р/сутки	При тяжелом течении
	> 1 недели и доношенные	50 мг/кг 3 р/сутки	
	> 1 месяца – 12 лет	37,5–50 мг/кг 4 р/сутки 75 мг/кг 4 р/сутки или 100 мг/кг 3 р/сутки !	
	> 12 лет	1 500 мг 4 р/сутки	
Пиперациллин/ тазобактам	* < 28 дней	* 90 мг/кг (80 мг/кг по пиперациллину) 3 р/сутки	Рекомендован с 2 лет. Применение препарата до 2 лет. оформляется решением ВК [1, 4, 5]
	* 2–9 месяцев (≤ 40 кг)	* 90 мг/кг (80 мг/кг по пиперациллину) 3 р/сутки	
	* > 9 месяцев (≤ 40 кг)	* 112,5 мг/кг (100 мг/кг по пиперациллину) 3 р/сутки	
	> 2 лет – 12 лет (< 50 кг)	90 мг/кг (80 мг/кг по пиперациллину) 3 р/сутки, при нейтропении – 4 р/сутки	
	< 40 кг	При интраабдоминальной инфекции – 112,5 мг/кг (100 мг/кг по пиперациллину) 3 р/сутки	
	> 50 кг	Дозируется как у взрослых	
Цефалоспорины			
Цефепим/ сульбактам	> 2 месяцев (< 40 кг)	50 мг/кг (по цефепиму) 2 р/сутки	Рекомендован с 2 месяцев. Применение препарата до 2 месяцев оформляется решением ВК.
	> 40 кг	Дозируется как у взрослых	
	Максимальная суточная доза	80 мг/кг/сутки (сульбактама)	
Цефтазидим/ авибактам	* ≤ 28 дней (ГВ ≥ 31 нед.)	Цефтазидим 20 мг/кг и авибактам 5 мг/кг 3 р/сутки	*Рекомендован с 3 месяцев. Применение препарата до 3 месяцев оформляется решением ВК (до 3 месяцев исследований нет, имеются серии клинических случаев)
	* < 28 дней до < 3 месяцев	Цефтазидим 30 мг/кг и авибактам 7,5 мг/кг 3 р/сутки	
	> 3 месяцев – < 6 месяцев	Цефтазидим 40 мг/кг и авибактам 10 мг/кг 3 р/сутки	
	> 6 месяцев – 18 лет	Цефтазидим 50 мг/кг и авибактам 12,5 мг/кг 3 р/сутки	
	Максимальная разовая доза	2,5 г на дозу (цефтазидим 2 г и авибактам 0,5 г)	
Цефталозан/ тазобактам	* 0 месяцев – < 12 лет	20 мг/кг цефтолозана и 10 мг/кг тазобактама 3 р/сутки	*Рекомендован с 18 лет. Применение препарата до 18 лет оформляется решением ВК [2,4]
	* 12 лет – 18 лет	1,0 г цефтолозана и 0,5 г тазобактама 3 р/сутки	
	* Максимальная разовая доза	1,5 г	
Цефтаролин	0–2 месяцев	6 мг/кг 3 р/сутки	Нет
	≥ 2 месяцев – < 2 лет	8–10 мг/кг 3 р/сутки	
	≥ 2 лет – < 18 лет (≤ 33 кг)	12 мг/кг 3 р/сутки	
	≥ 2 лет – < 18 лет (> 33 кг)	400 мг 3 р/сутки или 600 мг 2 р/сутки	
Карбапенемы			
Меропенем	* < 14 дней*(ГВ < 32 нед.)	20 мг/кг 2 р/сутки	*Рекомендован с 3 месяцев. Применение препарата до 3 месяцев оформляется решением ВК [3–5]. ГВ – гестационный возраст
	* < 14 дней* (ГВ ≥ 32 нед.)	20 мг/кг 3 р/сутки	
	* ≥ 14 дней* (ГВ < 32 нед.)	20 мг/кг 3 р/сутки	
	* ≥ 14 дней (ГВ ≥ 32 нед.)	30 мг/кг 3 р/сутки	
	* 29 дней – 60 дней	30 мг/кг 3 р/сутки	
	> 3 месяцев – 12 лет	20 мг/кг 3 р/сутки	
	При менингите!	40 мг/кг 3 р/сутки	
	> 50 кг	Дозируется как у взрослых	
Имипенем/ циластатин	* ≤ 7 дней	15 мг/кг 2 р/сутки	*Рекомендован с 3 месяцев. Применение препарата до 3 месяцев оформляется решением ВК [3, 4]
	* 7–21 дней	15 мг/кг 3 р/сутки	
	* 21–28 дней	15 мг/кг 4 р/сутки	
	* 1 месяцев – 3 месяцев	15 мг/кг 3 р/сутки	
	> 3 месяцев – 18 лет (< 40 кг)	15 мг/кг 4 р/сутки	
	> 40 кг	Дозируется как у взрослых	
	Максимальная суточная доза	2000 мг по имипенему	
Эртапенем	> 3 месяцев – 13 лет	15 мг/кг 2 р/сутки	< 3 месяцев безопасность и эффективность не установлены
	> 13 лет	1000 мг 1 р/сутки	
	Максимальная суточная доза	1000 мг	

Продолжение табл. 4
Continuation of Table 4

Препарат	Возраст/масса тела	Разовая доза (мг/кг) и кратность введения	Примечание/ ограничение
Гликопептиды			
Ванкомицин	Новорожденные	Первая доза 15 мг/кг 1 р/сутки, далее 10 мг/кг 2 р/сутки	Нет
	> 7 дней < 1 месяца	10 мг/кг 3 р/сутки	
	> 1 месяца – 12 лет	10 мг/кг 4 раза/сутки	
	> 12 лет	Дозируется как у взрослых	
	Максимальная суточная доза	2000 мг	
Тейкопланин	0–2 месяцев	Нагрузочная доза 16 мг/кг 1 р/сутки. Поддерживающая доза 8 мг/кг 1 р/сутки	Нет
	> 2 месяцев – 16 лет	Нагрузочная доза 10 мг/кг с интервалом 12 часов (для первых 3 доз). Поддерживающая доза 6–10 мг/кг 1 р/сутки При нейтропении 10 мг/кг 1 р/сутки	
Липопептиды			
Даптомицин	1 год – 6 лет	12 мг/кг 1 р/сутки	< 1 года безопасность и эффективность не установлены
	7 лет – 11 лет	9 мг/кг 1 р/сутки	
	12 лет –17 лет	7 мг/кг 1 р/сутки	
Оксазолидиноны			
Линезолид	> 3 лет – 12 лет	10 мг/кг 3 р/сутки	*Рекомендован с 3 лет. Применение препарата до 3 лет оформляется решением ВК
	≥ 12 лет	600 мг 2 р/сутки	
	Максимальная суточная доза	1,2 г/сутки	
Фторхинолоны			
Левифлоксацин	* ≥ 6 месяцев (< 50 кг)	8 мг/кг 2 р/сутки	*Рекомендован с 18 лет. Применение препарата до 18 лет оформляется решением ВК [3, 4]. Дозы указаны для лечения внебольничной пневмонии
	* > 50 кг	500 мг 1 р/сутки	
	* Максимальная суточная доза	750 мг/сутки	
Аминогликозиды			
Амикацин	Недоношенные дети	Первая доза 10 мг/кг 1 р/сутки Далее по 7,5 мг/кг 1 р/сутки	Нет
	0 месяцев – 6 лет	Первая доза 10 мг/кг 2 р/сутки Далее 7,5 мг/кг 2р/сутки	
	> 6 лет	7,5 мг/кг 2 р/сутки	
Гентамицин	* Новорожденные	2,5мг/кг 2 р/сутки	*Рекомендован с 1-го месяца. Применение препарата до 1 месяца оформляется решением ВК.* Недоношенные дети – дозировка зависит от возраста гестации [1, 3, 4]
	1 месяц – 2 года	2 мг/кг 3 р/сутки	
	> 2 лет	1–1,6 мг/кг 3 р/сутки	
	Максимальная суточная доза	5 мг/кг	
Полимиксины			
Полимиксин В	< 1 года	2 мг/кг 2 р/сутки	Инtrateкальное введение при менингите, вызванном Pseudomonas aeruginosa
	> 1 года	0,75–1,25 мг/кг 2 р/сутки	
	< 2 лет (инtrateкально)	2 мг 1 р/сутки в течение 3–4 суток или по 2,5 мг 1 раз в 2 дня	
	> 2 лет (инtrateкально)	5 мг 1 р/сутки. После 3–4 инъекций процедуру проводят 1 раз в 2 дня	
	Максимальная суточная доза	2,5 мг/кг	
Колистиметат натрия	≤ 40 кг	25 000–50 000 МЕ/кг 3 р/сутки	Нет
	> 40 кг	Дозируется как у взрослых	
Тетрациклины			
Тигециклин	8 лет – 11 лет	1,2 мг/кг 2 р/сутки	Безопасность и эффективность препарата тигециклин у детей в возрасте до 8 лет не установлены
	12 лет –17 лет	50 мг 2 р/сутки	
	Максимальная суточная доза	100 мг	
Антифолаты			
Триметоприм/сульфаметоксазол	< 3 лет	Только для лечения пневмонии, вызванной Pneumocystis jirovecii	Нет
	3 года – 12 лет	15 мг/кг сульфаметоксазола и 3 мг/кг триметоприма 2 р/сутки	

Окончание табл. 4
End of Table 4

Препарат	Возраст/масса тела	Разовая доза (мг/кг) и кратность введения	Примечание/ ограничение
	> 12 лет	960 мг 2 р/сутки	
	0 лет – 18 лет	Для детей в любом возрасте только для лечения пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i> . 100 мг/кг сульфаметоксазола и 20 мг/кг триметоприма в сутки разделить на 2–4 р/сутки	
Монобактамы			
Азтреонам	> 9 месяцев – 12 лет	30 мг/кг 3 р/сутки	< 9 месяцев безопасность и эффективность не установлены
	> 9 месяцев – 12 лет	30 мг/кг 4 р/сутки – тяжелое течении	
	> 12 лет	2 г 3–4 р/сутки	
Противомикробное и противопроtozoйное средство			
Метронидазол	* Новорожденные ГВ < 40 нед.	7,5 мг/кг 3 р/сутки в течение 3 суток, затем 7,5 мг/кг 2 р/сутки	* Необходим контроль концентрации в плазме крови. Применение препарата без мониторинга концентрации оформляется решением ВК. Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами
	< 12 лет	7,5 мг/кг 3 р/сутки в течение 3 суток, затем 7,5 мг/кг 2 р/сутки	
	> 12 лет	Первая доза 15 мг/кг, затем поддерживающая доза 7,5 мг/кг 4 р/сутки в течение 3 суток, затем 7,5 мг/кг 2 р/сутки	
Антибактериальный препарат группы производных фосфоновой кислоты			
Фосфомицин	с 0 лет	66–133 мг/кг 3 р/сутки	Нет
Класс макроциклических антибактериальных препаратов			
*Фидаксомицин (через рот)	≥ 6 месяцев 4 кг – < 7 кг	80 мг/сутки 2 р/сутки	* Применение препарата в РФ оформляется решением ВК. Для лечения заболевания <i>Clostridioides difficile</i> (доза не на кг) [6]
	≥ 6 месяцев 7 кг – < 9 кг	120 мг/сутки 2 р/сутки	
	≥ 6 месяцев 9 кг – < 12,5 кг	160 мг 2 р/сутки	
	≥ 6 месяцев ≥ 12,5 кг	200 мг 2 р/сутки	

антибактериальных препаратов (макролиды, линкозамиды, тетрациклины и др.) может существенно замедляться, что сопровождается увеличением их концентрации в крови и повышением риска их токсического воздействия. Кроме того, при печеночной недостаточности нежелательному влиянию подвергается и сама печень с усугублением нарушения функции гепатоцитов, что создает угрозу развития печеночной комы. Поэтому при клинических и лабораторных признаках печеночной недостаточности (повышение уровня билирубина, активности трансаминаз) для препаратов, метаболизирующихся в печени, следует предусмотреть коррекцию дозы.

При почечной недостаточности период полувыведения многих препаратов может удлиниться в несколько раз. Поэтому перед назначением антибактериальных препаратов, 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. В этом случае даже первая доза должна быть снижена. Если имеются выраженные отеки, может потребоваться обычная (или даже несколько повышенная) первоначальная доза, которая позволит преодолеть избыточное распределение препарата в жидкостях организма и достичь нужной концентрации в крови и тканях.

Дозирование антибактериальных препаратов у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), зависит от [14]:

- вида экстракорпоральной процедуры (гемодиализ, гемофильтрация, гемосорбция и т. д.);
- типа и модальности ЗПТ (интермиттирующий гемодиализ (ГД), продленный интермиттирующий ГД или продолжительные модальности ЗПТ: продолжительный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД), продолжительная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ), продолжительная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ);
- дозы эффлюента (сумма потоков диализирующего, замещающего раствора и чистой ультрафильтрации);
- площади и свойств фильтра для проведения экстракорпоральной гемокоррекции (коэффициент просеивания или точка отсечки, в том числе сорбирующих свойств гемофильтров);
- распределения препарата в крови и тканях и степени связывания его с белками;
- уровня сывороточного альбумина пациента;
- остаточной функции почек.

Коррекция дозы антибактериальных и противогрибковых препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью приведены в табл. 5, 6.

У пациентов, которым проводят экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), значительные изменения фармакокинетики лекарственного средства могут происходить из-за взаимодействия с контуром ЭКМО путем секвестрации лекарств,

Таблица 5. Дозирование антибактериальных и противогрибковых препаратов пациентам с почечной и печеночной недостаточностью вне ОРИТ [19, 71]
Table 5. Dosage of antibacterial and antifungal drugs in patients with renal and hepatic insufficiency outside the ICU [19, 71]

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина		Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени	Интермиттирующий гемодиализ
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин		
Пенициллины				
Ампициллин/сульбактам	1,5 г каждые 6 часов; при тяжелом течении инфекции – 3 г каждые 6 часов; для лечения Acinetobacter baumannii – 3 г каждые 4 часа	1,5 г каждые 12 часов; при тяжелом течении – 3 г каждые 12 часов; для лечения Acinetobacter baumannii – 3 г каждые 8 часов	1,5 г каждые 24 часа; при тяжелом течении – 3 г каждые 24 часа; для лечения Acinetobacter baumannii – 3 г каждые 12 часов после сеанса ГД	1,5 г каждые 24 часа; при тяжелом течении – 3 г каждые 24 часа; для лечения Acinetobacter baumannii – 3 г каждые 12 часов после сеанса ГД
Пиперациллин/тазобактам	3,375 г каждые 6 часов; при тяжелом течении – 4,5 г каждые 6 часов	2,25 г каждые 6 часов; при тяжелом течении – 3,375 г каждые 6 часов	–	2,25 г каждые 12 часов при тяжелом течении – 3,375 г каждые 12 часов
Сульбактам	0,5–1 г одновременно с введением бета-лактаминового препарата (максимальная суточная доза 4 г)	1 г каждые 12 часов (максимальная суточная доза 2 г)	–	При СКФ 5–15 мл/мин – 0,25 каждые 24 часа, введение после сеанса ГД. При СКФ < 5 мл/мин – 0,25 каждые 48 часов, введение после сеанса ГД
Цефалоспорины				
Цефепим/сульбактам	По цефепиму: 1 г каждые 8 часов, или 2 г каждые 12 часов. При тяжелой инфекции 2 г каждые 8 часов	По цефепиму: 1 г каждые 12 часов, или 2 г каждые 24 часа. При тяжелой инфекции 2 г каждые 12 часов	–	0,5–1 г каждые 24 часа ежедневно, но в дни ГД после сеанса альтернативная схема: 2 г – вводить только после сеанса ГД
Цефоперазон/сульбактам	По цефоперазону: 2–4 г каждые 12 часов	По цефоперазону: 1 г дозы каждые 12 часов	+	0,5 г каждые 12 часов, вводить после сеанса ГД
Цефотаксим/сульбактам	По цефотаксиму: 0,5–2 г каждые 8–12 часов; при тяжелом течении – 0,5–2 г каждые 6–8 часов	По цефотаксиму: от 0,5–2 г каждые 12 часов	–	По цефотаксиму: начальная доза 2 г (макс. доза 3 г); поддерживающая доза 1 г каждые 12 часов (макс. доза 1,5 г каждые 12 часов), в день диализа после процедуры ГД
Цефтазидим/авибактам	2 г по цефтазидиму и 0,5 г по авибактаму каждые 8 часов (длительность инфузии 2 часа)	1 г по цефтазидиму и 0,25 г по авибактаму каждые 12 часов (длительность инфузии 2 часа)	–	0,75 г по цефтазидиму и 0,1875 г по авибактаму каждые 24–48 часов (длительность инфузии 2 часа) в день диализа после сеанса ГД
Цефтолазан/тазобактам	1,5–3 г каждые 8 часов	0,75–1,5 г каждые 8 часов	–	2,25 г нагрузочная и 0,45 г каждые 8 часов
Карбапенемы				
Биапенем	0,3 г каждые 6–8 часов или 0,6 г каждые 12 часов (инфузия в течение 2–3 часа)	0,3 г каждые 6–8 часов или 0,6 г каждые 12 часов (инфузия в течение 2–3 часов)	–	0,15 г каждые 6–8 часов или 0,3 г каждые 12 часов (инфузия в течение 2–3 часов)
Имипенем	0,5–1 г каждые 6–8 часов	0,5 г каждые 8 часов	–	0,25–0,5 г каждые 12 часов
Меропенем	1–2 г каждые 8 часов	1–2 г каждые 12 часов	–	0,5–1 г каждые 24 часа ежедневно, в день проведения ГД вводить после сеанса
Дорипенем	Нозокомиальная инфекция 0,5–1 г каждые 8 часов (инфузия в течение 1 часа)	0,5–0,25 г каждые 8 часов	–	0,25–0,5 г каждые 24 часа, в день ГД 0,5–1 г после сеанса

Продолжение табл. 5
Continuation of Table 5

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина		Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени	Интермиттирующий гемодиализ
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин		
Монобактамы				
Азтреонам	1 г каждые 8 часов, при тяжелой инфекции: 2 г каждые 6–8 часов	1 г каждые 8 часов, при тяжелой инфекции: 1 г каждые 6–8 часов	0,5 г каждые 8 часов, при тяжелой инфекции 1 г каждые 12 часов	1 г каждые 24 часа, тяжелые инфекции/менингит: 1 г каждые 12 часов
	Аминогликозиды			
Амикацин	5–7,5 мг/кг каждые 8–12 часов	5–7,5 мг/кг каждые 24 часа	5–7,5 мг/кг каждые 48–72 часа	5–7,5 мг/кг только после сеанса ГД
Гентамицин	1–1,7 мг/кг каждые 8 часов	1–1,7 мг/кг каждые 12 часов	1–1,7 мг/кг каждые 24 часа	Грам (–): 2 мг/кг нагрузочная доза, затем поддерживающая 1,5 мг/кг после сеанса ГД. Грам (+): 1 мг/кг каждые 48–72 часа
Тетрациклины				
Тигецилин	Нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг каждые 12 часов	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы
Фторхинолоны				
Левифлоксацин	0,25–0,5 г каждые 24 часа	0,25 г каждые 24 часа или 0,5 г каждые 48 часов	Нагрузочная доза 0,5 г, далее 0,25 г каждые 48 часов	Нагрузочная доза 500 мг, далее 250 мг каждые 48 часов (вводить после сеанса ГД)
Моксифлоксацин	400 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы
Гликопептиды				
Ванкомицин	15–20 мг/кг каждые 12 часов	15–20 мг/кг каждые 12–24 часа	Нагрузочная доза 15 мг/кг; далее 15 мг/кг каждые 48 часов, если уровень сыворотки < 15 мг/л или < 20 мг/л при тяжелых инфекциях MRSA (например, менингит, эндокардит)	< 70 кг: 1000 мг в/в раз в 24 часа, затем 500 мг после сеанса ГД. 70–100 кг: 1250 мг в/в раз в 24 часа, затем 750 мг после сеанса ГД. > 100 кг: 1500 мг в/в раз в 24 часа, затем 1000 мг после сеанса ГД
Тейкопланин	6–12 мг/кг (не более 1 г) каждые 12 часов первые 24 часа (при тяжелых инфекциях – первые 3 дозы), затем 6–12 мг/кг (не более 1 г) каждые 24 часа	6–12 мг/кг (не более 1 г) каждые 12 часов первые 24 часа (при тяжелых инфекциях – первые 3 дозы), либо 6–12 мг/кг (не более 1 г) через каждые 48 часов	6–12 мг/кг (не более 1 г) каждые 12 часов первые 24 часа (при тяжелых инфекциях – первые 3 дозы), либо 6–12 мг/кг (не более 1 г) каждые 72 часа	Третью полной дозы каждый день либо полную дозу каждые 3 дня, в день ГД вводить после сеанса ГД
Телаванцин	10 мг/кг каждые 24 часа (введение в течение 1 часа)	7,5 мг/кг каждые 24 часа (введение в течение 1 часа)	10 мг/кг каждые 48 часов. (введение в течение 1 часа)	Нет данных
Оксазолидиноны				
Линезолид	600 мг каждые 12 часов	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы
Тедизолид	200 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы
Полимиксины				
Колистиметат натрия 12,500 IU = 1 мг коли-стиметата натрия	Нагрузочная доза 300 мг/день. СКФ 50–60 мл/мин: 245 мг/день, СКФ 60–70 мл/мин: 275 мг/день, СКФ 70–80 мл/мин: 150 мг каждые 12 часов. СКФ 80 – 90 мл/мин: 170 мг каждые 12 часов., СКФ > 90 мл/мин: 180 мг каждые 12 часов	Нагрузочная доза 300 мг/день. При СКФ < 40 мл/мин без нагрузочной дозы: СКФ 40–50 мл/мин: 220 мг/день, СКФ 30–40 мл/мин: 195 мг/день, СКФ 20–30 мл/мин: 175 мг/день, СКФ 10–20 мл/мин: 160 мг/день	СКФ 5 – 10 мл/мин: 145 мг/день, СКФ < 5 мл/мин: 130 мг/день	В день без ГД – 130 мг. В день ГД дополнительная доза 40 мг после сеанса ГД

Окончание табл. 5
End of Table 5

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени	Интермиттирующий гемодиализ
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин	< 10 мл/мин		
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, инфузия 1 час. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в каждые 12 часов, (длительность инфузии 1 час)	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	–	Нет коррекции дозы
Антифолаты					
Тримето-прим/сульфаметоксазол	8–10 мг/кг каждые 8–12 часов	4–5 мг/кг каждые 8–12 часов	5–7,5 мг/кг каждые 24 часа	Не применяется	2,5–5мг/кг каждые 24 часа
Фосфомидин	12–24 г каждые 8–12 часов	4–10 г каждые 8–12 часов	2,5–4,5 г каждые 8–12 часов	Не применяется	Нагрузочная доза 4–8 г однократно, далее 2 г после сеанса ГД
Противогрибковые препараты					
Амфотерицин В	3–5 мг/кг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	Не применяется	Нет коррекции дозы
Анидулафунгин	Начальная доза 200 мг, поддерживающая доза 100 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	Не применяется	Нет коррекции дозы
Изавуконазол	Начальная доза в первые сутки 200 мг через каждые 12 часов, поддерживающая доза 200 мг каждые 24 часа	Не рекомендован	Не рекомендован	Не применяется	Не рекомендован
Итраконазол	Начальная доза 200 мг каждые 8 часов – 1–3 суток, поддерживающая доза 200 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	+	Нет коррекции дозы
Насофунгин	70 мг нагрузочная, поддерживающая 50 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	+	Нет коррекции дозы
Микафунгин	150 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	+	Нет коррекции дозы
Флуконазол	0,2–0,8 г каждые 24 часа	0,1–0,4 г каждые 24 часа	0,1–0,2 г каждые 24 часа	+	Нагрузочная доза 0,8 мг, далее 0,2–0,4 мг каждые 24 часа, в день ГД вводить после сеанса ГД

Таблица 6. Дозирование антибактериальных и противогрибковых препаратов пациентам ОРИТ с почечной недостаточностью [45, 51, 60, 64, 65]
Table 6. Dosage of antibacterial and antifungal drugs for ICU patients with renal failure [45, 51, 60, 64, 65]

Препарат	CRRT /ПЗПТ (продолжительная ЗПТ ≥ 24 часа)	PIRRT/ПИГД (продленный интермиттирующий ГД 8–12 часов)
Пенициллины		
Ампициллин/сульбактам	3 г каждые 12 часов: при тяжелом течении – 3 г каждые 8 часов; для лечения <i>Acinetobacter baumannii</i> – 3 г каждые 6 часов	3 г каждые 6 часов. Большую часть суточной дозы вводить после сеанса ПИГД
Пиперациллин/тазобактам	ПВВГФ, ПВВГДФ – в первые сутки нагрузочная доза 4,5 г в/в в течение 30 мин, затем 4,5 г каждые 8 часов, (длительность введения 4 часа). ПВВГД – в первые сутки нагрузочная доза 4,5 г в/в в течение 30 мин, затем 4,5 г каждые 6 часов (длительность инфузии 4 часа)	4,5 г каждые 8 часов, длительность введения 3 часа. Большую часть суточной дозы вводить после сеанса ПИГД. В дни, когда не проводится ПИГД – 2,25 г каждые 8 часов
Сульбактам	1 г × 4 р/сутки в/в (длительность инфузии 3 часа)	Большую часть суточной дозы вводить после сеанса ПИГД
Цефалоспорины		
Цефепим/сульбактам	ПВВГФ (доза эффлюента 20–25 мл/кг/ч) – в первые сутки нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 1,5 г (по цефепиму) каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа). ПВВГФ (доза эффлюента 35 мл/кг/ч) – в первые сутки нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 2 г (по цефепиму) каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа). ПВВГДФ, ПВВГД – в первые сутки нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 2 г (по цефепиму) каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа)	В первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 1 г (по цефепиму) каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа). Большую часть суточной дозы вводить после сеанса ПИГД. В дни, когда не проводится ПИГД, 1 г (по цефепиму) 1 раз в день
Цефотаксим/сульбактам	В первые сутки нагрузочная доза 2 г (по цефотаксиму), затем 2 г (по цефотаксиму) каждые 12 часов (длительность инфузии 3 часа)	Нет данных
Цефтазидим/авибактам	В первые сутки нагрузочная доза 2,5 г, затем 2,5 г каждые 8 часов (длительность инфузии 2 часа)	1,875 г, один раз в день после сеанса ПИГД
Цефтолазан/тазобактам	1,5–3 г в/в каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа)	Нет данных
Цефтаролин	600 мг каждые 12 часов (длительность инфузии 2 часа)	Нет данных
Цефтрипрол	250 мг каждые 12 часов, (длительность инфузии 2 часа)	Нет данных
Карбапенемы		
Биаленем	300 мг каждые 6 часов (длительность инфузии 2–3 часа)	300 мг каждые 6 часов (длительность инфузии 2–3 часа)
Имипенем	ПВВГДФ (объем эффлюента 20–25 мл/кг/ч). Нагрузочная доза 1 г, затем поддерживающая доза 0,5 г каждые 8 часов. ПВВГДФ (объем эффлюента 35 мл/кг/ч) Нагрузочная доза 1 г, затем поддерживающая доза 1 г каждые 8 часов	Нагрузочная доза 1 г, затем поддерживающая доза 0,5 г каждые 6 часов (длительность инфузии 3 часа)
Меропенем	Нагрузочная доза 2 г (длительность инфузии 30 мин), затем поддерживающая доза 2 г каждые 8 часов (длительность инфузии 3 часа)	Нагрузочная доза 1 г, (длительность инфузии 30 мин), затем поддерживающая доза 1 г каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа)
Дорипенем	1 г каждые 8 часов (длительность инфузии 4 часа)	1 г каждые 8 часов, (длительность инфузии 4 часа)
Эртапенем	1 г каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа
Монобактамы		
Азтреонам	Нагрузочная доза 2 г, затем поддерживающая доза 1 г каждые 8 часов или 2 г каждые 12 часов (длительность инфузии 2–3 часа)	Нет данных
Аминогликозиды		
Амикацин	Нагрузочная доза 10 мг/кг, далее поддерживающая доза 7,5 мг /кг каждые 24–48 часов	Нет данных
Гентамицин	Г (+) бактерии: 1,5–2,5 мг/кг, каждые 24–48 часов Г (–) бактерии: 1мг/кг, каждые 24 часа	6 мг/кг, за 1 час до проведения ПИГД. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела

Продолжение табл. 6
Continuation of Table 6

Препарат	СРРТ /ЛЗПТ (продолжительная ЗПТ ≥ 24 часа)	PIRRT/ПИГД (продленный интермиттирующий ГД 8–12 часов)
<i>Тетрациклины</i>		
Тигецилин	Нагрузочная доза 200 мг, затем поддерживающая доза – 100 мг каждые 12 часов, инфузия 1 час	Нагрузочная доза 200 мг, затем поддерживающая доза 100 мг каждые 12 часов (длительность инфузии 1 час)
<i>Фторхинолоны</i>		
Левифлоксацин	Нагрузочная доза 500–750 мг, далее поддерживающая доза 250–500 мг каждые 24 часа	Нагрузочная доза 750 мг, далее поддерживающая доза 250–500 мг каждые 24 часа. Введение после ПИГД
Моксифлоксацин	400 мг каждые 24 часа	400 мг каждые 24 часа
<i>Гликопептиды</i>		
Ванкомицин	20–30 мг/кг × 1 р/сутки, затем 15 мг/кг каждые 24 часа или в виде 24-часовой непрерывной инфузии	Нагрузочная доза 25 мг/кг до ПИГД затем поддерживающая доза 15–20 мг/кг внутривенно после ПИГД
Тейкопланин	10 мг/кг каждые 12 часов, первые 4 дозы, затем: ПВВГФ: 10 мг/кг, каждые 48 часов; ПВВГД: 8 мг/кг, каждые 24 часа; ПВВГДФ: 6 мг/кг, каждые 24 часа. Если объем эфлюента (30–35 мл/кг/ч), увеличьте дозу на 30%.	Треть полной дозы каждый день, либо как полную дозу каждые 48 часов, в день ГД вводить после процедуры
Телаванцин	Нет данных	Нет данных
<i>Липопептиды</i>		
Даттомицин	8 мг/кг каждые 24 часа	8 мг/кг каждые 24 часа для ежедневного ПИГД, 8 мг/кг каждые 48 часов для ПИГД через день. Препарат вводится после проведения ПИГД
<i>Оксазолидиноны</i>		
Линезолид	600 мг каждые 8 или 12 часов	600 мг каждые 12 часов, вторую дозу вводить после ПИГД
Тедизолид	200 мг 1 р/сутки в/в (длительность инфузии 1 час)	200 мг 1 р/сутки в/в (длительность инфузии 1 час)
<i>Полимиксины</i>		
Холистиметат натрия	220 мг, каждые 12 часов	130 мг в день +10% от дозы на каждый час сеанса ПИГД
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, (длительность инфузии 1 час). Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, каждые 12 часов (длительность инфузии 1 час). Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, (длительность инфузии 1 час). Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, каждые 12 часов, (длительность инфузии 1 час)	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг (длительность инфузии 1 час). Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в каждые 12 часов, (длительность инфузии 1 час)
<i>Антифолаты</i>		
Триметоприм/сульфаметоксазол	5–10 мг/кг (по триметоприму) каждые 12 часов	15 мг/кг (по триметоприму) каждые 6 часов
<i>Антибактериальные препараты разных групп</i>		
Фосфомицин	Нагрузочная доза 8 г, (длительность инфузии 3 часа). Поддерживающая доза 8 г каждые 12 часов или 6 г каждые 8 часов (длительность инфузии 3 часа)	Нагрузочная доза 8 г, (длительность инфузии 3 часа). Поддерживающая доза 5 г каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа)
<i>Противогрибковые препараты</i>		
Липосомальный амфотерицин В	3–10 мг/кг/сутки	3 – 10 мг/кг/сутки
Липидный комплекс амфотерицина В	5 мг/кг/сутки	5 мг/кг/сутки

Окончание табл. 6
End of Table 6

Препарат	СРРТ /ПЗПТ (продолжительная ЗПТ ≥ 24 часа)	PIRRT/ПИГД (продленный интермиттирующий ГД 8–12 часов)
Анидулафунгин	1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг каждые 24 часа	1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг каждые 24 часа
Изавуконазол	200 мг каждые 8 часов первые 2 суток, а затем 200 мг каждые 24 часа	200 мг каждые 8 часов первые 2 суток, а затем 200 мг каждые 24 часа
Итраконазол	200 мг каждые 12 часов перорально. Внутривенное введение противопоказано из-за накопления токсического вещества (циклодекстрин)	Нет данных
Насопфунгин	1-е сутки 70 мг, затем по 50 мг каждые 24 часа	1-е сутки 70 мг, затем по 50 мг каждые 24 часа
Микафунгин	100 мг каждые 24 часа	100 мг каждые 24 часа
Флуконазол	Нагрузочная доза 800 мг. Поддерживающая доза 400 мг каждые 24 часа	Ежедневный ПИГД: нагрузочная доза 800 мг, поддерживающая доза 400 мг каждые 12 часов, вторая доза вводится после ПИГД. Не ежедневная ПИГД: нагрузочная доза 800 мг, поддерживающая доза 400 мг каждые 24 часа, в день ПИГД доза вводится после ПИГД

Примечание: ПВВГД – продолжительный вено-венозный гемодиализ; ПВВГФ – продолжительная вено-венозная гемофильтрация; ПВВГДф – продолжительная вено-венозная гемофильтрация; ПИГД – продолжительный интермиттирующий гемодиализ.

изменения клиренса их элиминации [42, 48]. Режимы дозирования при ЭКМО некоторых антибактериальных и противогрибковых препаратов, составленные на основании экспертных данных, представлены в табл. 7. Строгие общепринятые рекомендации на данный счет в настоящее время отсутствуют.

7.3. Антимикробная терапия у беременных и при кормлении грудью

Согласно рекомендациям FDA, все лекарственные средства (ЛС), применяемые у беременных, делятся на 5 категорий – А, В, С, D и X.

А. Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют об отсутствии риска неблагоприятного действия ЛС на плод в I триместре беременности, и отсутствуют данные о подобном риске в последующих триместрах.

В. Изучение репродукции на животных не выявило неблагоприятного действия ЛС на плод, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

С. Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие ЛС на плод, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Однако потенциальная польза применения ЛС у беременных может оправдать его использование, несмотря на возможный риск.

Д. Имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. Однако потенциальная польза применения ЛС у беременных может оправдать его использование, несмотря на возможный риск.

Х. Испытания на животных или клинические исследования выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. При этом риск, связанный с применением ЛС у беременных, превалирует над потенциальной пользой. Рациональное и эффективное применение антибактериальных препаратов во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- необходимо использовать ЛС только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма;
- при назначении антибактериальных и противогрибковых препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то до 5-го месяца беременности к их назначению необходимо подходить особенно тщательно;
- в процессе лечения антибактериальными и противогрибковыми препаратами необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода;
- выбор антибактериальных и противогрибковых препаратов, пути введения, определение дозы должно соответствовать инструкции по применению лекарственного средства.

Таблица 7. Режимы дозирования антибактериальных и противогрибковых препаратов при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации [52, 64] (при превышении дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению врачебной комиссии)
Table 7. Dosage regimens of antibacterial and antifungal drugs during extracorporeal membrane oxygenation [52, 64] (if the dosage recommended in the instructions for the drug is exceeded, the appointment is made by decision of the medical board)

Препарат	Дозы и режим дозирования
<i>Пенициллины</i>	
Ампициллин/сульбактам	3 г каждые 6–8 часа
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г в/в нагрузочная доза (30–60 мин), затем поддерживающая доза 4,5 г в/в каждые 6 часов в виде продленной инфузии (3 часа)
<i>Цефалоспорины</i>	
Цефепим/сульбактам	В первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г (по цефепиму) в/в в течение 30 мин, затем поддерживающая доза 2 г (по цефепиму) 3 р/сутки в/в
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 р/сутки в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин. При септическом шоке рассмотреть возможность ввести в первые сутки нагрузочную дозу 2,5 г (короткая инфузия 30 мин)
Цефалозан/тазобактам	1,5 г в/в 3 р/сутки в/в в течение 120 мин (при лечении нозокомиальной пневмонии – каждые 8 часов в/в в течение 120 мин по 3 г)
Цефтаролин	Рассмотреть возможность введения в дозе 600 мг каждые 8 часов или использование альтернативного препарата
<i>Карбапенемы</i>	
Меропенем	2 г в/в нагрузочная доза (30–60 мин), затем поддерживающая доза 2 г в/в каждые 8 часов в виде продленной инфузии (3 часа)
Имипенем	1 г (в пересчете на имипенем) в/в нагрузочная доза (30–60 мин), затем 1 г (в пересчете на имипенем) каждые 6 часов в/в в виде продленной инфузии (3 часа)
Эртапенем	Рассмотреть возможность использования альтернативного препарата, такого как меропенем
<i>Ингибитор бета-лактамаз</i>	
Сульбактам	1 г 4 р/сутки в/в, инфузия 3 часа
<i>Гликопептиды</i>	
Ванкомицин	25–30 мг/кг в/в нагрузочная доза, затем 12,5–20 мг/кг в/в каждые 12 часов
Тейкопланин	Нагрузочная доза 600–1000 мг с последующими поддерживающими дозами 400–800 мг, 1 раз в сутки
<i>Липопептиды</i>	
Далтомицин	6 мг/кг 1 р/сутки в/в инфузия в течение 30 мин. При бактериемии и бактериальном эндокардите по решению ВК увеличение дозы до 8–12 мг/кг/сутки
<i>Оксазолидиноны</i>	
Линезолид	Рассмотреть возможность введения в дозе 600 мг каждые 8 часов при тяжелой инфекции
<i>Фторхинолоны</i>	
Левифлоксацин	500 мг 2 р/сутки в/в
Моксифлоксацин	400 мг 1 р/сутки в/в
<i>Аминогликозиды</i>	
Амикацин	25–30 мг/кг в/в каждые 24 часа. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW)
Полимиксины	5–7 мг/кг в/в каждые 24 часа. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW)
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, инфузия в течение 1 часа. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, доза делится на 2 введения, инфузия в течение 1 часа
Колистиметат натрия	Нагрузочная доза 9 млн ЕД, инфузия 1 час. Затем суточная доза 9 млн ЕД/сут в/в в 2–3 введения, инфузия в течение одного часа
<i>Глицилциклины</i>	
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сутки, инфузия в течение 1 часа
<i>Антифолаты</i>	
Триметоприм/сульфаметоксазол	10–15 мг/кг/сутки (по триметоприму) в 2–3 введения
<i>Антибактериальные препараты разных групп</i>	
Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение одного часа 4 р/сутки
<i>Противогрибковые препараты</i>	
Липосомальный амфотерицин В	5–8 мг/кг каждые 24 часа
Анидулафунгин	200 мг каждые 24 часа
Изавуконазол	200 мг каждые 8 часов первые 2-е суток, а затем 200 мг каждые 24 часа
Флуконазол	В 1-е сутки 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки
Вориконазол	В 1-е сутки в/в 6 мг/кг 2 р/сутки в течение 2 суток, затем по 4 мг/кг 2 р/сутки
Каспофунгин	70 мг каждые 24 часа
Микафунгин	150 мг 1 р/сутки

8. Профилактика, диагностика и лечение инвазивных микозов

8.1. Диагностика и лечение инвазивного кандидоза

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

Инвазивный кандидоз (ИК) характеризуется тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью, которая, по данным проведенного в РФ 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 вспышки внутрибольничного кандидоза, обусловленного полирезистентным патогеном *C. auris*. Вид *Candida spp.* коррелирует с чувствительностью к противогрибковым препаратам *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 ЦВК, применение антибактериальных препаратов системного действия, тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA – 6), хирургическое лечение или перфорация желудочно-кишечного тракта, инфицированный панкреонекроз, ИВЛ, полное парентеральное питание, гемодиализ, применение стероидов и иммуносупрессоров. Инвазивный кандидоз 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 препаратов повышение температуры тела > 38 °С 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 суток и может достигать 8 суток для *C. glabrata*. При выделении возбудителя ИК должен быть определен его вид и чувствительность *in vitro* стандартным методом. Быстрые методы диагностики ИК (T2Candida и тест на (1,3)- β -D-глюкан) не зарегистрированы для применения в нашей стране.

Риск развития ИК у больных в ОРИТ без факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. У больных в ОРИТ показанием для первичной антифунгальной профилактики могут быть повторная перфорация желудочно-кишечного тракта или инфицированный панкреонекроз. В этих ситуациях целесообразно назначение системных противогрибковых препаратов (флуконазол 12 мг/кг в сутки в первый день, затем по 6 мг/кг в сутки или каспофунгин 70 мг в 1-е сутки, затем 50 мг/сутки). 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 суток, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия в сочетании с наличием двух и более факторов риска (применение антибактериальных препаратов, 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 часов следует назначить противогрибковое лекарственное средство и заменить ЦВК (не по проводнику). Анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин – препараты выбора для целенаправ-

Таблица 8. Схемы лекарственной терапии инвазивного кандидоза (ИК) и кандидемии, инвазивного аспергиллеза (ИА) и мукормикоза у взрослых и детей

Table 8. Drug therapy regimens for invasive candidiasis (IC) and candidemia, invasive aspergillosis (IA) and mucormycosis in adults and children

Препарат	Рекомендуемые дозы	ЖНВЛП	Примечание
Анидулафунгин	Взрослые: в/в в 1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 р/сутки. Дети старше 1 месяца: в/в в 1-е сутки 3 мг/кг (не более 200 мг), затем 1,5 мг/кг 1 р/сутки (не более 100 мг)	Нет	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
Каспофунгин	Взрослые: в/в в 1-е сутки 70 мг, затем по 50 мг 1 р/сутки. Дети: в/в в 1-е сутки 70 мг/м ² , затем 50 мг/м ² 1 р/сутки	Да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК. ИА – при невозможности назначения вориконазола
Микафунгин	Взрослые: в/в 100 мг 1 р/сутки. Дети с массой тела < 40 кг: в/в 2 мг/кг 1 р/сутки Дети с массой тела > 40 кг: в/в 100 мг 1 р/сутки	Да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
Вориконазол	Взрослые: в/в в 1-е сутки 6 мг/кг 2 раза, затем по 4 мг/кг 2 р/сутки. Дети с 2 до 12 лет: в/в в 1-е сутки 9 мг/кг 2 р/сутки, затем 8 мг/кг 2 р/сутки	Да	Препарат выбора для лечения аспергиллеза. ИК, вызванный чувствительными к вориконазолу <i>Candida spp.</i> , менингит и эндофталмидит, де-эскалационная терапия
Изавуконазол	Взрослые: в/в в 1–2-е сутки 200 мг 3 раза, затем 200 мг/сутки	Нет	Препарат выбора для терапии аспергиллеза. Лечение мукормикоза при невозможности или неэффективности применения липидных форм амфотерицина В, а также после стабилизации состояния пациента
Флуконазол	Взрослые: в/в или перорально в 1-е сутки 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки. Дети: в/в или перорально в 1-е сутки 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 эндофталмидит, деэскалационная терапия
Липосомальный амфотерицин В	Взрослые: в/в 3–10 мг/кг/сутки. Дети старше 1 месяца: в/в 3–10 мг/кг/сутки	Да	Препарат выбора для лечения мукормикоза. Лечение ИК, ИА – при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов, вориконазола и изавуконазола
Липидный комплекс амфотерицина В	Взрослые: в/в 5 мг/кг/сутки. Дети: в/в 5 мг/кг/сутки	Да	Препарат выбора для лечения мукормикоза. Лечение ИК, ИА при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов, вориконазола и изавуконазола

ленной терапии всех вариантов ИК, кроме менингита и эндофталмидита. 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 эндофталмидита. Кроме того, вориконазол и флуконазол используют для деэскалационной терапии после стабилизации 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 (табл. 8) [3, 57].

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%. 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 ОРИТ;
- тяжелые респираторные вирусные инфекции (грипп, COVID-19);
- ХОБЛ;
- онкологические заболевания вне ремиссии;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- хроническая печеночная недостаточность;
- нейтропения $\leq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или лимфоцитопения $\leq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$;
- использование экстракорпоральной мембранной оксигенации.

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 – 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 аспергиллезного 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 струпуев.

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 новом эпизоде лихорадки после нормализации температуры тела ≥ 2 дней, нарастании дыхательной недостаточности, а также появлении кровохарканья, боли в груди или шума трения плевры. При ИА при КТ или рентгенографии легких выявляют двусторонние (80–90%) или односторонние очаги консолидации (70–85%) или 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 калькофлуором белым, и посев на среду Сабуро. У больных без нейтропении тест на галактоманнан в сыворотке крови отличается высокой специфичностью, но низкой чувствительностью.

Диагноз ИА устанавливают при наличии клинических и радиологических признаков, положительных результатов теста на галактоманнан (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 (см. табл. 8) 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/сутки в 1-е сутки, затем 4 мг/кг 2 р/сутки) и изавуконазол (в/в 200 мг 3 р/сутки в 1–2-е сутки, затем 200 мг/сутки). 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 средств перорально. Альтернативные препараты (липосомальный амфотерицин В в/в 3 мг/кг/сутки, липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сутки и каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сутки) 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 недель.

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 (выра-

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

Table 9. Criteria for the quality of care using drugs for the treatment of infections caused by polyresistant microorganisms

Критерии качества	Оценка выполнения
Наличие в медицинской документации обоснования для проведения антимикробной терапии: инфекция, вызванная условно-патогенными микроорганизмами, вынесенная в основной или сопутствующий диагноз или осложнение с соответствующим кодом МКБ	Да/Нет
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
Определена продукция карбапенемаз при выявлении карбапенеморезистентных штаммов <i>Enterobacterales</i>	Да/Нет
Проведена коррекция антимикробной терапии (при необходимости) с учетом результатов бактериологического исследования	Да/Нет
При выявлении полирезистентных бактерий и грибов режимы антимикробной терапии назначены в соответствии с данными методическими рекомендациями	Да/Нет
Проведена коррекция дозы антибактериальных препаратов системного действия с учетом тяжести состояния больного (при необходимости)	Да/Нет
Проведена ежедневная оценка эффективности антимикробной терапии	Да/Нет

женное кровохаркание, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). При аспергиллезе ЦНС удаление или дренирование очага поражения повышает вероятность выживания больного. Кроме того, получение материала из очага поражения может способствовать установлению диагноза [74].

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 препаратам. 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, болей в области околоносовых пазух и орбиты, нарушении зрения и пр. При диагностике мукормикоза важна компьютерная томография 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 калькофлуор 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 амфотерицин В (в/в 5–10 мг/кг/сутки) или липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/сутки). Амфотерицин В деоксихолат (1,0–1,5 мг/кг/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, стабилизация фоновых заболеваний и уменьшение степени иммуносупрессии (отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов и пр.) [29].

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

Компенсация затрат, которые несут медицинские организации при проведении антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, осуществляется за счет средств ОМС (КСГ St 36.013 – St 36.015). Во избежание отказа в оплате таких случаев следует не только обоснованно подходить к определению тактики и стратегии антимикробной терапии, но и фиксировать принимаемые решения в медицинской документации, ориентируясь на критерии качества, представленные в табл. 9.

Конфликт интересов. Все члены рабочей группы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. All members of the working group declare that they have no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Белобородов В. Б., Голощапов О. В., Гусаров В. Г. и др. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>.
- Белоцерковский Б. З., Круглов А. Н., Ни О. Г. и др. Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 124–140. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.2.124-140>.
- 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. и др. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 277–286. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.277-286>.
- Найговзина Н. В., Попова А. Ю., Бирюкова Е. Е. и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – № 1. – С. 17–26. <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2018-00002>.
- Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации // Интернет-портал главного внештатного специалиста Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> (дата обращения: 20.02.25).
- 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-р. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266> (дата обращения: 20.02.25).
- Попов Д. А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 125–133. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.125-133>.
- Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud». URL: <https://monitoring.amrcloud.net/docs> (дата обращения: 20.02.25).
- Программа СКАТ (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. URL: <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf> (дата обращения: 20.02.25).
- Рогачева Ю. А., Попова М. О., Синяев А. А. и др. Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 375–382. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.4.375-382>.
- Аналитический отчет Методического верификационного центра по вопросам антимикробной резистентности «Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации», 2024 г. URL: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf (дата обращения: 20.02.25).
- Сепсис у детей с онкологическими заболеваниями: учебно-методическое пособие / Н. В. Матинян, Н. Ю. Епифанова, Т. В. Горбунова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 48 С. <https://doi.org/10.33029/9704-7973-5-SCC-2023-1-48>.
- Эйделштейн М. В., Шайдуллина Э. Р., Иванчик Н. В. и др. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 67–78. <http://dx.doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.67-78>.
- Beloborodov V. B., Goloshchapov O. V., Gusarov V. G. et al. Methodological recommendations “Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant strains of microorganisms” (update 2022). *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 84–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>.
- Belotserkovsky B. Z., Kruglov A. N., Ni O. G. et al. Etiologic structure of infections in surgical intensive care unit patients in the post-cohort era. (In Russ.). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2024, vol. 26, no. 2, pp. 124–140. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.2.124-140>.
- Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units: Russian recommendations / eds by N. N. Klimko. 2nd ed. supplement and revision. *Moscow, Pharmtek*, 2015, 96 p. (In Russ.).
- Karpov O. E., Gusarov V. G., Zamyatin M. N. et al. Management of antibiotic resistance in the hospital: current realities and prospects. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 277–286. (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.277-286>.
- Naygovzina N. V., Popova A. Yu. E. et al. Optimization of the system of measures to control and prevent infections associated with the provision of medical care in the Russian Federation. *ORGZDRAV: News. Opinions. Training. Vestnik VSHOUZ*, 2018, no. 1, pp. 17–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2018-00002>.
- Determination of sensitivity to antimicrobial agents. Clinical recommendations. *Internet-portal of the chief freelance specialist of the Ministry of Health of Russia on clinical microbiology and antimicrobial resistance*. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
- Action Plan for 2019–2024 for the implementation of the Strategy for the Prevention of the Spread of Antimicrobial Resistance in the Russian Federation for the period until 2030. Approved by the Order of the Government of the Russian Federation No. 604-r dated March 30, 2019. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266> (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
- Popov D. A. Comparative characteristics of modern methods of determination of carbapenemase production. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2019, vol. 21, no. 2, pp. 125–133. (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.125-133>.
- A practical guide to antibiotic resistance monitoring using the AMRcloud platform”. URL: <https://monitoring.amrcloud.net/docs> (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
- SCAT program (Strategy for Control of Antimicrobial Therapy) in inpatient care: Russian clinical recommendations / eds by S. V. Yakovlev, N. I. Briko, S. V. Sidorenko et al. *Moscow, Pero Publishing House*, 2018, 156 P. URL: <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf> (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
- Rogacheva Y. A., Popova M. O., Sinyayev A. A. et al. Colonization of non-sterile sites by multidrug-resistant Gram-negative bacteria and its role in the development of bloodstream infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2022, vol. 24, no. 4, pp. 375–382. (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.4.375-382>.
- Analytical report of the Methodological Verification Center on antimicrobial resistance “State of antibiotic resistance of bacterial pathogens in the Russian Federation”, 2024. URL: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
- Sepsis in children with oncologic diseases: educational manual / N. V. Matinyan, N. Y. Epifanova, T. V. Gorbunova et al. *Moscow, GEOTAR-Media*, 2023, 48 P. <https://doi.org/10.33029/9704-7973-5-SCC-2023-1-48>. (In Russ.).
- Eidelstein M. V., Shaidullina E. R., Ivanchik N. V. et al. Antibiotic resistance of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2024, vol. 26, no. 1, pp. 67–78. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.67-78>.

15. Штейнберг Л. Л., Упницкий А. А., Белоусов Ю. Б. Особенности применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 27–32. <https://med-click.ru/uploads/files/docs/osobennosti-primeneniya-karbapenemov-v-lechenii-nozokomialnoy-pnevmonii.pdf> (дата обращения: 20.02.25).
16. Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61. – С. 5–6.
17. URL: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/669/669?locale=ru_RU (дата обращения: 20.02.25).
18. 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. <https://doi.org/10.18231/2394-5478.2018.0001>.
19. 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. <https://doi.org/10.1128/aac.50.1.43-48.2006>.
20. 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. <https://doi.org/10.1201/9780429460418>.
21. Barbier F., Hraiech S., Kernéis S. et al. Rationale and evidence for the use of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and ceftiderocol in critically ill patients // Ann. Intensive Care. – 2023. – Vol. 13, № 65. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01153-6>.
22. Baptista L., Moura I., Silva C. M. et al. What is new in augmented renal clearance in septic patients // Curr Infect Dis Rep. – 2023. – № 25. – P. 255–272. <https://doi.org/10.1007/s11908-023-00816-6>.
23. Bassetti M., Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections // Current opinion in critical care. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 402–411. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000235>.
24. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the intensive care unit // Virulence. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 267–279. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1134072>.
25. 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. <https://doi.org/10.1128/aac.39.6.1211>.
26. 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.
27. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.03.021>.
28. Cattaneo C., di Blasi R., Skert C. et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria // Ann Hematol. – 2018. – Vol. 97, № 9. – P. 1717–1726. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3341-6>.
29. Chauzy A., Gregoire N., Ferrandière M. et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic study suggests continuous infusion of ceftaroline daily dose in ventilated critical care patients with early-onset pneumonia and augmented renal clearance // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2022. – Vol. 77, № 11. – P. 3173–3179. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac299>.
30. 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. 405–421. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30312-3).
31. De Pascale G., Montini L., Pennisi M. A. et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria // Critical Care. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 90. <https://doi.org/10.1186/cc13858>.
32. 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. <https://doi.org/10.1086/510393>.
33. Diao H., Lu G., Zhang Y. et al. Risk factors for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection of patients admitted
15. Shteinberg L. L., Upnitsky A. A., Belousov Y. B. Features of the use of carbapenems in the treatment of nosocomial pneumonia. *Medical Business*, 2014, no. 1, pp. 27–32. <https://med-click.ru/uploads/files/docs/osobennosti-primeneniya-karbapenemov-v-lechenii-nozokomialnoy-pnevmonii.pdf> (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
16. Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Beloborodov V. B. et al. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian medical institutions: ERGINI study. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2016, vol. 61, pp. 5–6. (In Russ.).
17. URL: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/669/669?locale=ru_RU (accessed 20.02.25).
18. 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. <https://doi.org/10.18231/2394-5478.2018.0001>.
19. 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. <https://doi.org/10.1128/aac.50.1.43-48.2006>.
20. 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. <https://doi.org/10.1201/9780429460418>.
21. Barbier F., Hraiech S., Kernéis S. et al. Rationale and evidence for the use of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and ceftiderocol in critically ill patients. *Ann. Intensive Care*, 2023, vol. 13, no. 65. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01153-6>.
22. Baptista L., Moura I., Silva C. M. et al. What is new in augmented renal clearance in septic patients. *Curr Infect Dis Rep*, 2023, no. 25, pp. 255–272. <https://doi.org/10.1007/s11908-023-00816-6>.
23. Bassetti M., Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections. *Current opinion in critical care*, 2015, vol. 21, no. 5, pp. 402–411. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000235>.
24. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the intensive care unit. *Virulence*, 2016, vol. 7, no. 3, pp. 267–279. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1134072>.
25. 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. <https://doi.org/10.1128/aac.39.6.1211>.
26. 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.
27. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.03.021>.
28. Cattaneo C., di Blasi R., Skert C. et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol*, 2018, vol. 97, no. 9, pp. 1717–1726. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3341-6>.
29. Chauzy A., Gregoire N., Ferrandière M. et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic study suggests continuous infusion of ceftaroline daily dose in ventilated critical care patients with early-onset pneumonia and augmented renal clearance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2022, vol. 77, no. 11, pp. 3173–3179. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac299>.
30. 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, pp. 405–421. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30312-3).
31. De Pascale G., Montini L., Pennisi M. A. et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Critical Care*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 90. <https://doi.org/10.1186/cc13858>.
32. Dellit T. H., Owens R. C., McGowan J. E. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 2, pp. 159–177. <https://doi.org/10.1086/510393>.
33. Diao H., Lu G., Zhang Y. et al. Risk factors for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection of patients admitted

- in ICU: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Hospital Infection*. – 2024. – Vol. 149. – P. 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.04.013>.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2024.
 35. 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. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
 36. Duin D., Arias C. A., Komarow 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. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30755-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30755-8).
 37. 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). URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011> (дата обращения: 20.02.25).
 38. 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. <https://doi.org/10.1093/cid/cit582>.
 39. Gazin M., Lammens C., Goossens H. et al. Evaluation of GeneOhm VanR and Xpert vanA/vanB molecular as-says for the rapid detection of vancomycin-resistant enterococci // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 273–276. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1306-y>.
 40. 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.
 41. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03294.x>.
 42. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation // *Clinical microbiology and infection*. – 2008. – Vol. 14. – P. 11–32. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01854.x>.
 43. Gomez F., Veita J., Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the Adult Population – Persistent Challenges and Practical Guides // *Antibiotics*. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 338. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030338>.
 44. Goyal D., Dean N., Neill S. et al. Risk factors for community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae infections – a retrospective study of symptomatic urinary tract infections // *Open forum infectious diseases*. – US: Oxford University Press, 2019. – Vol. 6, № 2. – ofy357. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357>.
 45. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.005>.
 46. Grewal A., Thabet P., Dubinsky S. et al. Antimicrobial pharmacokinetics and dosing in critically ill adults receiving prolonged intermittent renal replacement therapy: A systematic review // *Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 43. – P. 1206–1220. <https://doi.org/10.1002/phar.2861>.
 47. 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. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3432-2>.
 48. 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. <https://doi.org/10.1128/JCM.00315-07>.
 49. 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. – Vol. 42, № 6. – P. 661–671. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12636>.
 50. Hovan M. R., Narayanan N., Cedarbaum V. et al. Comparing mortality in patients with carbapenemase-producing carbapenem resistant enterobacterales and non-carbapenemase-producing carbapenem resistant enterobacterales in ICU: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*, 2024, vol. 149, pp. 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.04.013>.
 34. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC, 2024.
 35. 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. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
 36. Duin D., Arias C. A., Komarow 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, no. 6, pp. 731–741. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30755-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30755-8).
 37. 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). URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011> (accessed: 20.02.25).
 38. 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. <https://doi.org/10.1093/cid/cit582>.
 39. Gazin M., Lammens C., Goossens H. et al. Evaluation of GeneOhm VanR and Xpert vanA/vanB molecular as-says for the rapid detection of vancomycin-resistant enterococci. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 2012, vol. 31, no. 3, pp. 273–276. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1306-y>.
 40. 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.
 41. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03294.x>.
 42. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation. *Clinical microbiology and infection*, 2008, vol. 14, pp. 11–32. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01854.x>.
 43. Gomez F., Veita J., Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the Adult Population – Persistent Challenges and Practical Guides. *Antibiotics*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 338. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030338>.
 44. Goyal D., Dean N., Neill S. et al. Risk factors for community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae infections – a retrospective study of symptomatic urinary tract infections. *Open forum infectious diseases*, US: Oxford University Press, 2019, vol. 6, no. 2, ofy357. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357>.
 45. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.005>.
 46. Grewal A., Thabet P., Dubinsky S. et al. Antimicrobial pharmacokinetics and dosing in critically ill adults receiving prolonged intermittent renal replacement therapy: A systematic review. *Pharmacotherapy*, 2023, vol. 43, pp. 1206–1220. <https://doi.org/10.1002/phar.2861>.
 47. 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. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3432-2>.
 48. 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. <https://doi.org/10.1128/JCM.00315-07>.
 49. 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, vol. 42, no. 6, pp. 661–671. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12636>.
 50. Hovan M. R., Narayanan N., Cedarbaum V. et al. Comparing mortality in patients with carbapenemase-producing carbapenem resistant enterobacterales and non-carbapenemase-producing carbapenem resistant enterobacterales

- bacteremia // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2021. – Vol. 101, № 4. – P. 115505. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505>.
51. 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. 1100. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001100>.
52. Kanji S., Roger C., Taccone F. S., Muller L. Practical considerations for individualizing drug dosing in critically ill adults receiving renal replacement therapy // *Pharmacotherapy*. – 2023. – № 43. – P. 1194–1205. <https://doi.org/10.1002/phar.2858>.
53. Kim M., Mahmood M., Estes L. L. et al. A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation // *Crit Care*. – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 326. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05101-z>.
54. Mathur S., Jackson C., Urus H. et al. A comparison of five paediatric dosing guidelines for antibiotics // *Bull World Health Organ*. – 2020. – Vol. 98, № 6. – P. 406–412F. <https://doi.org/10.2471/blt.19.234310>.
55. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.02.005>.
56. 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. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>.
57. 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.21115>.
58. 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. – e1–50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.
59. 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*. – 2022. – Vol. 28, № 4. – P. 52–547. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
60. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03567.x>.
61. Pistolesi V., Morabito S., Di Mario F. et al. A guide to understanding anti-microbial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2019. – Vol. 63, № 8. – P. e00583-19. <https://doi.org/10.1128/aac.00583-19>.
62. 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. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>.
63. Queenan A. M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases // *Clinical microbiology reviews*. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 440–458. <https://doi.org/10.1128/cmr.00001-07>.
64. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics. – 2012. – 1058 pp. ISBN-10: 158110703X. <https://doi.org/10.1542/9781581107357>.
65. Roberts J. A., Bellomo R., Cotta M. O. et al. Machines that help machines to help patients: optimising antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software // *Intensive Care Med*. – 2022. – Vol. 48. – P. 1338–1351. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06847-2>.
66. Ruiz-Ramos J., Gras-Martín L., Ramírez P. Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in critical care: adjusting the dose in extracorporeal circulation and to prevent the genesis of multiresistant bacteria // *Antibiotics*. – 2023. – № 12. – P. 475. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030475>.
67. 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>.
- bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2021, vol. 101, no. 4, pp. 115505. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505>.
51. 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. 1100. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001100>.
52. Kanji S., Roger C., Taccone F. S., Muller L. Practical considerations for individualizing drug dosing in critically ill adults receiving renal replacement therapy. *Pharmacotherapy*, 2023, no. 43, pp. 1194–1205. <https://doi.org/10.1002/phar.2858>.
53. Kim M., Mahmood M., Estes L. L. et al. A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*, 2024, vol. 28, no. 1, pp. 326. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05101-z>.
54. Mathur S., Jackson C., Urus H. et al. A comparison of five paediatric dosing guidelines for antibiotics. *Bull World Health Organ*, 2020, vol. 98, no. 6, pp. 406–412F. <https://doi.org/10.2471/blt.19.234310>.
55. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.02.005>.
56. 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, no. 2, pp. 383–393. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>.
57. 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.21115>.
58. 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, e1–50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.
59. 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*, 2022, vol. 28, no. 4, pp. 52–547. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
60. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03567.x>.
61. Pistolesi V., Morabito S., Di Mario F. et al. A guide to understanding anti-microbial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, vol. 63, no. 8, pp. e00583-19. <https://doi.org/10.1128/aac.00583-19>.
62. 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. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>.
63. Queenan A. M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 2007, vol. 20, no. 3, pp. 440–458. <https://doi.org/10.1128/cmr.00001-07>.
64. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics, 2012, 1058 pp. ISBN-10: 158110703X. <https://doi.org/10.1542/9781581107357>.
65. Roberts J. A., Bellomo R., Cotta M. O. et al. Machines that help machines to help patients: optimising antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software. *Intensive Care Med*, 2022, vol. 48, pp. 1338–1351. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06847-2>.
66. Ruiz-Ramos J., Gras-Martín L., Ramírez P. Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in critical care: adjusting the dose in extracorporeal circulation and to prevent the genesis of multiresistant bacteria. *Antibiotics*, 2023, no. 12, pp. 475. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030475>.
67. 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>.

68. Silva C. M., Joˆao Baptista P., Santos I., Martins P. Recommended antibiotic dosage regimens in critically ill patients with augmented renal clearance: A Systematic Review // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2022. – Vol. 59, № 5. – P. 106569. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106569>.
69. 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. – P. e01757–18. <https://doi.org/10.1128/jcm.01757-18>.
70. Sˆoraas 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069581>.
71. Taccone F. S., Laterre P. F., Spapen H. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock // *Critical care*. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. R53. <https://doi.org/10.1186/cc8945>.
72. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2014. 44 Edition. – 243 pp. ISBN-10: 1930808801. ISBN-13: 978-1930808782.
73. 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. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702011000600016>.
74. 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. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000029>.
75. Ullmann A. J., Aguado J. M., Arikan-Akdagli 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. – e1–e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>.
76. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03299.x>.
77. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123690>.
78. 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://doi.org/10.1111/1469-0691.12322>.
79. Wener K. M., Schechner V., Gold H. S. et al. Treatment with fluoroquinolones or with β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum- β -lactamase-producing Klebsiella species in hospitalized patients // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – Vol. 54, № 5. – P. 2010–6. <https://doi.org/10.1128/aac.01131-09>.
80. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance. – 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642> (дата обращения: 20.02.25).
81. 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. <https://doi.org/10.1128/jcm.02087-10>.
82. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201667>.
83. Zaha D. C., Kiss R., Hegedˆus 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. – Vol. 2019. – P. 2510875 <https://doi.org/10.1155/2019/2510875>.
84. 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. URL: <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/results-of-antimicrobial-stewardship-programme-implementation-in-multidisciplinary-hospital> (дата обращения: 20.02.25).
68. Silva C. M., Joˆao Baptista P., Santos I., Martins P. Recommended antibiotic dosage regimens in critically ill patients with augmented renal clearance: A Systematic Review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2022, vol. 59, no. 5, pp. 106569. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106569>.
69. 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, pp. e01757–18. <https://doi.org/10.1128/jcm.01757-18>.
70. Sˆoraas 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, e69581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069581>.
71. Taccone F. S., Laterre P. F., Spapen H. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Critical care*, 2010, vol. 14, no. 2, pp. R53. <https://doi.org/10.1186/cc8945>.
72. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2014. 44 Edition, 243 pp. ISBN-10: 1930808801. ISBN-13: 978-1930808782.
73. 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. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702011000600016>.
74. 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. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000029>.
75. Ullmann A. J., Aguado J. M., Arikan-Akdagli 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, e1–e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>.
76. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03299.x>.
77. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123690>.
78. 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://doi.org/10.1111/1469-0691.12322>.
79. Wener K. M., Schechner V., Gold H. S. et al. Treatment with fluoroquinolones or with β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum- β -lactamase-producing Klebsiella species in hospitalized patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2010, vol. 54, no. 5, pp. 2010–6. <https://doi.org/10.1128/aac.01131-09>.
80. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642> (accessed: 20.02.25).
81. 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. <https://doi.org/10.1128/jcm.02087-10>.
82. 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, e0201667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201667>.
83. Zaha D. C., Kiss R., Hegedˆus 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, vol. 2019, pp. 2510875. <https://doi.org/10.1155/2019/2510875>.
84. 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. URL: <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/results-of-antimicrobial-stewardship-programme-implementation-in-multidisciplinary-hospital> (accessed: 20.02.25).

ИНФОРМАЦИЯ О ЧЛЕНАХ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ:

Белобородов В. Б. (Москва)

д-р мед. наук, профессор, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».
E-mail: belvb1070@mail.ru, SPIN-код: 4233-2046,
ORCID: 0000-0002-0544-4167

Голощанов О. В. (Санкт-Петербург)

канд. мед. наук, член Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: golocht@yandex.ru, SPIN-код: 8358-0633

Гусаров В. Г. (Москва)

д-р мед. наук, доцент, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
E-mail: gusarovvg@pirogov-center.ru, SPIN-код: 9668-5339

Дехнич А. В. (Смоленск)

канд. мед. наук, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
E-mail: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru, SPIN-код: 7378-9948

Замятин М. Н. (Москва)

д-р мед. наук, профессор, член Координационного совета Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru, SPIN-код: 5228-8664

Золотухин К. Н. (Уфа)

канд. мед. наук, член Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: lkbros5@mail.ru, SPIN-код: 8873-5940

Зубарева Н. А. (Пермь)

д-р мед. наук, профессор, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член Совета экспертов Российского Сепсис-форума.
E-mail: nzubareva07@mail.ru, SPIN-код: 2545-3340,
ORCID: 0000-0003-0607-5348

Зырянов С. К. (Москва)

д-р мед. наук, профессор, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com, SPIN-код: 2725-9981

Камышова Д. А. (Москва)

член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
E-mail: d.a.kamyshova@yandex.ru, SPIN-код : 1066-2506,
ORCID: 0000-0003-3084-9294

Козлов Р. С. (Смоленск)

д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
E-mail: roman_s_kozlov@hotmail.com, SPIN-код: 5108-3071

Кулабухов В. В. (Москва)

канд. мед. наук, доцент, Президент Межрегиональной общественной организации «Российский Сепсис Форум» (РСФ), член Координационного совета Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: vkulabukhov@gmail.com, SPIN-код: 8256-1630

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Beloborodov V. B. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-President of the Interregional public organization «Alliance of clinical chemotherapists and microbiologists».
E-mail: belvb1070@mail.ru, SPIN-код: 4233-2046,
ORCID: 0000-0002-0544-4167

Golochapov O. V. (Saint Petersburg)

Cand. of Sci. (Med.), Member of the Russian public organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: golocht@yandex.ru, SPIN-код: 8358-0633

Gusarov V. G. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
E-mail: gusarovvg@pirogov-center.ru, SPIN-код: 9668-5339

Dekhnich A. V. (Smolensk)

Cand. of Sci. (Med.), Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
E-mail: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru, SPIN-код: 7378-9948

Zamyatin M. N. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Coordinating Council of the Russian public organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru, SPIN-код: 5228-8664

Zolotuchin K. N. (Ufa)

Cand. of Sci. (Med.), Member of the Russian public organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: lkbros5@mail.ru, SPIN-код: 8873-5940

Zubareva N. A. (Perm)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Member of the Council of Experts of the Russian Sepsis Forum Society.
E-mail: nzubareva07@mail.ru, SPIN-код: 2545-3340,
ORCID: 0000-0003-0607-5348

Zyryanov S. K. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com, SPIN-код: 2725-9981

Kamyshova D. A. (Moscow)

Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
E-mail: d.a.kamyshova@yandex.ru, SPIN-код: 1066-2506,
ORCID: 0000-0003-3084-9294

Kozlov R. S. (Smolensk)

Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Professor, President of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
E-mail: roman_s_kozlov@hotmail.com, SPIN-код: 5108-3071

Kulabukhov V. V. (Moscow)

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, President of the Interregional Public organization «Russian Sepsis Forum» (RSF), Member of the Coordinating Council of the Russian public organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: vkulabukhov@gmail.com, SPIN-код: 8256-1630

Матинян Н. В. (Москва)

д-р мед. наук, член Совета экспертов
Российского Сепсис-форума.
E-mail: n9031990633@yandex.ru, SPIN-код: 9829-6657,
ORCID: 0000-0001-7805-5616

Петрушин М. А. (Тверь)

член координационного совета Российской некоммерческой
организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: mxi.petrushin@mail.ru, SPIN-код: 6864-4349,
ORCID: 0000-0002-2780-5138

Полушин Ю. С. (Санкт-Петербург)

д-р мед. наук, профессор, академик РАН, президент
Российской некоммерческой организации «Ассоциация
анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: yupolushin54@mail.ru, SPIN-код: 2006-1194,
ORCID: 0000-0002-6313-5856

Попов Д. А. (Москва)

д-р мед. наук, профессор РАН, член Президиума правления
межрегиональной общественной организации «Альянс
клинических химиотерапевтов и микробиологов», член Ме-
жрегиональной ассоциации по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член Совета
экспертов Российского Сепсис-форума.
E-mail: da_popov@inbox.ru, SPIN-код: 6694-6714

Пырегов А. В.

д-р мед. наук, профессор, член Координационного совета
Российской некоммерческой организации «Ассоциация
анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: pyregov@mail.ru, SPIN-код: 5456-0224, ORCID:
0000-0001-8382-9671

Руднов В. А. (Екатеринбург)

д-р мед. наук, профессор, вице-президент Межрегиональ-
ной ассоциации по клинической микробиологии и антимик-
робной химиотерапии (МАКМАХ), председатель Совета
экспертов Российского Сепсис-форума, член Координаци-
онного совета Российской некоммерческой организации
«Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: vrudnov@mail.ru, SPIN-код: 8773-0289

Сидоренко С. В. (Санкт-Петербург)

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, вице-прези-
дент межрегиональной общественной организации
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».
E-mail: sidorserg@gmail.com, SPIN-код: 7738-7060

Соколов Д. В. (Санкт-Петербург)

член Координационного совета Российской некоммерческой
организации Ассоциация анестезиологов-реаниматологов.
E-mail: sokolovdv82@gmail.com, SPIN-код: 8046-0146

Сычев И. Н. (Москва)

канд. мед. наук, член Межрегиональной ассоциации по
клинической микробиологии и антимикробной химиоте-
рапии (МАКМАХ), член Совета экспертов Российского
Сепсис-форума.
E-mail: sychevigor@mail.ru, SPIN-код: 7282-6014,
ORCID: 0000-0002-2970-3442

Шлык И. В. (Санкт-Петербург)

д-р мед. наук, профессор, заместитель президента Россий-
ской некоммерческой организации «Ассоциация анесте-
зиологов-реаниматологов».
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN-код: 1715-1770,
ORCID: 0000-0003-0977-8081

Matinyan N. V. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Member of the Council of Experts
of the Russian Sepsis Forum Society.
E-mail: n9031990633@yandex.ru, SPIN-код: 9829-6657,
ORCID: 0000-0001-7805-5616

Petrushin M. A. (Tver)

Member of the Coordinating Council of the Russian public
organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
SPIN-код: 6864-4349, ORCID: 0000-0002-2780-5138

Polushin Yu. S. (Saint Petersburg)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS,
President of the Russian public organization «Association
of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: yupolushin54@mail.ru, SPIN-код: 2006-1194,
ORCID: 0000-0002-6313-5856

Popov D. A. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Member
of the Presidium of the Board of the Interregional public organi-
zation «Alliance of clinical chemotherapists and microbiologists»,
Member of the Interregional Association for Clinical Microbiol-
ogy and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Member of
the Council of Experts of the Russian Sepsis Forum Society.
E-mail: da_popov@inbox.ru, SPIN-код: 6694-6714

Pyregov A. V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Coordinating
Council of the Russian public organization «Association
of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: pyregov@mail.ru, SPIN-код: 5456-0224,
ORCID: 0000-0001-8382-9671

Rudnov V. A. (Ekaterinburg)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-President of the Interre-
gional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial
Chemotherapy (IACMAC), Chairman of the Council of Experts
of the Russian Sepsis Forum Society, Member of the Coordinat-
ing Council of the Russian public organization «Association
of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: vrudnov@mail.ru, SPIN-код: 8773-0289

Sidorenko S. V. (Saint Petersburg)

Corresponding Member of the RAS, Professor, Vice-President
of the Interregional public organization «Alliance of clinical
chemotherapists and microbiologists».
E-mail: sidorserg@gmail.com, SPIN-код: 7738-7060

Sokolov D. V. (Saint Petersburg)

Member of the Coordinating Council of the Russian public
organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: sokolovdv82@gmail.com, SPIN-код: 8046-0146

Sychev I. N. (Moscow)

Cand. of Sci. (Med.), Member of the Interregional Association
for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy
(IACMAC), member of the Council of Experts of the Russian
Sepsis Forum Society.
E-mail: sychevigor@mail.ru, SPIN-код: 7282-6014, OR-
CID: 0000-0002-2970-3442

Shlyk I. V. (Saint Petersburg)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-President of the Russian pub-
lic organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN-код: 1715-1770,
ORCID: 0000-0003-0977-8081

Эйдельштейн М. В. (Смоленск)

канд. биол. наук, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

E-mail: me@antibiotic.ru, SPIN-код: 5587-9812

Edelstein M. V. (Smolensk)

Dr. of Sci. (Biol.), Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).

E-mail: me@antibiotic.ru, SPIN-код: 5587-9812

Яковлев С. В. (Москва)

д-р мед. наук, президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

E-mail: antimicrob@yandex.ru, SPIN-код: 9313-1453, ORCID: 0000-0001-7606-8608

Yakovlev S. V. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the interregional public organization «Alliance of clinical chemotherapists and microbiologists».

E-mail: antimicrob@yandex.ru, SPIN-код: 9313-1453, ORCID: 0000-0001-7606-8608

Основные правила для авторов, подающих статьи в журнал «Вестник анестезиологии и реаниматологии»

Подача рукописи в редакцию журнала осуществляется в электронном варианте через online-форму на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com>. При этом необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

1. Статья должна быть загружена в электронном варианте через online-форму на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com/jour/about/submissions#onlineSubmissions>. Подлинной и единственно верной считается последняя версия, загруженная через Личный кабинет на сайт журнала.

2. В начале первой страницы в следующем порядке должны быть указаны:

- заглавие статьи. Заглавие статьи должно быть информативным, лаконичным, соответствовать научному стилю текста, содержать основные ключевые слова, характеризующие тему (предмет) исследования и содержание работы;

- инициалы и фамилии авторов. Для англоязычных метаданных важно соблюдать вариант написания в следующей последовательности: полное имя, инициал отчества, фамилия (Ivan I. Ivanov);

- аффилиация (название учреждения(-ий), в котором выполнена работа; город, где находится учреждение(-ия). Все указанные выше данные и в таком же порядке необходимо представить на английском языке. Если работа подана от нескольких учреждений, то их следует пронумеровать надстрочным. Авторы статьи должны быть пронумерованы надстрочным в соответствии с нумерацией этих учреждений. На русском языке указывается полный вариант аффилиации, наименование города, наименование страны; на английском – краткий (название организации, города и страны). Если в названии организации есть название города, то в адресных данных также необходимо указывать город. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»);

- аннотация (резюме). Должна быть информативной. Для исследовательской статьи, структурированной по разделам («Цель», «Методы и материалы», «Результаты», «Заключение»), объемом от 150 до 250 слов (не более 2100 знаков). В аннотацию не допускается включать ссылки на источники из списка литературы, а также аббревиатуры, которые раскрываются только в основном тексте статьи. Англоязычная аннотация должна быть оригинальной (не быть калькой русскоязычной аннотации с дословным переводом);

- ключевые слова. В качестве ключевых слов могут использоваться как одиночные слова, так и словосочетания, в единственном числе и Именительном падеже. Рекомендуемое число ключевых слов – 5–7 на русском и английском языках, число слов внутри ключевой фразы – не более 3;

- автор для связи: ФИО полностью, e-mail автора. Все авторы должны дать согласие на внесение в список авторов и должны одобрить направленную на публикацию и отредактированную версию работы. Ответственный автор выступает контактным лицом между издателем и другими авторами. Он должен информировать соавторов и привлекать их к принятию решений по вопросам публикации (например, в случае ответа на комментарии рецензентов). Любые изменения в списке авторов должны быть одобрены всеми авторами, включая тех, кто исключен из списка, и согласованы контактным лицом. Отдельным предложением должно быть прописано отсутствие конфликта интересов.

3. На отдельном листе должны быть представлены сведения об авторах на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), основное место работы и его адрес, должность, ученая степень и ученое звание, ORCID и SPIN-код. Для автора, с которым следует вести переписку, указать номер телефона.

4. Представленные в статье материалы должны быть оригинальными, не опубликованными и не отправленными в печать в другие периодические издания. Авторы несут ответственность за достоверность результатов научных исследований, представленных в рукописи.

С полным перечнем рекомендаций о порядке подачи электронной версии статьи в редакцию можно ознакомиться на сайте журнала: <https://www.vair-journal.com>

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются!

5. Исследовательская статья должна иметь разделы: «Введение», «Методы и материалы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы», «Литература/References».

6. Объем оригинальной статьи не должен превышать 18 000 печатных знаков, включая таблицы, рисунки; наблюдения из практики – не более 10000, обзоры – не более 25 000 знаков. В статье и библиографическом списке должны быть использованы работы за последние 5–6 лет, не допускаются ссылки на учебники, диссертации, неопубликованные работы. Число источников не должно превышать 50.

7. На новые методы лечения, лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены сканы разрешений на их использование в клинической практике Минздрава или Этического комитета учреждения.

8. В разделе «Введение» должны быть указаны актуальность исследования и его цель.

9. Сокращение слов и терминов (кроме общепринятых) не допускается. Аббревиатуры в названии статьи и ключевых словах не допускаются, а в тексте должны быть расшифрованы при первом упоминании.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте необходимо писать с инициалами, а иностранных – только в оригинальной транскрипции (без перевода на русский язык) с инициалами.

11. Таблицы должны быть пронумерованы, иметь названия. Для всех показателей в таблице необходимо указать единицы измерений по СИ, ГОСТ 8.417. Таблицы не должны дублировать данные, имеющиеся в тексте статьи. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо переводить на английский язык.

12. Иллюстративные материалы в формате TIF с разрешением 300 dpi, размером по ширине не менее 82,5 мм и не более 170 мм. Диаграммы, графики и схемы, созданные в Word, Excel, Graph, Statistica, должны позволять дальнейшее редактирование (необходимо приложить исходные файлы). Рисунки, чертежи, диаграммы, фотографии, рентгенограммы должны быть четкими. Рентгенограммы, эхограммы следует присылать с пояснительной схемой.

13. Число таблиц и рисунков в совокупности должно быть не более 8. Больше количество по согласованию с рецензентом/научным редактором. Если рисунки были заимствованы из других источников, то необходимо указать источник. Подписи рисунков необходимо переводить на английский.

14. Библиографический список должен быть представлен в виде двух списков под названием «ЛИТЕРАТУРА» и «REFERENCES», напечатан через 1 интервал и оформлен с учетом ГОСТ 7.0.5-2008 следующим образом:

- источники располагаются в алфавитном порядке с указанием всех авторов. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5];

- для периодических изданий (журналов и др.) необходимо указать всех авторов, полное название статьи, после двух косых линеек (//) – название источника в стандартном сокращении, место издания (для сборников работ, тезисов), год, том, номер, страницы (первой и последней) с разделением этих данных точкой; Doi статьи;

- для монографий указывать всех авторов, полное название, редактора, место издания, издательство, год, страницы (общее число или первой и последней), для иностранных – с какого языка сделан перевод;

- все библиографические сведения должны быть тщательно выверены по оригиналу, за допущенные ошибки несет ответственность автор статьи;

- в списке REFERENCES ссылки на русскоязычные источники должны иметь перевод всех библиографических данных. Если журнал включен в базу MedLine, то его сокращенное название в англоязычной версии следует приводить в соответствии с каталогом названий этой базы (см.: <http://www.ncbi.nlm.gov/nlmcatalog/journals/>).

Пример:

Пыжов В. А., Храпов К. Н., Кобак А. Е. Сравнение эффективности режимов самостоятельного дыхания с поддержкой давлением и принудительной вентиляции с управлением по объему во время общей комбинированной анестезии без использования миорелаксантов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 32–40. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-32-40.

Pyzhov V.A., Khrapov K.N., Kobak A.E. Comparison of efficacy of spontaneous breathing with pressure support and volume-controlled mandatory ventilation during general combined anesthesia without muscle relaxants. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 6, pp. 32–40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-32-40.

15. Необходимо указывать вклад авторов в написание статьи.

16. Рецензенты статей имеют право на конфиденциальность.

Реамберин®

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ



➔ Сбалансированный
сукцинатсодержащий
кристаллоидный
раствор

➔ Сокращает сроки
госпитализации и
летальность²

➔ Оказывает
дезинтоксикационное,
антиоксидантное
и антигипоксическое
действие¹

➔ Нормализует
кисотно-основное
состояние^{1,3}



Инфузионная терапия

Реклама. Форма выпуска: раствор для инфузий 1,5 %, в бутылках стеклянных 200 и 400 мл, в контейнерах из многослойной полиолефиновой пленки по 250 или 500 мл.
Рег. номер №ЛП(000801)-(РГ-RU).

1. Общая характеристика лекарственного препарата РЕАМБЕРИН® раствор для инфузий 1,5% МЗ РФ
2. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., соавт., «Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний», «Журнал фундаментальной медицины и биологии», 2016, №3
3. Герасимов Л.В., Марченков Ю.В., соавт. «Возможности коррекции метаболических нарушений с использованием реамберина в остром периоде травмы», Анестезиология и реаниматология № 6, 2015

 **Полисан**