

Эндогенные бактериофаги при bacteremia и сепсисе у пациентов реанимационного профиля

Е. Б. Лазарева, Н. В. Рубан, А. К. Шабанов, С. С. Петриков

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение влияния эндогенных бактериофагов на исход инфекционно-воспалительных заболеваний у больных реанимационного профиля.

Материалы и методы. На наличие бактериофагов обследовано 30 больных с положительной гемокультурой. Определение наличия эндогенных бактериофагов в крови больных проводили с использованием традиционных вирусологических методов. Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10.

Результаты. Всего бактериофаги обнаружили в крови 11 больных, 5 из них обследованы в динамике. Выделено 15 штаммов микроорганизмов. Летальность больных в фагопозитивной группе составила 18,2%. У 19 пациентов отсутствовали эндогенные бактериофаги. В этой группе летальность составила 68,4%, что достоверно больше, чем у больных, имевших эндогенные фаги. Наиболее часто из крови высеивали *K. pneumonia* (12 штаммов из 36).

Заключение. Летальные исходы достоверно чаще были выявлены у пациентов, в крови которых не обнаружены собственные эндогенные бактериофаги. Наиболее серьезные осложнения с частыми летальными исходами наблюдали при bacteremia, вызванной *K. pneumonia*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндогенные бактериофаги, пациенты ОРИТ, bacteremia и сепсис.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endogenous bacteriophages in intensive care patients with bacteremia and sepsis

E. B. Lazareva, N. V. Ruban, A. K. Shabanov, S. S. Petrikov

Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Aim. To study the effect of endogenous bacteriophages on the outcome of infectious and inflammatory diseases in intensive care patients.

Materials and methods. 30 patients with positive hemoculture were examined for the presence of bacteriophages. The detection of endogenous bacteriophages in the blood of patients was made using traditional virological methods. Statistical analysis was performed using the Statistica 10 program.

Results. The bacteriophages were found in the blood of 11 patients, 5 of them were examined in dynamics. 15 strains of microorganisms were isolated. The mortality rate of patients in the phagopositive group was 18.2%. 19 patients had no endogenous bacteriophages. In this group, the mortality rate was 68.4%, that is significantly higher than in patients with endogenous phages. *K. pneumonia* was the main causative agent of bacteremia and sepsis (12 strains out of 36).

Conclusions. Fatal outcomes were more often detected in patients whose endogenous bacteriophages were not detected in the blood. The most serious complications with frequent fatal outcomes were observed in patients with bacteremia caused by *K. pneumonia*.

KEYWORDS: endogenous bacteriophages, ICU patients, bacteremia and sepsis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Бактериофаги широко распространены в природе. В биосфере насчитывается от 10^{30} до 10^{32} вирусных частиц [1], они также находятся и в клетках микроорганизмов, заселяющих различные биотопы человека, осуществляя множество регуляторных функций, в том числе препятствуя развитию гнойно-воспалительных инфекций (ГВИ). Однако механизмы, лежащие в основе такой регуляции, изучены недостаточно. Наиболее активный период использования лечебных бактериофагов пришелся на тридцатые годы прошлого века. Их применяли в различных областях медицины – хирургической практике, гинекологии, лечении дизентерии и дисбактериоза кишечника.

После открытия антибиотиков интерес к бактериофагам, как лечебным препаратам, снизился, однако они были и остаются объектом молекулярно-генетических исследований. Следует отметить, что некоторые лечебные учреждения

продолжали применять бактериофаги с лечебной целью. Так в НИИ СП имени Н. В. Склифосовского еще в 1970-е годы использовали фаготерапию для лечения гнойно-воспалительных осложнений при различной острой патологии.

В последние десятилетия в связи с распространением штаммов микроорганизмов с множественной устойчивостью к антибиотикам интерес к бактериофагам возродился [2, 3]. Одним из преимуществ бактериофагов является высокая специфичность, или узконаправленное влияние на конкретные штаммы бактерий. В связи с этим дисбиозы и другие побочные эффекты практически исключаются. Бактериофаги не вызывают аллергические реакции, могут применяться вместе с антибиотиками и иммунопрепаратами. На производственных предприятиях постоянно проводится адаптация литической активности лечебных препаратов бактериофагов.

В последние годы возник интерес к эндогенным бактериофагам. Этому способствовали новые открытия в области молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе эволюции процессов взаимодействия фагов и клеток бактерий [4]. Нами изучено влияние эндогенных бактериофагов на состояние больных при бактериемии и сепсисе.

Целью работы явилось изучение взаимодействия эндогенных бактериофагов и антибиотиков при лечении бактериемии и сепсиса у больных реанимационного профиля.

Материал и методы

Обследовано на наличие бактериофагов 30 больных с положительной гемокультурой, которые находились на лечении в отделении общей реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из них 7 больных обследованы дважды. Мужчин было 20, женщин – 10. Основной диагноз – тяжелая черепно-мозговая травма в сочетании с травмой опорно-двигательного аппарата. Средний возраст пациентов составил 45 (от 22 до 83) лет.

Получено 36 штаммов микроорганизмов, один посев был стерильный.

Бактериологическое исследование крови проводили с помощью автоматического анализатора гемокультур Bactec-9050. Идентификацию выделенных микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам выполняли с использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40. Определяли чувствительность грамотрицательных микроорганизмов к цефалоспорином III и IV поколения, фторхинолонам, карбапенемам, аминогликозидам и защищенным пенициллинам. Для стафилококков использовали оксациллин, фторхинолоны, цефалоспорины I и II поколения, макролиды, линезолид и ванкомицин. Для тестирования энтерококков, кроме антибиотиков, применявшихся для стафилококков, использовали тетрациклины. Среди выделенных штаммов микроорганизмов 20 были устойчивы к антибиотикам, 16 штаммов – чувствительны. Основу лечебных схем антимикробной терапии составили карбапенемы (имипенем, меропенем) и ванкомицин.

Определение наличия эндогенных бактериофагов в крови и моче больных с положительными гемокультурами проводили в лаборатории ООО НПЦ «МикроМир» с использованием традиционных вирусологических методов. Бактериофаги, извлеченные из зон лизиса после спот-тестирования, были исследованы на электронном микроскопе JEOL-1011 (Япония).

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10. Пороговый уровень значимости p принят менее 0,05 [5].

Таблица 1
Больные, у которых обнаружены бактериофаги

№	Микроорганизм	Наличие бактериофага	Чувствительность к антибиотикам	Исход
1	<i>K. pneumoniae</i>	Вирулентный	Чувствителен	Жив
2	<i>Acinetobacter spp.</i>	Умеренный	Устойчив	Жива
3	<i>K. pneumoniae</i>	Умеренный	Устойчив	Жив
4	<i>E. faecalis</i>	Умеренный	Устойчив	Жив
5	<i>K. pneumoniae</i>	Вирулентный	Чувствителен	Умер
6	<i>Acinetobacter spp.</i>	Умеренный	Устойчив	Умер
7	<i>Acinetobacter spp.</i>	Вирулентный	Устойчив	Жив
	<i>Staphylococcus spp.</i>	Умеренный	Чувствителен	Жив
8	<i>K. pneumoniae</i>	Умеренный	Устойчив	Жив
	Роста нет			Жив
9	<i>S. aureus</i>	Умеренный	Чувствителен	Жив
	<i>K. pneumoniae</i>	Отсутствует	Устойчив	Умер
10	<i>Staphylococcus spp.</i>	Умеренный	Чувствителен	Жив
	<i>K. pneumoniae</i>	Отсутствует	Устойчив	Умер
	<i>Acinetobacter spp.</i>	Умеренный	Чувствителен	Жив
11	<i>K. pneumoniae</i>	Отсутствует	Чувствителен	Умер

Результаты исследования

Всего при первичном исследовании бактериофаги обнаружили в крови 11 больных, 5 из них обследованы в динамике. Выделено 15 штаммов микроорганизмов, в одном случае посев был стерильный.

Наиболее часто от больных высевали *Klebsiella pneumoniae* – в 7 случаях, в 4 – *Acinetobacter spp.*, также выделено 2 штамма *Staphylococcus spp.* и по одному – *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* (табл. 1).

Из шести больных, обследованных однократно, у двух больных отмечена чувствительность выделенной микрофлоры к антибиотикам, один (№ 5) из этих пациентов умер. Из крови умершего больного была высеяна *K. pneumoniae*. У четырех пациентов выделенная микрофлора была устойчива ко всем протестированным антибиотикам. Больной № 6, в крови которого присутствовал *Acinetobacter spp.*, умер (табл. 1).

В группе больных, обследованных в динамике, из 5 пациентов 2 выздоровели. У больного № 7 при первом исследовании в крови обнаружен *Acinetobacter spp.* и выделен гомологичный вирулентный бактериофаг. Штамм *Acinetobacter spp.* был полирезистентный – устойчивый ко всем группам препаратов, используемых при лечении. Через 7 дней при повторном исследовании из крови был выделен штамм коагулазонегативного стафилококка, чувствительного к антибиотикам, и к нему же присутствовал умеренный бактериофаг. В дальнейшем больной выздоровел и был выписан. У больного № 8 при первом исследовании из крови высевали *K. pneumoniae*, которая была устойчива к антибиотикам, и выделен умеренный бактериофаг к этому микробу. При втором исследовании крови, выполненном через 14 дней, не обнаружено роста микроорганизмов, больной был выписан.

У трех больных (№ 9, 10 и 11), обследованных в динамике, при первом исследовании в крови присутствовали *S. aureus*, *Staphylococcus spp.* и *Acinetobacter spp.*, чувствительные к антибиотикам. К ним были выделены умеренные бактериофаги. При втором исследовании из крови этих больных была высеяна *K. pneumoniae*, к которой

отсутствовали бактериофаги. У двух больных (№ 9 и 10) *K. pneumoniae* была устойчива к антибиотикам, а у больного (№ 11) отмечена к ним чувствительность.

Летальность больных, из крови которых были выделены бактериофаги к микрофлоре, составила 18,2%.

Наиболее многочисленную группу составили больные, у которых эндогенные бактериофаги не были обнаружены – 19 пациентов (табл. 2). 17 больных обследованы однократно, 2 – двукратно. Исследована 21 проба крови, микрофлора этой группы была разнообразнее, чем у больных первой группы. Она представлена четырьмя штаммами *S. aureus*, четырьмя – *Staphylococcus spp.*, по одному штамму – *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, по пять штаммов *Acinetobacter spp.* и *K. pneumoniae*.

В исследуемой фагонегативной группе мы выделили две подгруппы пациентов по признаку чувствительности к антибиотикам гемокультур.

В первой (8 больных) подгруппе микрофлора была чувствительна к применявшимся антибиотикам. Одна пациентка (№ 18) из этой группы обследована дважды. Из 8 пациентов умерло 5 (62,5%) человек. Из крови умерших больных были выделены *S. aureus*, *Staphylococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и *K. pneumoniae*.

Во второй (11 пациентов) подгруппе микрофлора была устойчива к антибиотикам. В этой группе умерли 8 пациентов, что составило 72,7%. Микрофлора, выделенная от умерших больных, была представлена следующими микроорганизмами: по два штамма – *Staphylococcus spp.*, *Acinetobacter spp.* и *K. pneumoniae*, по одному – *S. aureus* и *E. aerogenes*.

Всего в фагонегативной группе умерло 13 пациентов из 19, что составило 68,4%, это статистически значимо больше, чем в группе больных, имевших бактериофаги – 18,2% ($p < 0,05$).

Обсуждение

Наиболее часто из крови больных высевали *K. pneumoniae* (в 12 случаях), из них 8 пациентов умерло. У 7 умерших пациентов клебсиеллезный бактериофаг отсутствовал. И только один больной из четырех, имевших гомологичный бактериофаг, умер.

№	Микроорганизм	Наличие бактериофага		Чувствительность к антибиотикам	Исход
		I исследование	II исследование		
1	<i>S. aureus</i>	Отсутствует		Чувствителен	Жив
2	<i>E. cloacae</i>	Отсутствует		Чувствителен	Жива
3	<i>K. pneumoniae</i>	Отсутствует		Чувствителен	Жива
4	<i>S. aureus</i>	Отсутствует		Чувствителен	Умер
5	<i>Staphylococcus spp.</i>	Отсутствует		Чувствителен	Умерла
6	<i>K. pneumoniae</i>	Отсутствует		Чувствителен	Умер
7	<i>K. pneumoniae</i>	Отсутствует		Чувствителен	Умерла
8	<i>Staphylococcus spp.</i>	Отсутствует		Устойчив	Жива
9	<i>Acinetobacter spp.</i>	Отсутствует		Устойчив	Жив
10	<i>Acinetobacter spp.</i>	Отсутствует		Устойчив	Жив
11	<i>S. aureus</i>	Отсутствует		Устойчив	Умер
12	<i>Staphylococcus spp.</i>	Отсутствует		Устойчив	Умерла
13	<i>Staphylococcus spp.</i>	Отсутствует		Устойчив	Умерла
14	<i>E. aerogenes</i>	Отсутствует		Устойчив	Умер
15	<i>Acinetobacter spp.</i>	Отсутствует		Устойчив	Умер
16	<i>K. pneumoniae</i>	Отсутствует		Устойчив	Умер
17	<i>K. pneumoniae</i>	Отсутствует		Устойчив	Умер
18	<i>S. aureus</i>	Отсутствует		Чувствителен	Жива
	<i>P. aeruginosa</i>		Отсутствует	Чувствителен	Умерла
19	<i>Acinetobacter spp.</i>	Отсутствует		Устойчив	Жива
	<i>Acinetobacter spp.</i>		Отсутствует	Устойчив	Умерла

Acinetobacter spp. был выделен от девяти больных. У четырех из них присутствовали бактериофаги, один из них умер. Также умерло двое пациентов из пяти, у которых отсутствовали бактериофаги.

Не было ни одного летального исхода у пациентов, имевших бактериофаги, в крови которых присутствовали стафилококки. А у больных без бактериофагов при наличии *S. aureus* умерло двое из четырех пациентов. При высева коагулазоотрицательных стафилококков летальный исход отмечен у трех из пяти человек.

Таким образом, наиболее высокая летальность отмечена у больных, из крови которых выделена *K. pneumoniae*, что связано не только с низкой частотой выявления у них эндогенных бактериофагов, но и высоким уровнем резистентности к бета-лактамам антибиотикам, фторхинолонам и карбапенемам. Это затрудняет выбор антибиотиков для проведения терапии пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ [6, 7]. Кроме того, клебсиеллы обладают способностью образовывать капсулу, что делает их более устойчивой как во внешней среде, так и в организме человека [8].

Бактериофаги обладают не только бактерицидным действием, но и непосредственно взаимодействуют с клетками иммунной системы. Было показано, что бактериофаги стимулируют выработку цитокинов, пролиферацию Т-клеток, синтез антител, фагоцитоз [9, 10]. При изучении состояния иммунитета у больных с термической травмой, получавших лечение препаратами бактериофагов, установлено положительное влияние бактериофагов на показатели иммунитета за счет повышения уровня Т- и В-лимфоцитов [11]. Возможно, что наличие эндогенных бактериофагов также способно оказывать иммуномодулирующее действие и создавать условия для благоприятного исхода ГВИ.

Выводы

1. Летальные исходы достоверно чаще были выявлены у пациентов, в крови которых не обнаружены собственные эндогенные бактериофаги.
2. Наиболее серьезные осложнения с частыми летальными исходами наблюдали при bacteriemia, вызванной *K. pneumoniae*.

Список литературы / References

1. Каттер Э., Сулаквелидзе А. (ред.) Бактериофаги. Биология и практическое применение. Москва: Научный мир; 2012. 640 с.
Katter E, Sulakvelidze A. (eds.) Bacteriophages. Biology and practical application. Moscow: Science World; 2012. 640 p.
2. Golkar Z, Bagasra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries*. 2014; 8 (2): 129–136. <https://doi.org/10.3855/jidc.3573>
3. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev*. 2019; 32 (2): e00066–18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>
4. Górski A, Weber-Dabrowska B. The potential role of endogenous bacteriophages in controlling invading pathogens. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62 (5): 511–519. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4403-6>
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа Сфера; 2002. 312 с.
Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the application package Statistica. Moscow: Media Sphere; 2002. 312 p.
6. Антонова Е.Г., Жильцов И.В. Антибиотикорезистентность штаммов *Klebsiella pneumonia* при нозокомиальных инфекциях в условиях многопрофильного стационара. В кн.: XXIII Международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии, (Москва, 26–28 мая 2021 г.); тезисы докл. Москва, 2021. с. 10.
Antonova E. G., Zhiltsov I. V. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumonia* strains in nosocomial infections in a multidisciplinary hospital. In: XXIII MAKMAX International Congress on Antimicrobial Therapy and Clinical Microbiology, (Moscow, May 26–28, 2021); Abstracts of reports. Moscow, 2021. p. 10.
7. Кулобухов В.В., Шабанов А.К., Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А. Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22 (3): 175–187.
Kulobukhov V. V., Shabanov A. K., Andreeva I. V., Stetsyuk O. U., Andreev V. A. Biomarkers of infection in optimizing antibiotic therapy: reasonable expectations. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 22 (3): 175–187.
8. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. (ред.). Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Т. 1. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. Москва: БИНОМ; 2013. 752 с.
Labinskaya A. S., Kostyukova N. N. (ed.). Guide to medical microbiology. Book III. V. 1. Opportunistic infections: Pathogens and etiological diagnosis. Moscow: BINOM; 2013. 752 p.
9. Иванова И.А., Труфанова А.А., Филиппенко А.В., Беспалова И.А., Омелченко Н.Д. Бактериофаги и иммунная система макроорганизма. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019 (6): 79–84. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-79-85>
Ivanova I. A., Trufanova A. A., Filippenko A. V., Bepalova I. A., Omelchenko N. D. Bacteriophages and the immune system of the macroorganism. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2019 (6): 79–84. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-79-85>
10. Maciejewska B., Olszak T., Drulis-Kawa Z. Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: An ambitious and also a realistic application? *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; 102 (6): 2563–2581. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8811-1>
11. Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б., Спиридонова Т.Г., Биткова Е.Е., Дарбеева О.С., Майская Л.М., Парфенюк Р.Л., Меньшиков Д.Д. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой. Антибиотики и химиотерапия. 2001 (1): 10–14.
Lazareva E. B., Smirnov S. V., Khvatov V. B., Spiridonova T. G., Bitkova E. E., Darbeeva O. S., Maiskaya L. M., Parfenyuk R. L., Menshikov D. D. The effectiveness of the use of bacteriophages in the complex treatment of patients with burn injury. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2001 (1): 10–14.

Статья поступила / Received 11.10.22

Получена после рецензирования / Revised 26.10.22

Принята к публикации / Accepted 10.12.22

Сведения об авторах

Лазарева Елена Борисовна, д.м.н., с.н.с. лаборатории клинической микробиологии. ORCID: 0000-0003-3402-7845

Рубан Наталья Васильевна, врач бактериологической лаборатории
Шабанов Аслан Курбанович, д.м.н., зам. гл. врача по анестезиологии и реаниматологии. ORCID: 0000-0002-3417-2682

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., член-корр. РАН, директор. ORCID: 0000-0003-3292-8789

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва

Автор для переписки: Лазарева Елена Борисовна. E-mail: llaz@yandex.ru

About authors

Lazareva Elena B., DM Sci (habil.), senior researcher at Laboratory of Clinical Microbiology. ORCID: 0000-0003-3402-7845

Ruban Natalya V., physician at Bacteriological Laboratory

Shabanov Aslan K., DM Sci (habil.), deputy chief physician in anesthesiology and resuscitation. ORCID: 0000-0002-3417-2682

Petrikov Sergey S., DM Sci (habil.), corresponding member of RAS, director. ORCID: 0000-0003-3292-8789

Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Lazareva Elena B. E-mail: llaz@yandex.ru

Для цитирования: Лазарева Е.Б., Рубан Н.В., Шабанов А.К., Петриков С.С. Эндогенные бактериофаги при бактериемии и сепсисе у пациентов реанимационного профиля. Медицинский алфавит. 2023; (16): 73–76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-16-73-76>

For citation: Lazareva E. B., Ruban N. V., Shabanov A. K., Petrikov S. S. Endogenous bacteriophages in intensive care patients with bacteremia and sepsis. *Medical alphabet*. 2023; (16): 73–76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-16-73-76>



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-16-76-81

Качественное обучение анестезиолога-реаниматолога – одна из главных составляющих безопасности анестезии

В.Н. Маринчев, В.Г. Васильков

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести анализ литературных данных, регламентирующих документов и исследование, направленное на повышение безопасности пациентов во время анестезии путем оптимизации обучения в клинической ординатуре по специальности «анестезиология-реаниматология». Особое внимание уделено человеческому фактору как одному из причин возникновения ошибок и осложнений в анестезиологии-реаниматологии.

Материал и методы. Проведен дополнительный и более детализированный анализ факторов возникновения ошибок с использованием списка ассоциированных факторов возникновения ошибок. Нами была разработана специальная анкета для анонимного опроса клинических ординаторов и врачей – анестезиологов-реаниматологов. С ее помощью мы намеревались выяснить, какими личностными качествами должен обладать «идеальный» анестезиолог-реаниматолог.

Результаты. Углубленный анализ списка ассоциированных факторов возникновения ошибок показал, что наиболее частой причиной их возникновения явился недостаток практики, на втором месте – личностные факторы, на третьем месте – отсутствие знаний, а на последнем месте – организационные ошибки. По результатам анонимного анкетирования клинических ординаторов и врачей анестезиологов нами установлено, что «знания» и «умения (навыки)» являются главными факторами обеспечения безопасности пациентов во время анестезии.