

На правах рукописи

Носкова Ольга Александровна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОСНОВНЫЕ
НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ
ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ В ПЕДИАТРИИ**

14.02.02 – эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Савилов Евгений Дмитриевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Гвак Геннадий Владимирович

Официальные оппоненты:

Миндлина Алла Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, заместитель директора Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана

Стасенко Владимир Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой эпидемиологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте: www.cgie.ru

Автореферат разослан «_____» _____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сепсис является одной из сложных и недостаточно изученных общемедицинских проблем. Актуальность его определяется несколькими факторами: частота развития, высокая летальность, значительные финансовые затраты, связанные с проведением лечебно-диагностических, противоэпидемических мероприятий [Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., 2011; Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al., 2016; Marx G., Litmathe J., Schulz J. et al., 2016; Mathias B., Mira J., Larson S.D., 2016 и др.]. В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост регистрируемого сепсиса во многих странах. Вместе с тем, летальность от него имеет тенденцию к снижению [Лекманов А.У., Миронов П.И. 2015; Martin G.S. et al., 2003; Harrison D.A. et al., 2006; Silva E. et al., 2012; Sakai A.F. et al., 2015].

Проблема сепсиса довольно многогранна: начиная от объективных сложностей постановки клинического диагноза, микробиологической, лабораторной диагностики, санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, заканчивая особенностями терапии, в том числе и антимикробной, а также необходимостью индивидуального подхода к наблюдению за переболевшими сепсисом пациентами. Следует отметить, что к настоящему времени эпидемиология генерализованных гнойно-септических заболеваний в педиатрии изучена недостаточно. Эпидемиологические характеристики заболеваемости и смертности от этого патологического состояния различаются у детей и взрослых, что во многом обусловлено возрастными анатомо-физиологическими особенностями и компенсаторными возможностями детского организма, сопутствующей патологией, а также стратегией лечебных мероприятий [Angus D.C., 2001; Watson R.S. et al., 2003].

Установление источника генерализованной гнойно-септической инфекции (ГГСИ) на ранних стадиях инфекционного процесса и микробного агента ее вызвавшего, предопределяет своевременность назначения адекватных и эффективных лечебных схем, что в свою очередь существенно повышает вероятность благополучного исхода заболевания. Особое клиническое значение в этиологии сепсиса приобретают микроорганизмы с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам. Серьезную угрозу представляют полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* Вместе с тем, спектр возбудителей ГГСИ во многом определяется типом стационара, структурой нозологических форм, количеством и видом инвазивных манипуляций, применяемых в учреждении, адекватностью антибактериальной терапии [Грувер К.П., Белобородов В.Б., 2011; Руднов В.А., 2015; Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., 2010].

Исследования показывают, что немаловажную роль в развитии тяжелых форм гнойно-септических заболеваний играют бактерии в составе многоклеточных прикрепленных образований – биопленок [Hall-Stoodley L. et al., 2009; Kumar A. et al., 2017]. Следует отметить, что на современном этапе роль биопленкообразующих бактерий доказана и в формировании госпитальных штаммов в стационарах различного профиля [Günther F. et al., 2017]. Повышенная резистентность госпитальных штаммов микроорганизмов к антибактериальным и дезинфицирующим препаратам, сопровождающаяся биопленкообразованием, оказывает влияние на эпидемический процесс, значительно затрудняет лечение и может приводить к серьезным последствиям для здоровья пациентов [Johani, K. et al., 2018, Kamaruzzaman, N. et al., 2018].

Степень разработанности темы

Состояние проблемы генерализованных гнойно-септических инфекций на современном этапе, высокая летальность, значительный социальный и экономический ущерб, недостаточное изучение проблемы в педиатрической практике определяет необходимость многостороннего научного подхода к диагностике, эпидемиологии, тактике лечебных мероприятий. К сожалению, вплоть до настоящего времени крайне слабо представлено изучение проявлений сепсиса на популяционном уровне. Однако, выявление особенностей течения эпидемического процесса в отдельных медицинских организациях, определение ведущего этиологического агента, его свойств, дает возможность проведения сравнительной характеристики с имеющимися в литературе данными, выработке тактики по оптимизации мер, направленных на снижение инцидентности и смертности от сепсиса. Особое значение в последнее время имеет изучение эффективности применяемых антибактериальных препаратов и дезинфицирующих средств на микроорганизмы, в том числе и в виде микробных консорциумов, вызывающие тяжелые гнойно-воспалительные заболевания. Несмотря на существенную актуальность данной проблемы, исследований по изучению чувствительности биопленочных бактерий к дезинфицирующим препаратам, явно недостаточно.

Цель исследования

Эпидемиологическая оценка генерализованных гнойно-септических инфекций в крупном детском многопрофильном стационаре для оптимизации эпидемиологического надзора.

Задачи

1. Исследовать распространенность генерализованных гнойно-септических инфекций в детском многопрофильном стационаре.
2. Провести анализ эпидемиологических проявлений сепсиса у детей, определить факторы риска его развития.
3. Установить видовой состав микрофлоры, выделенной от пациентов с генерализованными гнойно-септическими инфекциями и из объектов внешней среды детского многопрофильного стационара.
4. Провести анализ резистентности основных патогенов генерализованных гнойно-септических инфекций к антибактериальным препаратам, дезинфицирующим средствам.
5. Изучить способность к биопленкообразованию у основных патогенов.
6. Разработать предложения по оптимизации эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в детском многопрофильном стационаре.

Научная новизна

Впервые на основе проведенного исследования охарактеризованы эпидемиологические проявления сепсиса в крупном детском многопрофильном стационаре. Установлены для современного периода ведущие микробные патогены ГГСИ, динамика их антибиотикоустойчивости. Получены новые знания о способности основных возбудителей ГГСИ к биопленкообразованию, а также о процессах ингибирования и деструкции биопленок (БП) под действием дезинфицирующих препаратов. Впервые предложены стратифицированные показатели риска развития ГГСИ у детей, показатели внешних факторов риска осложнения эпидемиологической ситуации. В рамках организации обеспечения риск-ориентированного подхода к профилактике гнойно-септических инфекций предложен комплекс мероприятий, направленный на управление рисками в детском многопрофильном стационаре в зависимости от категории риска.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенных нами исследований позволили определить эпидемические проявления ГГСИ в крупном детском многопрофильном стационаре регионального уровня, факторы риска их возникновения. Анализ микробиологического мониторинга изучаемой патологии позволил установить динамику, значимость выделенных патогенов в развитии инфекционных осложнений, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с целью оперативной коррекции лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий в медицинской организации. Определение в современном периоде ведущих патогенов данной инфекции и антибиотикоустойчивости наиболее актуальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus spp.* позволяет вносить коррективы в терапию сепсиса. Полученные профили антибиотикоустойчивости используются для разработки протоколов эмпирической антимикробной терапии в подразделениях детского стационара. Охарактеризована рабочая коллекция штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов с сепсисом для изучения процессов биопленкообразования и формирования устойчивости к дезинфицирующим средствам. Материалы исследования применяются для оптимизации эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская государственная областная детская клиническая больница (ГБУЗ ИГОДКБ).

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе отдела эпидемиологии (лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, лаборатория микробиома и микрoэкологии) федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) и ГБУЗ ИГОДКБ.

Методологическая основа диссертационной работы построена в соответствии с поставленной целью исследования и с учетом результатов анализа обзора научной литературы. При разработке дизайна исследования использованы общенаучные подходы и комплекс методов, включающий эпидемиологический (ретроспективный и оперативный эпидемиологические анализы), микробиологический, а также статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Полнота выявления и учета генерализованных гнойно-септических инфекций у детей в детском многопрофильном стационаре позволяет выявить факторы риска их развития. Риск генерализации гнойно-септической инфекции выше у пациентов в возрасте до трех лет, преимущественно отделений реанимации и интенсивной терапии и онкологии.

2. В структуре ведущих патогенов генерализованных гнойно-септических инфекций преобладают грамотрицательные микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью, значительной способностью к биопленкообразованию и оказывающие влияние на исход сепсиса.

3. Использование системы стратификации внутренних и внешних рисков развития генерализованных гнойно-септических инфекций позволяет выявить вероятность осложнения эпидемиологической ситуации, развития и исходов тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний у детей, и, в необходимом объеме применить мероприятия, направленные на управление рисками в системе эпидемиологического обеспечения детского многопрофильного стационара.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведено планирование, организация этапов диссертационного исследования; определены цели и задачи, систематизация и сбор первичных данных и их статистическая обработка. Автором лично проведен обзор отечественной и иностранной литературы, обобщены и проанализированы данные результатов эпидемиологического наблюдения и микробиологических исследований, сформулированы основные положения научного исследования, выводы.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются:

- в учебном процессе для слушателей кафедры эпидемиологии и микробиологии Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- в учебном процессе для студентов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Иркутский государственный медицинский университет;
- в практической деятельности Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская государственная областная детская клиническая больница.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки и адекватной статистической обработкой первичных данных. Материалы исследований прошли апробацию на конференциях различного уровня, в том числе международного, всероссийского и регионального: XIV Всероссийском байкальском Конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2017 г.); XI съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения» (Москва, 2017 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике: ИСМП, инфекции, паразитозы» (Тюмень, 2018 г.); областной конференции «Актуальные вопросы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (Иркутск, 2018 г.); II областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии» (Иркутск, 2018 г.); городской конференции «Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (Иркутск, 2019 г.); XVI Всероссийском байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2019 г.); Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2019)» (Москва, 2019 г.).

Материалы исследования обсуждены на совещаниях учрежденческого уровня: выступления на Ученых советах ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ; доклады на планерных совещаниях, заседаниях врачебной комиссии ГБУЗ ИГОДКБ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.02.02 – эпидемиология.

Публикации

Основные результаты исследований изложены в 12 печатных работах, из них 5 в изданиях, рекомендованных ВАК образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных итогов диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключение, выводы, список использованной литературы, включающий 196 источников, из которых 112 работ отечественных и 84 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 53 рисунками и 18 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе отдела эпидемиологии (лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, лаборатория микробиома и микрoэкологии) ФБГНУ НЦ ПЗСРЧ и ГБУЗ ИГОДКБ.

Объектом исследования явились случаи ГГСИ у пациентов областной детской клинической больницы. В исследование включены внебольничные («заносы») и нозокомиальные случаи (инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП)) генерализованных гнойно-септических инфекций у пациентов, поступивших в областной стационар, в том числе из районных и городских медицинских учреждений. К «заносам» относили случаи с наличием инфекционного процесса либо его проявления до 48 часов от момента госпитализации. К ИСМП относили случаи, возникшие в течение не менее 48 часов после поступления в стационар (вне зависимости от перевода в другую медицинскую организацию).

Возбудители ГГСИ были оценены по данным бактериологически идентифицированных изолятов и их антибиотикограмм, а также по данным собранной коллекции из 92 штаммов, выделенных из клинического материала вышеуказанных пациентов и с объектов внешней среды стационара.

Исследования состояли из нескольких этапов:

1. Ретроспективный анализ заболеваемости ГГСИ в ГБУЗ ИГОДКБ за период 2013-2018 гг. с целью выявления инцидентности сепсиса в детском многопрофильном стационаре.
2. Проспективное эпидемиологическое наблюдение за пациентами с сепсисом. Данное исследование включало в себя углубленный клинико-эпидемиологический и клинико-лабораторный анализ случаев ГГСИ у пациентов крупного детского многопрофильного стационара регионального уровня, включая этиологическую характеристику эпидемического процесса, изучение антибиотикочувствительности выделенных изолятов. Проводилось изучение факторов риска развития септических патологических состояний, оценка и анализ результатов лабораторных методов исследования пациентов и объектов внешней среды.
3. Экспериментальные исследования. Проведены исследования эпидемически значимых штаммов, выделенных от пациентов с ГГСИ на способность к биопленкообразованию и чувствительность к дезинфицирующим средствам (ДС).
4. Разработка и внедрение эффективного риск-ориентированного подхода к эпидемиологическому надзору за гнойно-септическими инфекциями в крупном детском многопрофильном стационаре.

При выполнении работы использованы материалы, представленные в таблице 1.
Таблица 1 - Характеристика использованных материалов при выполнении диссертационного исследования

Материалы	Количество
Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за период 2006-2017 гг.	12
Государственные доклады «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Иркутской области» за период 2006-2017 гг.	12
Аналитические обзоры производственной деятельности ГБУЗ ИГОДКБ за период с 2013 по 2018 гг.	6
Журналы учета инфекционной и паразитарной заболеваемости ф.060/у ГБУЗ ИГОДКБ за период 2013 по 2018 гг.	6
Карты стационарного больного с ГГСИ	87
Протоколы патолого-анатомических вскрытий	32
Протоколы оперативных вмешательств	82
Протоколы микробиологических исследований клинического материала	783
Протоколы микробиологических исследований с объектов внешней среды	1080
Протоколы исследований смывов с объектов внешней среды	9563
Протоколы исследований микроорганизмов на чувствительность к антибактериальным препаратам	572
Определение способности микроорганизмов к биопленкообразованию (количество штаммов / количество исследований)	58 / 232
Определение воздействия дезинфицирующих средств на процессы ингибирования и деструкции биопленок (количество штаммов/количество исследований)	33 / 132
Определение чувствительности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам (количество штаммов/количество исследований)	27 / 136

Эпидемиологический метод

В работе использованы описательно-оценочный, аналитический методы исследования, ретроспективный и оперативный анализ, проспективное наблюдение. Для оценки половой, возрастной и этиологической структуры, заболеваемости и смертности от ГГСИ использованы интенсивные и экстенсивные показатели.

Ретроспективный анализ заболеваемости ИСМП проводили по данным, представленным в государственных докладах «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за период 2006-2017 гг., «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Иркутской области» за период 2006-2017 гг. Изучена структура заболеваемости ИСМП по нозологическим формам, профилям лечебно-профилактических организаций. Проведен ретроспективный и оперативный анализ заболеваемости ГГСИ, ИСМП за шестилетний период (с 2013 по 2018 гг.) в ГБУЗ ИГОДКБ.

Микробиологический метод

Изучены бактериологически идентифицированные изоляты из клинического материала пациентов с ГГСИ, находившихся на стационарном лечении. Для полной картины микробного спектра исследованы микроорганизмы, выделенные как из стерильных, так и нестерильных локусов: кровь, ликвор, жидкость брюшной полости, моча, мокрота (включены смывы с трахеобронхиального дерева, плевральная жидкость), раневое содержимое, кроме того, для оценки колонизации верхних дыхательных путей и кишечника исследованы локусы: зев, нос, кишечник. Всего проанализированы 783 пробы клинического материала, из которых выделено

572 микроорганизма. Из исследования исключены пробы при повторном выделении микроорганизма аналогичной таксономической принадлежности в локусе (таблица 2).

Таблица 2 – Виды исследованного клинического материала от пациентов

Виды исследуемого клинического материала	Число выделенных микроорганизмов всего	Число микроорганизмов, включенных в исследование
Кровь	104	84
Мокрота	123	87
Моча	53	44
Раневое содержимое	38	31
Ликвор	7	3
Жидкость брюшной полости	21	17
Мазки со слизистой зева (зев)	152	93
Мазки со слизистой носа (нос)	57	42
Кал (кишечник)	17	17
Всего	572	418

Идентификация микроорганизмов из клинического материала и внешней среды осуществлялась согласно общепринятым методикам. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) проводилась в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»; согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» от 22.05.2015 г. Оценка результатов проводилась согласно МУК 4.2.1890-04; критериям EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Мультирезистентными (MDR – Multi Drug Resistance) считали штаммы, устойчивые к препаратам трех и более классов антимикробных препаратов.

Микробиологический мониторинг внешней среды осуществлялся в соответствии с утвержденной программой производственного контроля в ГБУЗ ИГОДКБ на основании СП 1.1.1058-01 «Организация и проведение производственного контроля за соблюдением санитарных правил и выполнением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий», утвержденных постановлением главного государственного санитарного врача Г.Г. Онищенко 13.01.2001 г. с изменениями и дополнениями (СП 1.1.2193-07), МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях».

Экспериментальные исследования.

Изучали способность эпидемически значимых штаммов микроорганизмов к биопленкообразованию, ингибирование данного процесса и деструкцию сформированных БП путем воздействия на них дезинфицирующих препаратов различных химических соединений. Для этих целей использовали стерильные плоскодонные полистироловые планшеты. Исследуемую суточную культуру микроорганизма суспензировали в мясо-пептонном бульоне, доводили до одной оптической плотности, равной $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл и затем инокулировали в три планшета: планшет №1 (для изучения способности ДС ингибировать образование биопленок), планшет №2 (для выявления способности ДС разрушать зрелую биопленку) и планшет №3 (для установления способности к биопленкообразованию). Исследования проводили в четырех повторностях. Измерение оптической плотности (ОП) растворов проводили с помощью спектрофотометра при длине волны 492 нм. Выражением

биоленкообразования служили значения ОП, которые определялись на микропланшетном фотометре STAT FAX®4300 (Awareness Technology Inc, USA) (O'Toole G.A., 2011; Анганова Е.В. с соавт., 2014). По полученным значениям ОП проводился расчет коэффициента биоленкообразования (КБП): отношение А492опыт/А492контроль (Малафеева Э.В. с соавт., 2014; Christensen G. et al., 1985). Видовой состав изученных микроорганизмов представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Видовой состав штаммов, изученных на способность к биоленкообразованию, ингибирование, деструкцию БП дезинфицирующими препаратами, на чувствительность к ДС

№ п/п	Вид	Количество исследованных штаммов		
		на биоленкообразование	на ингибирование, деструкцию БП ДС	на чувствительность к ДС
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	10	10
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	12	10
3	<i>Acinetobacter baumannii</i>	13	11	7
4	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5		
5	<i>Serratia marcescens</i>	2		
6	<i>Enterobacter cloacae</i>	2		
7	<i>Escherichia coli</i>	2		
8	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2		
9	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2		
	ИТОГО	58	33	27

Определение чувствительности микроорганизмов к ДС проводили согласно Р 4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности», утвержденного главным государственным санитарным врачом Г.Г. Онищенко 01.06.2010 г.; методическим указаниям 3.5.1.3439-17 «Оценка чувствительности к дезинфицирующим средствам микроорганизмов, циркулирующих в медицинских организациях» от 13.03.2017 г.; Федеральным клиническим рекомендациям «Способ определения чувствительности бактерий к дезинфицирующим средствам при мониторинге устойчивости к антимикробным препаратам в медицинских организациях», 2015 г.

Исследовали четыре дезинфицирующих средства с различными действующими веществами активно используемые в изучаемом стационаре:

ДС 1 – Кислородсодержащие (50% перкарбоната натрия, 25% тетраацетилэтиленамина);

ДС 2 – Композиционные: четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), гуанидин, кислородсодержащие, поверхностно-активные вещества (ПАВ) (перекись водорода (20%), комплекс четвертичных аммониевых соединений (2,5%), полигексаметиленбигуанида гидрохлорид (2,5%), а также катионные и неионогенные поверхностно-активные вещества);

ДС 3 – Композиционные: ЧАС, третичный амин, гуанидин, ПАВ (N,N-бис(3-аминопропил) додециламин 1 %, алкилдиметилбензиламмоний хлорид);

ДС 4 – Хлорсодержащие: натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты.

ДС исследовали в режимах, наиболее часто применяемых в изучаемом стационаре (режимы дезинфекции различных объектов (поверхностей в помещениях, оборудование, мебель) при бактериальных, кроме туберкулеза, и вирусных инфекциях) в соответствии с инструкциями по применению ДС.

Тестировали изоляты, выделенные от больных с ГГСИ, после идентификации микроорганизмов и проверки чистоты культуры (таблица 3).

Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка материалов проведена с помощью методов параметрической и непараметрической статистики с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Office Excel 2007 и их графические возможности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Роль и место сепсиса в структуре заболеваемости ИСМП

Среднемноголетний уровень заболеваемости ИСМП в Иркутской области превышает российский показатель в 2,4 раза и составляет $41,94 \pm 2,04$ на 100000 населения (Российская Федерация (РФ) – 17,49). Наибольшая доля ИСМП приходится на учреждения хирургического профиля – 51,0 % (РФ – 32,6). В структуре заболеваемости ИСМП доминирующее значение имеют гнойно-септические инфекции (ГСИ), составившие в изучаемом периоде (2006-2017 гг.) $65,8 \pm 0,4$ %. Однако, если в 2006 г. их удельный вес составлял $68,8 \pm 1,3$ %, то к 2017 г. он снизился до $48,3 \pm 1,7$ %, но ГСИ не потеряли лидирующую позицию. Вместе с тем, регистрация сепсиса в Иркутской области, как и в РФ в целом, находится на низком уровне. Необходимо отметить, что в структуре внутрибольничной заболеваемости доля сепсиса за весь изучаемый период составила лишь 0,3 % (36 случаев), что не отражает истинный уровень инцидентности, и, в свою очередь, может свидетельствовать о гиподиагностике этого патологического состояния.

При анализе заболеваемости ИСМП в ГБУЗ ИГОДКБ установлено, что ее среднемноголетний уровень в течение изучаемого периода (2013-2018 гг.) составляет 2,5 на 1000 пролеченных, с наименьшим показателем в 2017 г. – 2,0, и наибольшим в 2018 г. – 3,1. В структуре заболеваемости детского стационара преобладают внутрибольничные острые кишечные инфекции, составляя в среднем $38,9 \pm 3,8$ %, на долю гнойно-септических осложнений приходится $32,7 \pm 3,7$ % случаев, пневмонии составляют $22,8 \pm 3,3$ %. С 2018 г. в структуре ИСМП стали преобладать пневмонии, что соответствует тенденциям, как изучаемого региона, так и РФ в целом.

Среднемноголетний уровень заболеваемости ГГСИ (включая «заносы» и ИСМП) в детском многопрофильном стационаре регионального уровня составил 1,4 на 1000 пролеченных. Выявленная нашими исследованиями тенденция к ее росту (с 0,9 в 2013 г. до 1,6 на 1000 пролеченных в 2018 г.), обусловлена, главным образом, улучшением регистрации и изменением тактики постановки диагноза «сепсис», усилением эпидемиологического надзора за ГСИ в изучаемом стационаре (рисунок 1). Вместе с тем, при оценке динамики эпидемического процесса, установлено значимое снижение летальности от ГГСИ, с 80,0 % в 2013 г. до 26,7 % в 2018 г. ($p=0,012$). Несомненно, что своевременное установление диагноза «сепсис» и, вследствие этого, незамедлительное назначение соответствующей интенсивной, антибактериальной терапии, увеличивает шансы пациента на благоприятный исход заболевания, а применение соответствующих противозидемических мероприятий позволяет предотвратить распространение инфекции в стационаре и за его пределами.

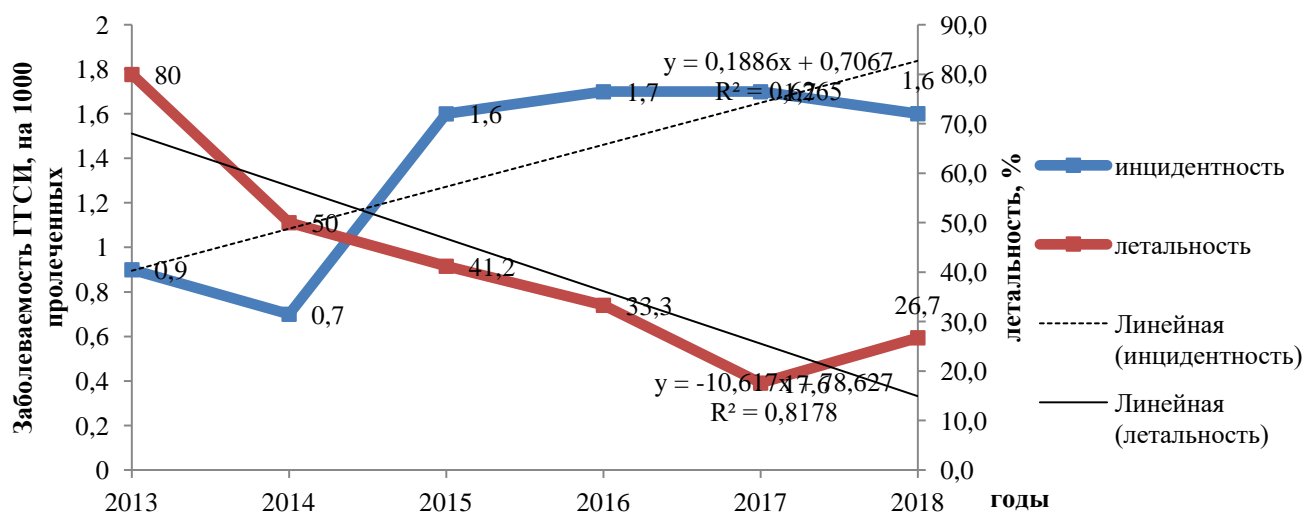


Рисунок 1 - Заболеемость и летальность ГГСИ у пациентов детского многопрофильного стационара за 2013-2018 гг.

Доля нозокомиальных случаев в структуре ГГСИ составила 48,3 %. Соотношение внутрибольничных и заносных случаев сепсиса в изучаемом периоде было неравномерным и составляло в 2013 г. 2,3:1, а к 2018 г. - 1:4, и, на фоне отсутствия роста внутрибольничных ГГСИ ($p=0,944$), заносные случаи значительно выросли (2013 г. – 3, 2018 г. – 12 случаев, $p=0,01$). При этом необходимо отметить, что летальность при нозокомиальных сепсисах была в 2,3 раза выше, чем при внебольничных ГГСИ ($\chi^2=13,000$ $p<0,01$). Выявленная закономерность связана, прежде всего, с этиологическим фактором, что нашло свое отражение в наших исследованиях.

Факторы риска развития сепсиса

С использованием ретроспективного и проспективного методов исследования установлено, что наиболее уязвимыми возрастными группами по развитию септических состояний являются дети до года и от года до трех лет. Показатель инцидентности на 1000 госпитализированных составил 5,73 и 2,69 соответственно, а их общий удельный вес в структуре достиг 59,8 %. Следует также отметить высокодостоверную зависимость развития ГГСИ от возраста ($\chi^2=39,600$, $p<0,01$). Летальность от данной патологии в указанных возрастных группах (52,38 и 38,71 % соответственно), также превышала аналогичные показатели в других возрастных категориях ($\chi^2=19,600$, $p<0,01$).

Эпидемиологический анализ показал, что имеется существенная связь между основной патологией и риском развития генерализованной инфекции ($\chi^2=25,800$, $p<0,01$). В структуре основного заболевания преобладали болезни, сопровождающиеся иммуносупрессией (гемобластозы, новообразования), удельный вес которых суммарно составил 33,3 %. Второе ранговое место заняли заболевания костно-мышечной системы (19,6 %), третье – врожденные anomalies развития (17,2 %). В структуре коморбидности у детей с ГГСИ чаще отмечались органические поражения центральной нервной системы (29,4 %), заболевания органов дыхания (16,5 %), крови (12,9 %).

В изучаемом стационаре сепсис у пациентов с соматической патологией ($54,0\pm 5,34$ %) встречался значительно чаще, чем у пациентов хирургического профиля ($46,0\pm 5,34$ %) ($\chi^2=7,000$, $p<0,01$). ГГСИ у больных онкогематологического профиля составил в структуре педиатрического сепсиса $53,2\pm 7,28$ %. Среди них превалировали ИСМП, составляя $88,0\pm 6,50$ % ($\chi^2=18,000$, $p<0,01$), преимущественно эндогенного характера на фоне иммуносупрессивной терапии. Хирургический сепсис был представлен преимущественно заносными случаями ($n=30$, $\chi^2=20,000$, $p<0,01$) с наибольшим удельным весом инфекции костно-мышечной системы

(острый гематогенный остеомиелит, заболевания мягких тканей), которые в структуре хирургического сепсиса составили 56,7 % ($p < 0,01$).

По уровню внутрибольничной заболеваемости и контаминации внешней среды определены «отделения риска» развития ГГСИ – отделения реанимации и интенсивной терапии и онкологии. Так, на ИТАР пришлось 19,1 % всех ИСМП, на онкологическое отделение – 19,8 %, их доля в других отделениях составляла менее 4,0 %. Большая часть микроорганизмов, изолированных из внешней среды, была выделена в тех же отделениях: ИТАР – $30,0 \pm 2,0$ % и онкологии – $31,3 \pm 1,9$ %, $p < 0,01$.

Выявленные факторы риска развития ГГСИ позволили нам охарактеризовать обобщенный «портрет» заболевшего сепсисом (таблица 4).

Таблица 4 - «Портрет» пациента с сепсисом в детском многопрофильном стационаре

Признак	Параметр	Частота встречаемости, %
Возраст	До года	24,1
	1-3 года	35,6
Пол	Мужской	56,5
Основное заболевание	Гемобласты и новообразования	33,3
	Острый гематогенный остеомиелит, заболевания мягких тканей	19,6
	Врожденные пороки развития	17,2
	Пневмония	16,1
Сопутствующая патология	Органические поражения центральной нервной системы	29,4
	Заболевания органов дыхания	16,5
	Заболевания крови	12,9
Место пребывания	Отделение онкологии	39,6
	ИТАР	34,0

Спектр ведущих патогенов ГГСИ

Анализ результатов микробиологических исследований установил широкий спектр этиологических агентов генерализованных гнойно-септических инфекций у пациентов Иркутского детского многопрофильного стационара, представленный 19 видами микроорганизмов. Ведущую роль ($p < 0,01$) играли грамотрицательные микроорганизмы ($49,8 \pm 2,4$ %). Доля грамположительных микроорганизмов составила $30,1 \pm 2,2$ %; грибов рода *Candida* – $20,1 \pm 1,9$ %.

Доминирующим патогеном ГГСИ был определен *Acinetobacter baumannii* – $19,9 \pm 2,0$ % ($p < 0,01$); к ключевым видам относились также: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* и *Candida albicans* (рисунок 2).

Выделенные микроорганизмы во многих случаях находились в ассоциациях ($40,8 \pm 2,1$ %). В частности, *K.pneumoniae* встречалась в ассоциациях в $70,8 \pm 6,5$ % случаях, *P.aeruginosa* выявляли в сообществах в $65,1 \pm 7,2$ %. Сочетание *A.baumannii* и *Stenotrophomonas maltophilia* с другими бактериальными культурами и грибами характеризовалось незначительным процентом ассоциативности. Энтерококки встречались в ассоциациях в $72,4 \pm 5,1$ % случаев, а стафилококки реже ($54,0 \pm 7,0$ %). Установлено, что у пациентов с сепсисом при наличии в клинически значимых локусах микробных ассоциаций значительно увеличивалась длительность их пребывания в отделении интенсивной терапии и реанимации (ИТАР) по сравнению с пациентами с грампозитивными ($F=3,04$, $p < 0,01$) и грамотрицательными

($F=3,13$, $p<0,01$) микроорганизмами. Вероятно, это может быть связано с образованием микробных сообществ (БП), основное свойство которых заключается в препятствовании воздействию на микроорганизм внешних факторов.

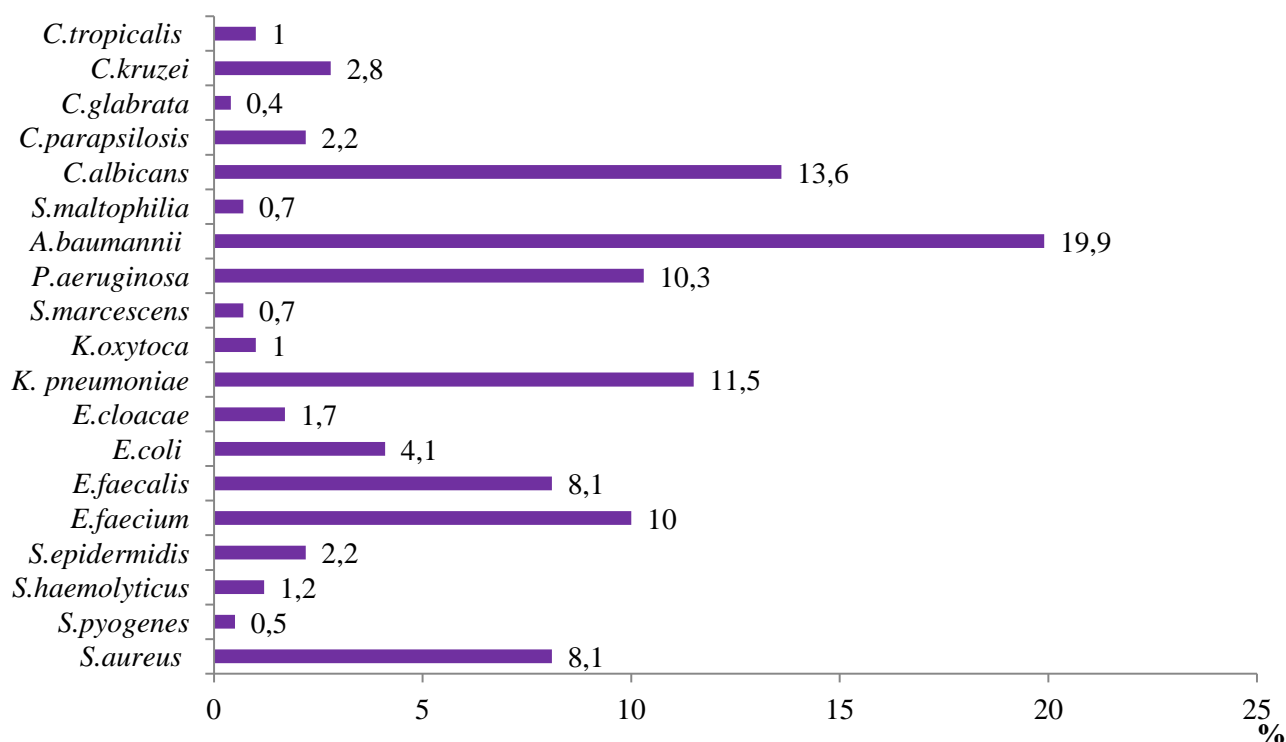


Рисунок 2 - Видовой спектр возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у пациентов ГБУЗ ИГОДКБ за 2013-2018 гг. (доля в %)

Анализ изменения спектра микробиоты ГГСИ в многолетнем аспекте выявил значимое увеличение роли *A.baumannii* (с 16,9 % в 2013 г. до 41,0 % в 2018 г; $p<0,05$) и грибов рода *Candida* (в 4,3 раза; $p<0,05$); а также тенденцию к повышению частоты встречаемости *K.pneumoniae* и уменьшению – *P.aeruginosa*.

Выделение гемокультуры при сепсисе является важным диагностическим критерием, но успех микробиологического исследования крови зависит от множества факторов. При ретроспективном анализе результатов исследования проб крови при ГГСИ у детей микробный агент изолирован в 57 % случаях. Необходимо отметить, что шесть наиболее часто выявляемых патогенов из крови - *A.baumannii*, *Candida*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.faecium*, *S.aureus*, явились приоритетными агентами при исследовании остальных изучаемых клинически значимых локусов и предполагают возможность учета результатов последних в терапии ГГСИ.

Проведенными исследованиями показано, что этиологический фактор оказывает выраженное влияние на исход заболевания ГГСИ ($\chi^2=6,000$, $p<0,05$). В структуре сепсисов, закончившихся летальным исходом, в $57,7\pm 6,5$ % случаев преобладала грамотрицательная флора, преимущественно *P.aeruginosa* и *A.baumannii* ($17,5\pm 5,0$ % и $15,8\pm 4,8$ % соответственно). При летальных исходах удельный вес *S.maltophilia* составил около 10 %; в то время как у пациентов с благоприятным исходом заболевания данный возбудитель не выделен. Сепсисы, обусловленные *Staphylococcus aureus*, значимо чаще заканчивались выздоровлением пациента ($\chi^2=12,000$, $p<0,01$). Аналогичная закономерность выявлена и для *C.albicans* ($\chi^2=5,000$, $p<0,05$).

Существенным направлением в профилактике заболеваемости ГСИ в детском стационаре является динамический контроль за состоянием больничной среды и

своевременным реагированием на изменения динамики эпидемического процесса. Результаты проведенных исследований показали, что в структуре микроорганизмов, изолированных с объектов внешней среды, в отличие от детского организма инфицированного преимущественно грамотрицательной флорой, доминировали ($p < 0,01$) грамположительные кокки ($58,8 \pm 2,0$ %). Доля грамотрицательных микроорганизмов составила $38,8 \pm 1,9$ %. Частота встречаемости грибов (рода *Candida* и прочих) была незначительной ($2,9 \pm 0,6$ %). В результате проведенного мониторинга установлен значимый рост доли *A.baumannii* (с 17,0 до 41,3 %; $p < 0,01$) и *S.epidermidis* (с 0,4 до 17,9 %; $p < 0,05$). За счет увеличения частоты встречаемости *S.epidermidis*, стафилококки достоверно показали рост в составе выделенных микроорганизмов (с 10,0 до 23,0 %; $p < 0,05$). В то же время, частота выделения *Enterobacter spp.* уменьшилась (с 17,0 до 0,0 %; $p < 0,05$). Динамика удельного веса микроорганизмов других видов и групп варьировала ($p > 0,05$) (рисунок 3).

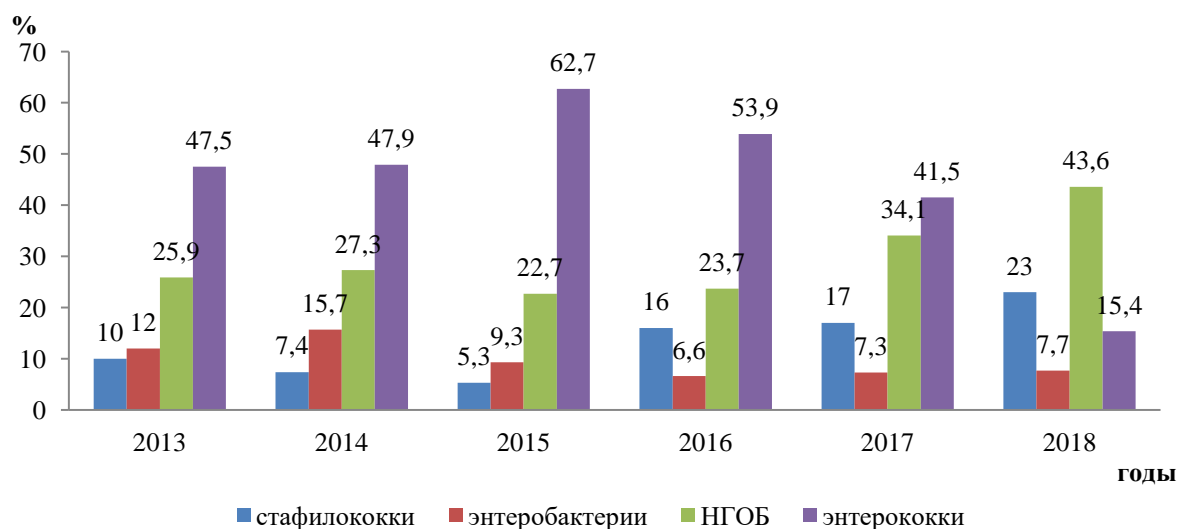


Рисунок 3 - Изменение спектра микроорганизмов, выделенных из внешней среды ГБУЗ ИГОДКБ в 2013-2018 гг. (доля, %)

Проведенный анализ микробной обсемененности объектов внешней среды за изучаемый период обосновал эффективность применяемых в стационаре мер. Показано снижение удельного веса неудовлетворительных проб в стационаре с $10,3 \pm 0,3$ % в 2013 г. до $2,8 \pm 0,2$ % в 2018 г. ($p = 0,01$), в том числе и в «отделениях риска».

Анализ резистентности основных возбудителей ГГСИ к антибактериальным препаратам

В результате мониторинга антибиотикорезистентности выявлены особенности профилей устойчивости к АБП основных патогенов. Установлен высокий уровень резистентности *A.baumannii* к цефепиму ($93,9 \pm 4,1$ %), аминогликозидам III поколения ($54,3 \pm 9,2$ %). Выявлены карбапенем-резистентные штаммы (к имипенему устойчивость составила $91,8 \pm 3,9$ %; меропенему – $87,2 \pm 4,8$ %). MDR обнаружено у $50,0 \pm 6,8$ % *A.baumannii*. Среди *P.aeruginosa* наибольшая устойчивость была отмечена к цефалоспорино III поколения – цефтазидиму ($65,6 \pm 6,5$ %). Карбапенем-устойчивые штаммы составили $57,4 \pm 9,1$ %. Металло-бета-лактамазами обладали 44,4 % изолятов. К фосфомицину были резистентны как *A.baumannii* (более трети изолятов), так и *P.aeruginosa* (пятая часть). Количество мультирезистентных *P.aeruginosa* составило $30,8 \pm 6,4$ %. Значительный уровень антибиотикоустойчивости проявили штаммы *S.maltophilia* (все штаммы обладали MDR), изоляты оказались чувствительными только к ципрофлоксацину. Клебсиеллы проявили высокую устойчивость к цефалоспорино I-

IV поколений (на уровне 82-94 %), аминогликозидам II поколения (более 70 %), в то же время количество штаммов, резистентных к амикацину, составило только 51,6±11,6 %. Самой низкой оказалась устойчивость к ципрофлоксацину (26,3 %). MDR обнаружена у 41,2±8,4 % штаммов *K.pneumoniae*. Продукция β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) отмечалась более, чем у половины изолятов *K.pneumoniae* (62,9±8,1 %). В то же время в течение периода наблюдения имело место снижение удельного веса штаммов, продуцирующих БЛРС ($p<0,01$).

Среди энтерококков наибольший уровень антибиотикорезистентности продемонстрировали *E.faecium*: к цефалоспорином II-IV поколений, аминогликозиду II поколения (гентамицину) и представителю пенициллинов (ампициллину) были устойчивы все протестированные штаммы. MDR наблюдалась у 51,5±8,6 % штаммов, в то же время у другого представителя энтерококков (*E.faecalis*) MDR не обнаружена.

В целом, проведенные исследования показали, что более трети (35,2±2,9 %) возбудителей ГГСИ характеризовались мультирезистентностью, что является одним из факторов риска возникновения и поддержания внутрибольничной заболеваемости. При этом среди грамотрицательной флоры, доминирующей в составе возбудителей ГГСИ, данное свойство встречалось значимо чаще, чем среди грамположительной (43,1±3,9 % и 22,8±4,1 % соответственно).

Сравнительная оценка показателей антибиотикорезистентности ведущих микробных патогенов ГГСИ выявила значимо более высокий уровень резистентности внутрибольничных штаммов *P.aeruginosa* по сравнению с «заносами» ($p<0,05$). У внутрибольничных штаммов *A.baumannii* установлены более высокие показатели устойчивости к меропенему и амикацину ($p<0,05$). К внутрибольничным штаммам относились все карбапенем-устойчивые штаммы *K.pneumoniae* и *P.aeruginosa*, обладающие металло-β-лактамазами. Значимых различий в уровнях устойчивости внутрибольничных штаммов и при «заносах» к другим АБП не выявлено, а изменение показателей носило переменный характер.

Результаты изучения способности микроорганизмов к формированию биопленок и чувствительности к ДС

Необходимо отметить, что качество дезинфекционных мероприятий зависит не только от соблюдения технологии текущих и генеральных уборок, целостности и материалов обрабатываемых поверхностей, правильности использования ДС, но и от чувствительности циркулирующих в стационаре микроорганизмов к применяемым дезинфицирующим препаратам. Проведенные исследования показали, что не все используемые ДС проявляли эффективность в рекомендуемых режимах в отношении циркулирующих бактериальных патогенов. Установлено, что дезинфектанты разных классов оказывали неодинаковое воздействие на тестируемые микроорганизмы. Наиболее эффективными оказались кислородсодержащее ДС 1, к которому были чувствительны большинство протестированных штаммов (96,3 %). Меньшим эффектом обладало ДС 3 (ЧАС+третичный амин+гуанидин), устойчивость к которому выявлена у 37,5 % изолятов.

Проведенные исследования показали, что основная часть ($p<0,01$) протестированных микроорганизмов, выделенных от больных с ГГСИ, характеризовалась умеренной степенью активности биопленкообразования (58,6±6,46%); пятая часть – слабой активностью, а высокая степень биопленкообразования наблюдалась реже – у 15,5±4,7 %. У 7,0 % изолятов способность к формированию биопленок не установлена.

Среди энтеробактерий основная часть ($p<0,05$) штаммов характеризовалась умеренной степенью биопленкообразования; десятая часть – продемонстрировала высокую активность.

Среди НГОБ (неферментирующие грамотрицательные бактерии) умеренная степень образования БП выявлена почти у 60 % штаммов (рисунок 4).

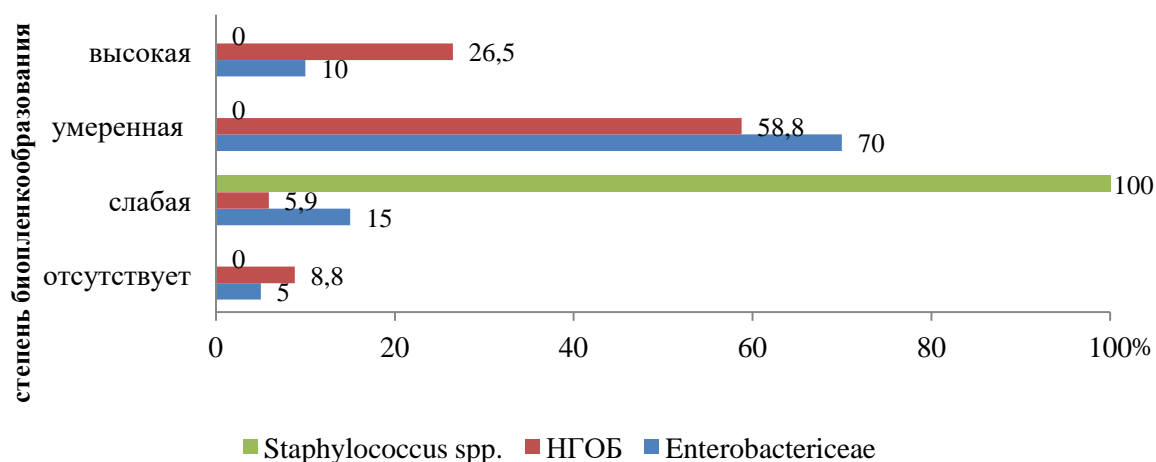


Рисунок 4 - Характеристика бактерий разных таксономических групп по степени активности биопленкообразования (доля в %)

Следует отметить, что НГОБ характеризовались наибольшей частотой встречаемости изолятов с высокой степенью активности биопленкообразования ($26,5 \pm 6,5$ %) за счет *A.baumannii* (высокая активность биопленкообразования выявлена почти у 40 % штаммов) и *S.maltophilia* (у 60,0 % штаммов). Также высокая степень была характерна и для *P.aeruginosa*. Среди бактерий других таксономических групп высокая степень биопленкообразования была выявлена только у штаммов *K.pneumoniae*. У всех исследованных стафилококков установлена слабая биопленкообразующая способность.

Одним из направлений этого раздела работы явилось изучение резистентности возбудителей к процессам ингибирования и деструкции (разрушения) биопленок под действием ДС с разным активным компонентом. При тестировании наиболее часто встречающихся патогенов ГГСИ – *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, установлено, что наиболее устойчивыми к внешнему воздействию были биопленки, образованные *P.aeruginosa* (от 60,0 до 70,0 %) и *K.pneumoniae* (от 50,0 до 66,6 % культур). На примере использованных ДС показано, что они эффективны против планктонных популяций бактерий и мало эффективны в отношении бактерий, существующих в биопленке. Причины этой невосприимчивости могут быть связаны с замедлением метаболизма бактериальных клеток, находящихся в биопленке, и, соответственно, со снижением проникновения ДС через внеклеточную структуру биопленки – матрикс.

Показана зависимость биопленкообразования от определенных концентраций ДС ($\chi^2=32,000$, $p<0,001$ для ДС 2, $\chi^2=163,636$, $p<0,001$ для ДС 3). Данная зависимость подтверждена расчетом коэффициента сопряженности Пирсона (C), который показал среднюю, обратную достоверную связь между концентрацией ДС и способностью к образованию биопленок для ДС 2 (C=0,371) и ДС 3 (C=0,671). Полученные данные свидетельствуют о важности исследуемого аспекта в профилактике ИСМП.

Система оценки и управления рисками

На основании проведенных исследований нами была предложена оптимизация системы профилактических и противоэпидемических мер, направленных на минимизацию риска

инфекционных осложнений, как при случившемся случае ГГСИ (занос или ИСМП), так и с применением риск-ориентированного подхода. Администрирование персональной ответственности, установление четких критериев качества на всех направлениях эпидемиологического обеспечения, позволило обеспечить контроль осуществления профессиональной деятельности персонала на каждом этапе ее выполнения в контексте обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности.

На основании установленных рисков развития инфекционных осложнений в крупном детском многопрофильном стационаре, нами была разработана балльная стратификация внутренних рисков развития ГГСИ у детей (в том числе неблагоприятных исходов) по четырем показателям: возраст, основное заболевание, вид инфицирования и наличие (высев) критических микробных патогенов (таблица 5).

Таблица 5 - Стратификация внутренних рисков развития ГГСИ у детей

Оцениваемый показатель	Критерий	Значение (балл)
1. Возраст	До 3-х лет	3
	4-14 лет	2
	15 и старше	1
2. Основное заболевание	Гемобласты, опухоли, пневмонии, перитониты, иммунодефицитные состояния	3
	Абдоминальная патология, неврологическая патология	2
	Прочие	1
3. Вид инфицирования	– внебольничное (до 48 ч госпитализации), без предшествующих госпитализаций в течение последних 3-х месяцев	1
	– внебольничное при наличии предшествующих госпитализаций за последние 3 мес,	2
	– ранняя нозокомиальная (с 48 ч до 7 суток госпитализации)	3
	– поздняя нозокомиальная (более 7 суток госпитализации)	3
4. Критические патогены	Грам (+) возбудители, чувствительные к основным классам АБП	1
	Грам (+): MRSA, VRE; грам (-) возбудители, чувствительные к основным классам АБП; грибы	2
	Грам (-) возбудители, продуценты БЛРС, поли- и панрезистентные штаммы	3

Каждый балл оцениваемого показателя соответствовал степени частоты встречаемости и эпидемиологической значимости критерия по результатам эпидемиологического наблюдения. Таким образом данные показатели отражают вероятность развития того или иного события (риска). Предложена следующая оценка риска: 4-6 баллов – низкий риск (Н); 7-9 баллов – умеренный риск (У); 10-12 баллов – высокий риск (В).

Данную методику оценки риска предлагается применять в первую очередь на «отделениях риска» с целью принятия своевременных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, для управления рисками.

Предложенная методика в основном оценивает «внутренние» риски. Однако на течение эпидемического процесса оказывают влияние и внешние факторы, которые также необходимо учитывать. Исходя из этого посыла, нами также предложена методика стратификации потенциальных внешних рисков. В перечень оцениваемых показателей были включены: риски, связанные с оборудованием, расходным материалом, с индивидуальными средствами защиты, лекарственными средствами и кадровым потенциалом (таблица 6).

Таблица 6 - Стратификация потенциальных внешних рисков распространения ГГСИ

Оцениваемый показатель	Критерий	Значение (балл)
1. Риски, связанные с оборудованием	Оснащение в соответствии с порядками оказания медицинской помощи	0
	Имеется недостаток во вспомогательном оборудовании	1
	Недостаточное оснащение, выход из строя основного оборудования	2
2. Риски, связанные с расходными материалами («закрытые» системы, катетеры, наклейки для сосудистых катетеров, фильтры и т.д.)	Достаточное количество	0
	Имеются, но требуется экономия материалов	1
	Недостаточное оснащение	2
3. Риски, связанные со средствами индивидуальной защиты, дезинфицирующими средствами, антисептиками	Достаточное количество	0
	Имеются, но требуется экономия материалов	1
	Недостаточное оснащение	2
4. Риски, связанные с лекарственными средствами (антибиотики, иммуноглобулины и т.д.)	Достаточное количество	0
	Имеются, но требуется экономия материалов	1
	Недостаточное оснащение	2
5. Риски, связанные с кадровым потенциалом	Обеспеченность кадрами подразделения: 90-100 %	0
	70-89 %	1
	Менее 70 %	2

Балльная оценка внешнего риска в предложенном варианте выглядит следующим образом: менее 5 баллов – низкий риск (Н); 6-7 баллов – умеренный риск (У); 8-10 баллов – высокий риск (В).

Для каждого из критериев комплексной оценки внутренних и внешних рисков нами предложены соответствующие адресные профилактические и противоэпидемические мероприятия. Применение данной системной процедуры направлено на выявление вероятности осложнения эпидемиологической ситуации, риска развития и исхода ГГСИ у пациентов детского многопрофильного стационара для оптимизации эпидемиологического надзора.

Заключение

Проведенные исследования позволили установить факторы риска, приоритетные патогены в развитии ГГСИ, в том числе ИСМП, определить устойчивость к антимикробным препаратам и способность к биопленкообразованию наиболее актуальных штаммов микроорганизмов в современном периоде. Полученные данные легли в основу оптимизированной системы эпидемиологического надзора в детском многопрофильном стационаре, основанной на стратификации внутренних и внешних рисков, позволяющей своевременно выявлять угрозы осложнения эпидемиологической ситуации и в необходимом объеме своевременно и адресно организовывать профилактические и противоэпидемические мероприятия. Совершенствование отдельных компонентов организации системы эпидемиологической безопасности является актуальным и перспективным направлением обеспечения качества оказания медицинской помощи в педиатрии.

Выводы

1. Современные проявления эпидемического процесса ГГСИ в детском многопрофильном стационаре характеризуются разнонаправленной тенденцией для заносных и внутрибольничных случаев. За изучаемый период с 2013 г. по 2018 г. отмечен рост заносных генерализованных гнойно-воспалительных заболеваний в 4 раза ($p=0,01$) и стабилизация внутрибольничных ($p=0,944$). Соответственно, доля нозокомиальных случаев в структуре ГГСИ снизилась с 70,0 до 20,0 % и в среднем составила 48,3 %.

2. Установлена высокодостоверная зависимость развития ГГСИ от возраста ($\chi^2=39,600$, $p<0,01$). Наиболее уязвимыми возрастными группами явились дети до года и от года до трех лет, показатель заболеваемости составил 5,73 и 2,69 на 1000 пролеченных соответственно, а их суммарный удельный вес в структуре заболеваемости ГГСИ составил 60,0 %.

3. Летальность при сепсисе у детей значительно снизилась с 80,0 % в 2013 г. до 26,7 % в 2018 г. ($p=0,012$) со среднемноголетним значением в 37,7 %. Наиболее высокие показатели летальности выявлены в группах до года и с года до трех лет и составили 52,4 и 38,7 % соответственно, а в более старших возрастных когортах были значительно ниже ($p<0,01$). При нозокомиальных сепсисах летальность оказалась в 2,3 раза выше, чем при внебольничных ($\chi^2=13,000$, $p<0,01$).

4. «Отделениями риска» развития ГГСИ по уровню внутрибольничной заболеваемости и контаминации внешней среды явились отделения реанимации и интенсивной терапии и онкологии. Так, на ИТАР пришлось 19,1 % всех ИСМП и 34,0 % гнойно-септических осложнений, на онкологическое отделение – 19,8 и 39,6 % соответственно, их доля в других отделениях составляла менее 4,0 %. Большая часть микроорганизмов, изолированных из внешней среды, была выделена в тех же отделениях: ИТАР – 30,0±2,0 % и онкологии – 31,3±1,9 %, $p<0,01$.

5. Частота контаминации объектов больничной среды имеет значимое снижение с 10,3±0,3 % в 2013 г. до 2,8±0,2 % в 2018 г. Наибольший удельный вес ($p<0,01$) среди всех изолятов составили энтерококки (47,8±2,0 %) и НГОБ (27,2±1,8 %). Установлен значимый рост доли *A.baumannii* (с 17,0 до 41,3 %; $p<0,01$) и *S.epidermidis* (с 0,4 до 17,9 %; $p<0,05$). За счет увеличения частоты встречаемости *S.epidermidis*, стафилококки достоверно показали рост в составе выделенных микроорганизмов (с 10,0 до 23,0 %; $p<0,05$). В то же время, частота выделения *Enterobacter spp.* уменьшилась (с 17,0 до 0,0 %; $p<0,05$).

6. Ведущими патогенами при септических процессах у детей являются *A.baumannii* (19,9±2,0 %), *C.albicans* (13,6±1,6 %), *K.pneumoniae* (11,5±1,5 %), *P.aeruginosa* (10,3±1,4 %) и *E.faecium* (10,0±1,4 %). В общей структуре микробиот наибольший удельный вес составляют грамотрицательные микроорганизмы (49,8±2,4 %). Доля грампозитивной микрофлоры составила 30,1±2,2 %. Вместе с тем, в многолетнем аспекте, выявлено значимое возрастание роли грибов в 4,3 раза ($p<0,05$).

7. Более трети (35,2±2,9 %) микроорганизмов, выделенных от пациентов с ГГСИ, характеризуются мультирезистентностью. При этом среди грамотрицательной микробиоты, доминирующей в структуре патогенов, данное свойство встречалось значимо чаще, чем среди грамположительной (43,1±3,9 % и 22,8±4,1 % соответственно). Сравнительная оценка показателей антибиотикоустойчивости у ведущих микробных агентов ГГСИ выявила значимо более высокий уровень резистентности внутрибольничных штаммов *P.aeruginosa* по сравнению с внебольничными ($p<0,05$). У внутрибольничных штаммов *A.baumannii* установлены более

высокие показатели устойчивости к меропенему и амикацину ($p < 0,05$). Карбапенем-устойчивые *K.pneumoniae* и *P.aeruginosa*, обладающие металло-бета-лактамазами обнаружены только среди внутрибольничных штаммов.

8. Подавляющая часть выделенных от пациентов с ГГСИ клинических изолятов ($93,3 \pm 3,3$ %) обладали способностью формировать БП, из них у $58,6 \pm 6,4$ % микроорганизмов обнаружена умеренная степень биопленкообразования. Наиболее устойчивыми к воздействию внешних факторов определены биопленки, образованные *P.aeruginosa* и *K.pneumoniae*. Исследования процессов ингибирования и деструкции биопленок под действием дезинфектантов, проведенные на примере кислородсодержащих и многокомпозиционных препаратов показали, что указанные ДС эффективны в отношении планктонных популяций бактерий и малоэффективны в отношении бактерий, существующих в БП.

9. Разработана и апробирована система оценки рисков для выявления вероятности осложнения эпидемиологической ситуации, развития ГГСИ, позволяющая использовать управленческие решения для минимизации осложнений и развития неблагоприятных исходов. Риск-ориентированный подход позволил провести комплексную оценку и ранжировать категории риска развития ГГСИ в детском многопрофильном стационаре и разработать систему управления ими, основанную на дифференцированном подходе к проведению комплекса противоэпидемических (профилактических) мероприятий.

Практические рекомендации

В результате проведенных нами исследований предложена оптимизация системы профилактических и противоэпидемических мер, направленных на минимизацию риска инфекционных осложнений. Использование стратифицированных показателей оценки рисков вероятности осложнения эпидемиологической ситуации, развития ГГСИ у детей позволяет в необходимом объеме применить мероприятия, направленные на управление данными рисками, минимизацию возможных эпидемиологических осложнений и развития неблагоприятных исходов.

Изучение динамики профиля антибиотикоустойчивости штаммов, выделенных в отделениях «риска», позволяет вносить соответствующие коррективы в протоколы антибактериальной терапии пациентов педиатрического профиля.

Изучение биологических свойств эпидемически значимых микроорганизмов, выделенных от пациентов с ГГСИ – способность к биопленкообразованию и устойчивость к дезинфицирующим препаратам, позволяет качественно оптимизировать алгоритмы проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий в рамках эпидемиологического надзора за ИСМП.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Изучение эпидемиологических характеристик генерализованных гнойно-септических инфекций в различных типах стационаров, а также на уровне субъекта и РФ, является перспективным направлением с целью достоверной оценки распространенности данной патологии и разработки соответствующих мер профилактики и лечения.

Принятие четких клинико-диагностических и эпидемиологических критериев диагностики сепсиса (стандартного определения случая), принимаемого единообразно специалистами различных областей медицинской науки, в первую очередь реаниматологами, хирургами, терапевтами, педиатрами, эпидемиологами, микробиологами, имеет важное значение для своевременной диагностики, лечения и профилактики, что соответственно будет содействовать увеличению вероятности выживания пациентов с данной патологией.

Научный интерес и существенное практическое значение имеет изучение способности и степени биопленкообразования штаммов, изолированных от детей с тяжелыми гнойно-воспалительными заболеваниями и способов воздействия на биофильмы (ингибирование и деструкция). Результаты данных исследований могут служить основой дальнейшей оптимизации системы эпидемиологического надзора в детских стационарах.

Разработка алгоритмов оценки риска отдельных компонентов организации системы эпидемиологической безопасности, является перспективным направлением обеспечения качества медицинской деятельности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Носкова О.А. К вопросу эпидемиологии сепсиса у детей / О.А. Носкова, Н.Ю. Руденко, Л.В. Брегель, Е.Д. Агапова, Г.В. Гвак // Материалы XIV Всероссийского Байкальского конгресса «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии». - Иркутск, 29 июня-1 июля 2017 г. - С.32-33.

2. Носкова О.А. Клинико-эпидемиологическое значение бактериемий у детей с генерализованными гнойно-септическими инфекциями / О.А. Носкова, Н.А. Князева, Е.Д. Агапова, Г.В. Гвак // Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения». - Москва, 16-17 ноября 2017 г. - С.374.

3. Носкова О.А. Сепсис: вопросы терминологии, классификации и эпидемиологии / О.А. Носкова, Е.В. Анганова, Г.В. Гвак, Е.Д. Савилов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2018. - №17 (3). - С.80-84.

4. Носкова О.А. Эпидемиологические аспекты сепсиса (обзор) / О.А. Носкова, Е.В. Анганова, Г.В. Гвак, Е.Д. Савилов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. - №5. - С.121-126.

5. Носкова О.А. Эпидемиологические особенности сепсиса у детей / О.А. Носкова // Медиаль. - 2018. - №1(21). - С.40-41. - Материалы ежегодной всероссийской научно-практической конференции с международным участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике: ИСМП, инфекции, паразитозы» 12-14 апреля 2018 г.

6. Носкова О.А. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Иркутской области / О.А. Носкова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2018. - №35. - С.80-84.

7. Носкова О.А. Анализ многолетней динамики заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи в Иркутской области / О.А. Носкова, Н.Е. Поталицина, Е.Д. Савилов // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. - №3. - С.122-126.

8. Савилов Е.Д. Бактериальные биопленки при гнойно-септических инфекциях / Е.Д. Савилов, Е.В. Анганова, О.А. Носкова, А.В. Духанина // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. - №5. - С.38-42.

9. Носкова О.А. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в детском многопрофильном стационаре / О.А. Носкова, Е.Д. Агапова, Е.А. Батурина, Г.В. Гвак // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. - №5. - С.122-126.

10. Носкова О.А. Видовая структура и антибиотикочувствительность возбудителей гнойно-септических инфекций в детском стационаре / О.А. Носкова // Материалы Конгресса с

международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2019)». - Москва, 2019. - С.51.

11. Савилов Е.Д. Способность к биопленкообразованию у возбудителей инфекций, выделенных от больных крупного многопрофильного детского стационара / Е.Д. Савилов, Ю.А. Маркова, У.М. Немченко, О.А. Носкова, Н.Н. Чемезова, Е.А. Кунгурцева, А.В. Духанина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. - №1. - С.32-35.

12. Немченко У.М. Моделирование бактериальных биопленок и оценка чувствительности возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к дезинфицирующему средству «Секусепт актив» / У.М. Немченко, Е.А. Кунгурцева, Е.В. Григорова, Н.Л. Белькова, Ю.А. Маркова, О.А. Носкова, Н.Н. Чемезова, Е.Д. Савилов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2020. - №10 (65). – С. 652-658.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	антибактериальные препараты
БП	биопленки
БЛРС	бета-лактамазы расширенного спектра
ГСИ	гнойно-септические инфекции
ГГСИ	генерализованные гнойно-септические инфекции
ДС	дезинфицирующее средство
ИСМП	инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
ИТАР	отделение интенсивной терапии и реанимации
НГОБ	неферментирующие грамотрицательные бактерии
ОП	оптическая плотность
MDR	Multi Drug Resistance – множественная лекарственная устойчивость