

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредитель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

**Издатель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

[www.iacmac.ru](http://www.iacmac.ru)

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

**Подписка на сайте издателя**  
<https://service.iacmac.ru>

**Адрес для корреспонденции**  
 214019, г. Смоленск, а/я 5.  
 Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[info@cmac-journal.ru](mailto:info@cmac-journal.ru)

Электронная версия журнала:  
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- Гостев В.В., Сулян О.С., Павлова П.А., Нестерова Е.В., Калиногорская О.С., Чулкова П.С., Трофимова Н.Н., Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В.
- 116** Геномная характеристика *mecA*-положительных *Staphylococcus aureus* ST59, проявляющих чувствительность к оксациллину
- Носов Н.Ю., Образцова О.А., Катунин Г.Л., Плахова К.И., Соломка В.С.
- 123** Филогенез и антибиотикорезистентность *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*
- Сацук А.В., Солопова Г.Г., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г.
- 131** Систематический обзор серопревалентности маркеров гепатита В, С и ВИЧ среди пациентов онкогематологического профиля
- Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.
- 142** Комбинация гастропротекторов и пробиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori*: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования

### Антимикробные препараты

- Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Кулешов В.Г., Васильева И.С., Куркова А.А., Бочанова Е.Н., Елохина Е.В., Попов Д.А., Портнягина У.С., Решетько О.В., Сычев И.Н., Шегимова В.Д., Дрогашевская Д.В., Чеснокова М.С. и российская рабочая группа проекта Global PPS
- 150** Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021
- Клабукова Д.Л., Титова А.Р., Крысанов И.С., Поливанов В.А., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю.
- 159** Анализ летальных случаев при применении цефтриаксона по данным национальной базы спонтанных сообщений
- Ортенберг Э.А.
- 165** Перспективные антимикотики для терапии инвазивных грибковых инфекций (краткий обзор литературы)
- Петрушин М.А., Мельниченко П.И., Власов П.А., Никифоров И.С., Кудряшова Е.А., Глущенко И.А.
- 171** Особенности проведения антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, получающих вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО)

### Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В., Козлов Р.С.
- 179** Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации
- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чеботарь И.В.
- 187** Хромосомные гены *ESKAPE*-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность

### Опыт работы

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю.
- 202** Носительство *K. pneumoniae* и молекулярная структура продуцируемых ими карбапенемаз у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца
- Кондратенко О.В., Зубова К.В.
- 211** Распределение значений минимальных подавляющих концентраций антибактериальных препаратов в отношении представителей порядка *Flavobacteriales*, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации

## Особенности проведения антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, получающих вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО)

Петрушин М.А.<sup>1</sup>, Мельниченко П.И.<sup>2</sup>, Власов П.А.<sup>2</sup>, Никифоров И.С.<sup>2</sup>, Кудряшова Е.А.<sup>2</sup>, Глущенко И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Областная клиническая больница», Тверь, Россия

### Контактный адрес:

Максим Александрович Петрушин  
Эл. почта: maxi.petrushin@yandex.ru

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация, антибактериальная терапия, инфекционные осложнения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

В современной практике методика ЭКМО приобретает все большее распространение в рамках лечения тяжелой дыхательной недостаточности. Развитие инфекционных осложнений у пациентов, получающих ЭКМО, зачастую приводит к увеличению продолжительности процедуры и достоверно увеличивает риск летальных исходов. Вопрос о профилактическом применении антибактериальной терапии при инициации ЭКМО остается открытым и требует дальнейших исследований. Диагностика инфекционных осложнений во время проведения ЭКМО является трудной задачей, требующей выработки четких диагностических протоколов и применения рутинных микробиологических исследований. Вопрос применения антибактериальной терапии у пациентов с ЭКМО остается сложной проблемой. Применение антибактериальных препаратов во время ЭКМО сопряжено со снижением эффективной плазменной концентрации ввиду изменений фармакокинетики антибактериальных препаратов. Адсорбция антибактериальных препаратов в контуре и оксигенаторе ЭКМО, применение инфузионной терапии, развитие гипоальбуминемии, а также высокая частота развития острой почечной и печеночной дисфункции у критических пациентов приводят к неизбежному изменению объема распределения и клиренса антибактериальных препаратов. Данные условия требуют индивидуального подхода к выбору антибактериальных препаратов и изменения их дозировок у критических пациентов, получающих ЭКМО.

### Review

## Specific features of antimicrobial therapy in patients with severe respiratory failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

Petrushin M.A.<sup>1</sup>, Melnichenko P.I.<sup>2</sup>, Vlasov P.A.<sup>2</sup>, Nikiforov I.S.<sup>2</sup>, Kudryashova E.A.<sup>2</sup>, Glushchenko I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tver State Medical University, Tver, Russia

<sup>2</sup> Tver Regional Clinical Hospital, Tver, Russia

### Contacts

Maxim A. Petrushin  
E-mail: maxi.petrushin@yandex.ru

Key words: extracorporeal membrane oxygenation, antimicrobial therapy, infectious complications.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

In modern medicine, the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is becoming increasingly common in the treatment of severe respiratory failure. The development of infectious complications in patients receiving ECMO often leads to an increase in the duration of the procedure and significantly increases the risk of death. Dosing of antimicrobials during ECMO remains uncertain and requires further research. Diagnosis of infectious complications during ECMO is a difficult and requires the development of diagnostic protocols and the use of routine microbiological studies. The use of antimicrobials during ECMO could be complicated due to decrease in effective plasma concentration. The adsorption of antibacterial drugs in the ECMO circuit and oxygenator, the use of infusion therapy, the development of hypoalbuminemia, as well as the high incidence of acute renal and hepatic dysfunction in critically ill patients lead to an inevitable change in the volume of distribution and clearance of antibacterial drugs. These conditions require an individual approach to the choice of antimicrobials and optimization of dosing regimens in critically ill patients receiving ECMO.

## Введение

Уже более 50 лет технология экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) позволяет спасать пациентов в критическом состоянии. ЭКМО – это метод жизнеобеспечения, возникший на основе искусственного кровообращения. Технология ЭКМО позволяет обеспечить временное протезирование дыхательной и/или сердечно-сосудистой системы, являясь своеобразным «мостом» до стабилизации состояния пациента или применения трансплантации [1]. Долгое время роль ЭКМО ограничивалась применением его в ходе кардиохирургических вмешательств, как метод обеспечения искусственного кровообращения. Развитие современных технологий и увеличение доступности процедуры ЭКМО в отделениях интенсивной терапии привело к увеличению частоты применения ЭКМО у критических пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью различной этиологии. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в 2019 г. привела к увеличению частоты применения ЭКМО в рамках лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне тяжелой вирусной пневмонии [2–4].

Отношение к ЭКМО в рамках лечения тяжелых форм ОРДС, вызванных COVID-19, менялось на протяжении всей пандемии. Предварительные данные, полученные из Китая, свидетельствовали о том, что

применение ЭКМО было ассоциировано с высокой летальностью [5]. Аналогичные данные были получены из ряда Европейских клиник. Последние данные по летальным исходам у пациентов, которым применялась ЭКМО при COVID-19, не отличались от данных, полученных при использовании этого метода ранее [6].

На данный момент накопленный опыт применения ЭКМО позволяет предположить использование ЭКМО в терапии ОРДС в рамках стандартного алгоритма терапии ОРДС, когда стандартные методики респираторной поддержки неэффективны. Классические показания для инициации вено-венозной ЭКМО (ВВ-ЭКМО) у пациентов с ОРДС – это грубые жизнеугрожающие расстройства газообмена, сопровождающиеся нарушением оксигенирующей (артериальная гипоксемия) и/или вентиляционной (артериальная гиперкапния) функции легких.

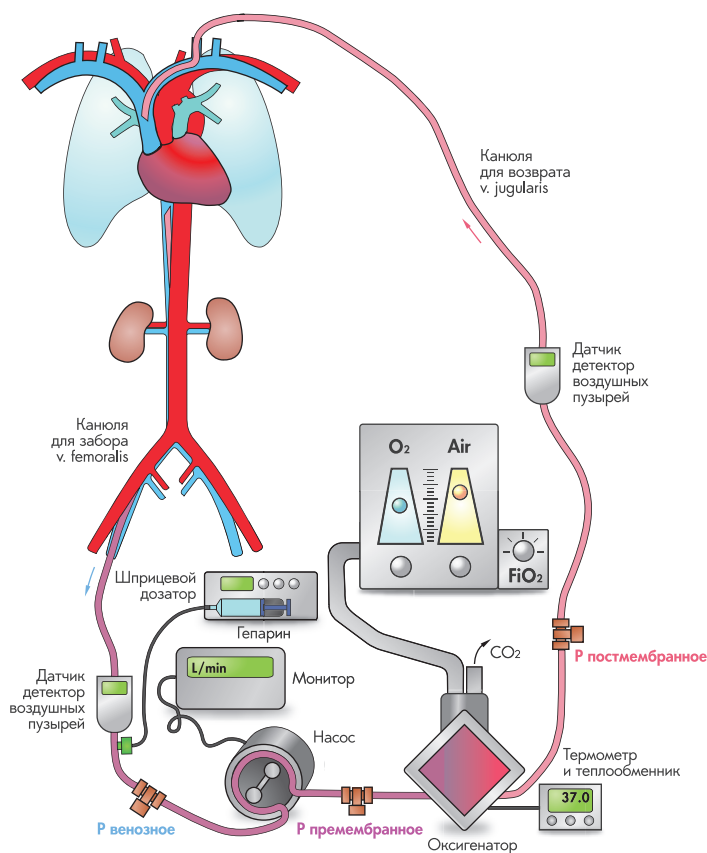
Использование ЭКМО было рекомендовано еще в ранних версиях временных методических рекомендаций по лечению COVID-19. В версии № 5 временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 08.04.2020 г. был предложен следующий алгоритм инициации ВВ-ЭКМО – результат в 3 балла и более при суммировании нижеперечисленных показателей:

1. полисегментарная пневмония КТ 3–4 (1 балл);
2.  $PO_2/FiO_2 < 100$  более 12 часов (1 балл);
3.  $PO_2/FiO_2 < 80$  более 6 часов (2 балла);
4.  $PCO_2 > 60$  мм рт. ст. более 12 часов (2 балла) [7].

Принцип ВВ-ЭКМО заключается в экстракорпоральном оксигенировании крови пациента и ее возврате непосредственно в кровеносное русло (Рисунок 1). Для этого имплантируются внутривенные катетеры большого диаметра (канюли для ЭКМО 19–29 Fr.). Заборная канюля устанавливается классически в бассейн нижней полой вены через бедренные вены, возвратная канюля устанавливается классически в бассейн верхней полой вены через яремные вены. Возможны варианты применения двухпросветных канюль – при таком типе канюль забор и возврат крови происходит через одну канюлю в яремной вене, реже в бедренной вене (на момент подготовки статьи двухпросветная канюля не была зарегистрирована на территории РФ). Через заборную канюлю кровь по контуру ЭКМО идет через оксигенатор, где происходит газообмен (удаление углекислого газа и насыщение крови кислородом) и теплообмен посредством терморегулирующего устройства.

Основное преимущество ВВ-ЭКМО заключается в обеспечении респираторной поддержки у пациентов в критическом состоянии. Считается, что использование ЭКМО позволяет минимизировать нежелательные явления и осложнения, связанные с длительной искусственной вентиляцией легких, в частности, вентилятор-ассоциированное повреждение легких (ВИПЛ) [8].

Несмотря на увеличение частоты использования ЭКМО, особенно за последние два года панде-



**Рисунок 1.** Принцип процедуры ВВ-ЭКМО

мии COVID-19, летальность среди пациентов с тяжелым ОРДС остается высокой. По данным исследований, высокая доля летальных исходов среди пациентов, которым проводилась ЭКМО, связана с развитием различных осложнений, связанных непосредственно с применением ЭКМО. Данные по результатам использования ВВ-ЭКМО в Российской Федерации, к сожалению, отсутствуют.

Методика процедуры ЭКМО представляет собой инвазивную процедуру, применение которой связано с неизбежным повреждением интимы сосудов, подверженных канюляции, длительностью стояния канюль в просвете сосудов, а также постоянным повреждением клеток крови в процессе перфузии в контуре ЭКМО и оксигенаторе. У пациентов в критическом состоянии, получающих ЭКМО, увеличивается риск геморрагических, тромботических и инфекционных осложнений ЭКМО. Развитие этих осложнений увеличивает вероятность летального исхода пациента. Контроль геморрагических и тромботических осложнений во время процедуры ЭКМО заключается в большей мере в рутинном контроле коагуляционного статуса пациента (контроль уровня тромбоцитов, стандартной коагулограммы, времени активированного свертывания крови, тромбозластометрии и тромбозластографии). Рутинный мониторинг и возможность поддержания баланса между про- и антикоагулянтными факторами с помощью применения антикоагулянтов и трансфузий факторов свертываемости позволяет минимизировать геморрагические осложнения.

На наш взгляд, особый акцент необходимо сделать на инфекционных осложнениях ЭКМО, их своевременной диагностики и методологии антибактериальной терапии.

### Инфекционные осложнения ЭКМО

Общим показанием для ВВ-ЭКМО является развитие тяжелой дыхательной недостаточности на фоне ОРДС различной этиологии, чаще всего – инфекционного этиопатогенеза, в том числе в рамках сепсиса [9, 10, 11]. Длительное время сепсис считался противопоказанием для проведения ЭКМО. В международных рекомендациях по лечению сепсиса (Surviving Sepsis Campaign) применение ЭКМО либо не рассматривалось вовсе, либо его применение не было рекомендовано [12]. В единичных научных работах сепсис рассматривается как показание к применению ЭКМО [13, 14]. Последние рекомендации «Surviving sepsis campaign» от 2021 г. дают слабую рекомендацию к применению ВВ-ЭКМО у пациентов с сепсис-индуцированным ОРДС [15]. При этом, как уже говорилось выше, у пациентов, которым проводится ЭКМО, могут развиваться инфекционные осложнения, связанные с данной процедурой [10, 16, 17]. Частота инфекционных осложнений вовремя ЭКМО по данным регистра ELSO достигает 17,5%, по данным отдельных центров – от 10% до 65% [18, 19, 20]. Риски инфекционных осложнений увеличиваются у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, а также при

установке механических поддерживающих устройств [21, 22, 23]. У пациентов с ЭКМО наличие внутрисосудистых устройств, таких как центральные венозные катетеры, внутриартериальные катетеры, канюли ЭКМО, эндотрахеальные трубки и другие инвазивные устройства, являются дополнительными воротами для инфекции. Учитывая микробную контаминацию поверхностей и оборудования, важным моментом в развитии нозокомиальных инфекций у пациентов с ЭКМО остается вопрос соблюдения правил асептики и антисептики медицинским персоналом, а также гигиена самого пациента – уход за полостью рта, кожными покровами, своевременная смена повязок [24].

Развитие нозокомиальных инфекционных осложнений у пациентов, получающих ЭКМО, может привести к увеличению продолжительности процедуры, а также значительно увеличивает риск летального исхода, – по разным данным до 65% [19, 25]. Описанными в литературе наиболее частыми инфекционными осложнениями являются: вентилятор-ассоциированная пневмония, инфекции кровотока, инфекции в области установки канюль ЭКМО, медиастинит, катетер-ассоциированные инфекции мочевых путей, пролежни. Однако вентилятор-ассоциированная пневмония и инфекции кровотока составляют наибольшее количество случаев [16, 26, 27]. Риски инфекционных осложнений прямо пропорциональны продолжительности процедуры ЭКМО, и сильно зависят от уровня инфекционного контроля в стационаре, в условиях которого было инициировано ЭКМО [28].

Диагностика инфекционных осложнений при ЭКМО остается трудной задачей. Зачастую классическая симптоматика нозокомиальных инфекций в условиях ЭКМО может быть стертой. Основным ранним признаком развития инфекционных осложнений – лихорадка – может отсутствовать ввиду применения терморегулирующих устройств и потерь тепла при перфузии крови по контуру ЭКМО. Уровень лейкоцитов может быть повышен у пациентов на ЭКМО без инфекции, поскольку канюляция сосудов и последующая перфузия крови по контуру ЭКМО вызывает неспецифическую системную воспалительную реакцию ввиду повреждения интимы канюлируемых сосудов, повреждения клеток крови в ходе перфузии с последующим высвобождением цитокинов. Повышение титра прокальцитонина может быть ассоциировано с острым почечным повреждением, частота которого варьирует по разным данным от 26% до 85% среди пациентов, получающих ЭКМО [29]. Таким образом, из-за сложности верификации инфекции основной акцент остается на проведении рутинных микробиологических исследований крови, секрета трахеобронхиального дерева и мочи.

Проблема нозокомиальных инфекций, связанных с канюляцией ЭКМО, усугубляется тем, что канюли нельзя легко и быстро заменить, а в некоторых случаях это оказывается невозможно по ряду причин [30]. Таким образом, надлежащий уход за канюлями и местами введения имеет первостепенное значение для предотвращения инфекционных осложнений. Так же и сам контур ЭКМО,

в частности, оксигенатор, может стать очагом инфекции [31]. В случаях, когда все другие источники бактериемии исключены, рекомендована смена контура ЭКМО с оксигенатором вплоть до канюль [30].

В настоящее время нет общепринятых рекомендаций по рутинной профилактике инфекции у пациентов с ЭКМО. Основные рекомендации ELSO по применению антибактериальной терапии сводятся к назначению антибиотиков после достоверной верификации инфекции с коррекцией схемы терапии по результатам микробиологических исследований [30].

Применение антибактериальных препаратов при ЭКМО должно быть своевременным и обоснованным. Важно отметить, что схема применения того или иного антибактериального препарата должна учитывать изменения фармакокинетики у пациента, получающего ЭКМО [32, 33].

### Дозирование антибиотиков у пациентов на ЭКМО

Эффективность проводимой антибактериальной терапии зависит от выбора препарата и режима дозирования. Зачастую стандартные режимы дозирования антибактериальных препаратов не достигают поставленных целей у пациентов с полиорганной недостаточностью [34].

Выбор режима дозирования и нагрузочной дозы также имеет первостепенное значение для эффективной терапии [9].

Примечательно, что, поскольку ЭКМО является неотложным методом лечения, отсутствуют крупные рандомизированные исследования или даже описания серии клинических случаев на предмет изучения изменения соотношения фармакокинетических и фармакодинамических параметров антимикробных препаратов, а также влияния этих изменений на эффективность антибиотикотерапии у данной категории пациентов [9].

Пациенты на ЭКМО могут демонстрировать различные изменения фармакокинетики, некоторые из которых связаны с проводимым лечением, а другие связаны с самим заболеванием [32]. Часть этих эффектов связаны с адсорбцией на контуре или на поверхности оксигенатора [32, 33]. Например, в исследованиях было показано, что пациентам на ЭКМО могут потребоваться более высокие дозы седативных средств и анальгетиков, что так же может быть справедливо в отношении антимикробных препаратов. Кроме того, многочисленные исследования показали значительную изменчивость и непредсказуемость фармакодинамики антибиотиков во время терапии ЭКМО [33, 35, 36]. Проводимая инфузионная терапия может привести к увеличению объема распределения антибактериальных препаратов. Даже у одного и того же пациента могут наблюдаться существенные различия в фармакокинетики препаратов в критическом состоянии [32]. Почечная или печеночная недостаточность может снижать клиренс препарата и уменьшать легочный кровоток [35, 37]. Использование устройств для заместительной почечной терапии у пациентов на ЭКМО будет так же влиять на эффективность проводимой антибактериальной терапии. Ряд фильтров

и выбора режима заместительной почечной терапии будет приводить к увеличению клиренса антимикробных препаратов [38].

Важным фактором изменения фармакодинамики лекарственных препаратов является и снижение уровня альбумина в крови пациентов при проведении процедуры ЭКМО. Особенно это критично для гидрофильных антибиотиков, имеющих высокую степень связывания с альбумином. В исследованиях было доказано, что белки плазмы крови оседают непосредственно на контуре и в оксигенаторе. Иммунофлуоресцентный анализ сгустков, обнаруженных в системе после проведения процедуры показал наличие в их составе иммуноглобулинов, фибрина и альбумина [39]. Таким образом, дозирование таких антибактериальных препаратов как эртапенем, цефтриаксон, тигециклин, даптомицин может быть более сложной задачей [40].

### Режимы дозирования некоторых антибактериальных препаратов при ЭКМО (для пациентов с сохраненной функцией почек)

- Ванкомицин представляет собой гидрофильный гликопептидный антибиотик с бактерицидными свойствами и низким связыванием с белками [41, 42]. Анализ ретроспективных данных показал отсутствие существенной разницы в концентрации препарата, объема распределения или клиренсе у пациентов на ЭКМО по сравнению с пациентами без ЭКМО [43]. В нескольких исследованиях было показано, что фармакокинетика ванкомицина практически не зависит от использования ЭКМО [44]. Текущие рекомендации следующие: нагрузочная доза ванкомицина составляет 25–30 мг/кг с последующим введением 15–20 мг/кг каждые 12 часов [41].
- Меропенем является карбапенемом с антисинегнойной активностью, имеет низкое связывание с белками крови [42]. Несколько исследований продемонстрировали значительную секвестрацию препарата *in vitro* [45]. Хотя, вероятно, происходит увеличение как объема распределения, так и клиренса, в проведенных нескольких исследованиях не удалось показать существенных различий соотношения фармакокинетических и фармакодинамических параметров у пациентов, получающих ЭКМО [42, 46]. Одно исследование, в котором сравнивались 26 пациентов на ЭКМО и 51 пациент в контрольной группе, в котором пиковые концентрации меропенема определялись через 2 часа после инфузии и непосредственно перед введением следующей дозы, не выявило различий в объеме распределения, периоде полувыведения или клиренсе препарата [47]. Рекомендуемая первая доза меропенема у пациентов на ЭКМО составляет 1 г с последующим режимом дозирования 1 г каждые 8 часов [41] или 2 г каждые 8 часов при первой дозе также 2 г [45]. Предпочтительно, особенно у пациентов с повышенным клиренсом, введение в виде продленной или постоянной ин-

фузии [45]. То есть дозирование меропенема у пациентов на ЭКМО не отличается от обычного режима дозирования данного препарата.

- Имипенем также входит в группу карбапенемов с антисинегнойной активностью. В одном исследовании, включавшем 247 пациентов с ЭКМО, было выявлено снижение плазменной концентрации по сравнению с контрольной группой [48]. В другом исследовании пациентам вводили 0,5 г имипенема каждые 6 часов у 10 пациентов с ЭКМО по сравнению с 18 пациентами без ЭКМО. Определение плазменной концентрации осуществлялось после четвертой дозы. Было обнаружено увеличение объема распределения, но снижение клиренса. Авторы исследования рекомендовали увеличение дозировки [49]. По результатам представленных исследований, наиболее оптимальным у пациентов на ЭКМО является режим дозирования имипенема 4 г/сут (1 г каждые 6 часов) [41, 44, 49].
- Цефтазидим, антисинегнойный цефалоспорин III поколения, продемонстрировал отсутствие изменения концентрации в плазме крови у 30 пациентов с ЭКМО по сравнению с 75 пациентами интенсивной терапии без ЭКМО. Рекомендации по дозированию цефтазидима у взрослых пациентов на ЭКМО заключаются в использовании нагрузочной дозы 2 г и дальнейшем стандартном режиме дозирования с учетом скорости клубочковой фильтрации [46].
- У пациентов на ЭКМО, получающих линезолид, наблюдалась тенденция к недостижению целевого уровня плазменной концентрации препа-

рата [46]. В одной из публикаций рекомендуется нагрузочная доза линезолида 600 мг с последующей непрерывной инфузией 1800 мг/сут [48]. Таким образом, дозирование линезолида представляет потенциальную проблему у пациентов на ЭКМО. Соответственно, крайне желательно проведение мониторинга плазменной концентрации препарата.

- Влияние ЭКМО на фармакокинетику полимиксина В вероятно будет минимальным. Рутинно коррекция режима дозирования при ЭКМО не требуется [50].

## Заключение

Применение антибактериальных препаратов при ЭКМО может быть сопряжено со снижением эффективной плазменной концентрации ввиду изменений фармакокинетики у некоторых антибактериальных препаратов. Абсорбция антибактериальных препаратов в контуре и оксигенаторе ЭКМО, применение инфузионной терапии, развитие гипоальбуминемии, а также высокая частота развития острой почечной и печеночной дисфункции у критических пациентов могут также приводить к изменению объема распределения и клиренса антибактериальных препаратов. Данные условия требуют индивидуального подхода к выбору антибактериальных препаратов и изменения их дозировок у критических пациентов, получающих ЭКМО. Применение рутинного мониторинга плазменной концентрации препаратов и расчет дозирования на основе полученных результатов, в будущем позволит решить многие проблемы и позволит перейти к персонализированной антибактериальной терапии.

## Литература

1. Zapol W.M., Snider M.T., Hill J.D., Fallat R.J., Bartlett R.H., Edmunds L.H., et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979;242(20):2193-2196. DOI: 10.1001/jama.242.20.2193
2. Brodie D., Slutsky A.S., Combes A. Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: a review. *JAMA*. 2019;322(6):557-568. DOI: 10.1001/jama.2019.9302
3. Abrams D., Ferguson N.D., Brochard L., Fan E., Mercat A., Combes A., Pellegrino V., Schmidt M., Slutsky A.S., Brodie D. ECMO for ARDS: from salvage to standard of care? *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):108-110. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30506-X
4. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018;319(7):698-710. DOI: 10.1001/jama.2017.21907
5. Henry B.M., Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): pooled analysis of early reports. *J Crit Care*. 2020;58:27-28. DOI: 10.1016/j.jcrr.2020.03.011
6. Vuylsteke A. ECMO in COVID-19: do not blame the tool. *Lancet*. 2021;398(10307):1197-1199. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02137-1
7. Clinical recommendations prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Available at: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_v5.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf). Accessed October 01, 2022. Russia (Клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Доступно по адресу: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_v5.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf). Ссылка активна на 01 октября 2022 г.)
8. Kuzkov V.V., Lapin K.S., Fot E.V., Kirov M.Yu. Ventilator-associated lung injury in the intensive care unit and operating room – what's new? *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020;5(17):47-61. Russian. (Кузьков В.В., Лапин К.С.,

- Фот Е.В., Киров М.Ю. Вентилятор-ассоциированное повреждение легких в отделении интенсивной терапии и операционной – что нового? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(5):47-61. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-47-61
9. Gomez F., Veita J., Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the adult population – persistent challenges and practical guides. *Antibiotics*. 2022;11(3):338. DOI: 10.3390/antibiotics11030338
  10. Bercker S., Petroff D., Polze N., Karagianidis C., Bein T., Laudi S., Stehr S.N., Voelker M.T. ECMO use in Germany: an analysis of 29,929 ECMO runs. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260324. DOI: 10.1371/journal.pone.0260324
  11. Raffa G.M., Kowalewski M., Brodie D., Ogino M., Whitman G., Meani P., et al. Meta-analysis of peripheral or central extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy and non-postcardiotomy shock. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(1):311-321. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.05.063
  12. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
  13. Maclaren G., Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis. *Crit Care Resusc*. 2007;9(1):76-80. PMID: 17352671.
  14. Gopalakrishnan R., Vashisht R. Sepsis and ECMO. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;37(Suppl. 2):267-274. DOI: 10.1007/s12055-020-00944-x
  15. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y
  16. Boeken U., Assmann A., Beckmann A., Schmid C., Werdan K., Michels G., et al. Extracorporeal circulation (ECLS/ECMO) for cardio-circulatory failure-summary of the S3 guideline. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(6):483-489. DOI: 10.1055/s-0041-1735464
  17. Chaves R.C., Rabello F.R., Timenetsky K.T., Moreira F.T., Vilanova L.C., Bravim B.A., et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(3):410-424. DOI: 10.5935/0103-507X.20190063
  18. Thiagarajan R.R., Barbaro R.P., Rycus P.T., McMullan D.M., Conrad S.A., Fortenberry J.D., Paden M.L. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017;63(1):60-67. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000475
  19. Biffi S., Di Bella S., Scaravilli V., Peri A.M., Grasselli G., Alagna L., et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(1):9-16. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.02.025
  20. Kim G.S., Lee K.S., Park C.K., Kang S.K., Kim D.W., Oh S.G., et al. Nosocomial infection in adult patients undergoing veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Korean Med Sci*. 2017;32(4):593-598. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.4.593
  21. Hall M.W., Greathouse K.C., Thakkar R.K., Sribnick E.A., Muszynski J.A. Immunoparalysis in pediatric critical care. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(5):1089-1102. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.008
  22. Grigoryev E., Matveeva V., Ivkin A., Khanova M. Induced Immunosuppression in Critical Care [Internet]. *Immunosuppression*. IntechOpen; 2020. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.91826>. Accessed October 01, 2022.
  23. Al-Omari A., Aljamaan F., Alhazzani W., Salih S., Arabi Y. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):110. DOI: 10.1186/s13613-016-0207-8
  24. Wille I., Mayr A., Kreidl P., Brühwasser C., Hinterberger G., Fritz A., et al. Cross-sectional point prevalence survey to study the environmental contamination of nosocomial pathogens in intensive care units under real-life conditions. *J Hosp Infect*. 2018;98(1):90-95. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.09.019
  25. Haneke F., Schildhauer T.A., Schlebbs A.D., Strauch J.T., Swol J. Infections and extracorporeal membrane oxygenation: incidence, therapy, and outcome. *ASAIO J*. 2016;62(1):80-86. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000308
  26. Aubron C., Cheng A.C., Pilcher D., Leong T., Magrin G., Cooper D.J., et al. Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(1):24-30. DOI: 10.1086/668439
  27. Schmidt M., Bréchet N., Hariri S., Guiguet M., Luyt C.E., Makri R., et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1633-1641. DOI: 10.1093/cid/cis783
  28. Bizzarro M.J., Conrad S.A., Kaufman D.A., Rycus P. Extracorporeal Life Support Organization Task Force on Infections, Extracorporeal Membrane Oxygenation. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):277-281. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181e28894
  29. Ostermann M., Lumlertgul N. Acute kidney injury in ECMO patients. *Crit Care*. 2021;25(1):313. DOI: 10.1186/s13054-021-03676-5
  30. Badulak J., Antonini M.V., Stead C.M., Shekerdemian L., Raman L., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021;67(5):485-495. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001422
  31. Maclaren G., Schlapbach L.J., Aiken A.M. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation in neonatal, pediatric, and adult patients: a comprehensive narrative review. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(3):283-290. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002190
  32. Donadello K., Roberts J.A., Cristallini S., Beumier M., Shekar K., Jacobs F., et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study. *Crit Care*. 2014;18(6):632. DOI: 10.1186/s13054-014-0632-8
  33. Liu D., Chen W., Wang Q., Li M., Zhang Z., Cui G., et al. Influence of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on pharmacokinetics of vancomycin in lung transplant recipients. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(5):1066-1075. DOI: 10.1111/jcpt.13163
  34. Sinnollareddy M.G., Roberts J.A., Lipman J., Akova M.,

- Bassetti M., De Waele J.J., et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients study. *Crit Care*. 2015;19(1):33. DOI: 10.1186/s13054-015-0758-3
35. Zhang .Y, Hu H., Zhang Q., Ou Q., Zhou H., Sha T., et al. Effects of ex vivo extracorporeal membrane oxygenation circuits on sequestration of antimicrobial agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:748769. DOI: 10.3389/fmed.2021.748769
36. Duceppe M.A., Kanji S., Do A.T., Ruo N., Cavayas Y.A., Albert M., et al. Pharmacokinetics of commonly used antimicrobials in critically ill adults during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review. *Drugs*. 2021;81(11):1307-1329. DOI: 10.1007/s40265-021-01557-3
37. Roberts J.A., Joynt G.M., Lee A., Choi G., Bellomo R., Kanji S., et al.. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational sampling antibiotics in renal replacement therapy study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1369-1378. DOI: 10.1093/cid/ciaa224
38. Gatti M., Pea F. Antimicrobial dose reduction in continuous renal replacement therapy: myth or real need? A practical approach for guiding dose optimization of novel antibiotics. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(10):1271-1289. DOI: 10.1007/s40262-021-01040-y
39. Callaghan S., Cai T., McCafferty C., Van Den Helm S., Horton S, MacLaren G., et al. Adsorption of blood components to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) surfaces in humans: a systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(10):3272. DOI: 10.3390/jcm9103272
40. Ulldemolins M., Roberts J.A., Rello J., Paterson D.L., Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99-110. DOI: 10.2165/11539220-000000000-00000
41. Abdul-Aziz M.H., Roberts J.A. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(1):71-82. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000810
42. Roberts J.A., Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-851. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff
43. Donadello K., Antonucci E., Cristallini S., Roberts J.A., Beumier M., Scolletta S., et al.  $\beta$ -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a case-control study. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(3):278-282. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005
44. Shekar K., Fraser J.F., Smith M.T., Roberts J.A. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. 2012;27(6):741.e9-18. DOI: 10.1016/j.jccr.2012.02.013
45. Cheng V., Abdul-Aziz M.H., Roberts J.A., Shekar K. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl. 5):S629-S641. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.154
46. Kühn D., Metz C., Seiler F., Wehrfritz H., Roth S., Alqudrah M., et al. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care*. 2020;24(1):664. DOI: 10.1186/s13054-020-03397-1
47. Charlton M., Thompson J.P. Pharmacokinetics in sepsis. *BJA Educ*. 2019;19(1):7-13. DOI: 10.1016/j.bjae.2018.09.006
48. Worku B., Khin S., Gaudino M., Gambardella I., Iannaccone E., Ebrahimi H., et al. Renal replacement therapy in patients on extracorporeal membrane oxygenation support: Who and how. *Int J Artif Organs*. 2021;44(8):531-538. DOI: 10.1177/0391398820980451
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;42(6):661-671. DOI: 10.1111/jcpt.12636
50. Ye Q., Wang Q., Chen W., Zhang R., Chen Z., Li P., et al. The population pharmacokinetics and dose optimization of polymyxin B in critically ill patients with or without extracorporeal membrane oxygenation. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(10):1608-1618. DOI: 10.1111/jcpt.13711