

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ  
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

Носкова Ольга Александровна

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

14.02.02 – эпидемиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор,  
Савилов Евгений Дмитриевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор  
Гвак Геннадий Владимирович

Иркутск – 2020

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	4
<b>ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ</b>	
ЭПИДЕМИОЛОГИИ СЕПСИСА (обзор литературы) .....	13
1.1 Терминология, классификация, современные подходы к диагностике сепсиса .....	13
1.2 Эпидемиологические характеристики септических состояний...	20
1.3 Этиология генерализованных гнойно-септических инфекций. Роль биопленок в инфекционной патологии .....	27
1.4 Современные подходы к обеспечению эпидемиологической безопасности медицинской деятельности .....	33
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>37</b>
2.1 Дизайн и материалы исследования .....	37
2.2 Методы исследования .....	40
2.3 Методы статистической обработки материала .....	46
<b>ГЛАВА 3 ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ</b> <b>ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ ....</b>	<b>47</b>
3.1 Эпидемиологические проявления инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи на территории Иркутской области	47
3.2 Роль и место сепсиса в структуре заболеваемости инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детском многопрофильном стационаре .....	54
3.3 Факторы риска развития сепсиса в детском многопрофильном стационаре .....	58
<b>ГЛАВА 4 ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕПСИСА .....</b>	<b>64</b>
4.1 Видовой состав микроорганизмов, выделенных от пациентов с генерализованными гнойно-септическими инфекциями .....	64
4.2 Анализ резистентности основных патогенов к антибактериальным препаратам .....	75

ГЛАВА 5. СПОСОБНОСТЬ К БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЮ У МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ .....	89
5.1 Результаты изучения способности микроорганизмов к формированию биопленок .....	89
5.2 Воздействие дезинфицирующих средств на процессы ингибирования и деструкции биопленок .....	94
ГЛАВА 6 МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ, УРОВЕНЬ КОНТАМИНАЦИИ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИМ СРЕДСТВАМ .....	98
ГЛАВА 7 СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ.....	112
7.1 Организация системы эпидемиологической безопасности .....	113
7.2 Оптимизация эпидемиологического мониторинга за гнойно- септическими инфекциями .....	119
7.3 Управление рисками .....	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	132
ВЫВОДЫ .....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	144
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	148

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 заметен 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., 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. В настоящее время специалистами авторитетных международных ассоциаций и сообществ, изучающих вопросы сепсиса, сформированы современные представления о данной патологии, однако, предложенные критерии диагностики и основные принципы лечения, терминология, требуют дальнейшего комплексного и всестороннего научного изучения.

Следует отметить, что к настоящему времени эпидемиология генерализованных гнойно-септических заболеваний в педиатрии изучена недостаточно. Эпидемиологические характеристики заболеваемости и смертности различаются у детей и взрослых, что во многом обусловлено возрастными

анатомо-физиологическими особенностями детского организма, его компенсаторными возможностями, сопутствующей патологией, а также стратегией терапевтических мероприятий [Angus D.C., 2001; Watson R.S. et al., 2003].

Установление основного источника генерализованной гнойно-септической инфекции (ГГСИ) на начальных стадиях инфекционного процесса и микробного агента его вызвавшего, предопределяет своевременность назначения адекватных и эффективных лечебных схем, что в свою очередь существенно повышает вероятность благополучного исхода заболевания. Для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо применение антибактериальной терапии, направленной на известного возбудителя. Этиологическим фактором при сепсисе могут выступать различные микроорганизмы. Особое клиническое значение в этиологии сепсиса имеют бактерии с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам. Серьезную угрозу представляют мультирезистентные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* На современном этапе в развитии тяжелых инфекций возрастает роль грибов. Однако, спектр основных 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]. Инфекции, вызванные устойчивыми к противомикробным препаратам микроорганизмами, часто нивелируют эффективность лечения, также результаты высокотехнологичных и жизненно важных вмешательств [«Стратегия предупреждения ...», 2017 г.].

Исследования в области инфекционной патологии 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]. Микробные биопленки колонизируют как ткани организма хозяина, так и различные

медицинские устройства абиотической природы, внедряемые в организм человека (девайсы): катетеры, импланты, шунты, сердечные клапаны и т.д. Способность к биопленкообразованию выявлена у многих видов микроорганизмов и рассматривается как один из факторов патогенности, реализуемый в результате воздействия различных агрессивных внешних агентов, факторов иммунной системы организма-хозяина. Следует отметить, что на современном этапе роль биопленкообразующих бактерий доказана и в формировании госпитальных штаммов в стационарах различного профиля [Günther F. et al., 2017]. Таким образом, значимость проблемы, малоизученность эпидемиологии сепсиса у детей, определило выбор наших исследований в многопрофильном детском стационаре регионального уровня, которые позволят расширить наши знания об эпидемическом процессе ГГСИ, а также совершенствовать направления по их профилактике.

### **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 исследования**

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 септических состояний в крупном детском многопрофильном стационаре. Установлены ведущие микробные патогены генерализованных гнойно-септических инфекций, динамика антибиотикоустойчивости возбудителей. Получены новые знания о способности

основных патогенов ГГСИ к биопленкообразованию, а также о процессах ингибирования и деструкции 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, группы и факторы риска их возникновения. Установлены ведущие патогены ГГСИ, а также динамика антибиотикоустойчивости наиболее актуальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus spp.*, позволяющие вносить коррективы в терапию сепсиса. Полученные знания о способности и степени биопленкообразования у бактерий, выделенных от пациентов с сепсисом, определили направление по оптимизации антибактериальной терапии и совершенствованию дезинфекционных мероприятий.

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.

Полученные профили антибиотикоустойчивости основных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний могут быть использованы для разработки протоколов эмпирической антимикробной терапии в подразделениях детского стационара. Охарактеризована рабочая коллекция штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов с сепсисом для изучения процессов

био пленкообразования и формирования устойчивости к дезинфицирующим средствам.

Материалы исследования применяются для оптимизации эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в ГБУЗ Иркутская государственная областная детская клиническая больница (ГБУЗ ИГОДКБ); для подготовки студентов ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет и слушателей кафедры эпидемиологии и микробиологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена на базе отдела эпидемиологии (лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, лаборатория микробиома и микроэкологии) ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ) и ГБУЗ Иркутская государственная областная детская клиническая больница.

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 ГСИ 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 ГГСИ 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. Доля участия автора в сборе материала составляет не менее 90 %.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования используются:

- в учебном процессе для слушателей кафедры эпидемиологии и микробиологии Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
- филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования;
- в учебном процессе для студентов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Иркутский государственный медицинский университет;
- в практической деятельности ГБУЗ ИГОДКБ.

### **Апробация работы**

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.) (доклад); II областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии» (Иркутск, 2018 г.) (доклад); городской конференции «Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (Иркутск, 2019 г.) (доклад); XVI Всероссийском байкальском конгрессе «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Иркутск, 2019 г.) (доклад); Конгресс с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2019)» (Москва, 2019 г.) (доклад).

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.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ СЕПСИСА (обзор литературы)

## 1.1 Терминология, классификация, современные подходы к диагностике сепсиса

Сепсис представляет собой сложную и недостаточно изученную проблему здравоохранения. Многовариантность терминологических понятий септических состояний, сложившихся вследствие неоднозначного трактования тех или иных патологических процессов, определяет сложность выработки критериев диагностики, что соответственно, отражается на выживаемости пациентов [17,50,99]. Важной задачей является раннее диагностирование сепсиса, когда патологические явления еще потенциально обратимы [101]. Исследование и научное обоснование мероприятий, направленных на совершенствование подходов к лечению и профилактике сепсиса, носит комплексный характер. Поэтому, решение данной проблемы возможно только путем взаимодействия врачей различных специальностей, в первую очередь анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, хирургов, эпидемиологов, микробиологов.

Для лучшего понимания проблемы следует обратиться к истории вопроса. Термин «сепсис» (sepsis [лат.] – гнилокровие) впервые был упомянут еще в IV веке до н.э. В трудах Гиппократ, Ибн Сины, Галена это состояние характеризовалось нарушением соотношений между жидкостями, составляющими организм человека – кровью, слизью и желчью. В последующем, при изучении данных процессов, стали меняться представления о природе сепсиса. Еще не предполагая о существовании микробов, Н.И. Пирогов высказал, что заражение ран вызывается «миазмами»: «...миазма, не есть подобно яду, пассивный агрегат химически действующих частиц, она есть органическое, способное развиваться и возобновляться». Уже в XIX веке, благодаря открытиям Л. Пастера, Р. Коха и других ученых, сепсис получил научное обоснование. В

2014 г. Г. Шотмюллером была выдвинута «микробная теория» развития сепсиса. Ученый считал: «О сепсисе можно говорить в том случае, когда в организме существует очаг инфекции, из которого постоянно или периодически поступают в кровь бактерии, вследствие чего и возникают как субъективные, так и объективные симптомы заболевания» [100,177]. Исходя из этого, довольно долгое время сепсис представляли только микробиологической проблемой.

Переход к современному пониманию и развитию теории сепсиса был связан с признанием роли макроорганизма в возникновении болезни. Еще И.И. Мечников указывал на противодействие организма человека микробам. По мере накопления знаний о взаимодействии микро- и макроорганизма пришло понимание определяющего значения реактивности организма в развитии септических состояний. В 1928 г. И.В. Давыдовским была предложена микробиологическая теория сепсиса. Он определенно говорил, что любые микробы могут вызвать септический процесс, в патогенезе которого лежит выброс различных медиаторов воспаления и «причины инфекции надо искать в физиологии организма, а не в физиологии микроба» [41]. В пользу данной теории говорили результаты исследования иммунологического состояния организма больных, у которых развивался сепсис – риск его развития был выше у больных с менее совершенной системой микробиологической защиты. В то же время, А.Ф. Билибин в своих исследованиях показал значимость условно-патогенной микрофлоры в развитии сепсиса на фоне снижения резистентности макроорганизма [14,97]. В последующем, М.И. Кузин в своих работах предположил возможность развития сепсиса и без первичного очага инфекции, за счет «транслокации кишечных бактерий и токсинов в кровь». Данный механизм возможен при таких патологических состояниях, как острая кишечная непроходимость, перитонит, состояниях, когда нарушается барьерная функция слизистой оболочки стенки кишечника вследствие ее ишемии [107].

Профессор П.С. Гуревич на симпозиуме в г. Телави, ГССР (1984) выразил суждение о самостоятельности заболевания сепсиса. По его мнению, сепсис – это синдром инфекционного заболевания, но, это такой же синдром, как и инфаркт

миокарда, который в силу большого клинического значения учитывается как самостоятельное заболевание, поэтому «так следует поступать и с сепсисом» [17]. Проф. В.Г. Бочоришвили своей монографией «Сепсисология с основами инфекционной патологии», изданной в 1988 г., привлек внимание врачей различных специальностей к этой актуальной проблеме. Из отечественных ученых весомый вклад в развитие сепсисологии внесли А.П. Колесов, М.И. Лыткин, В.Ф. Войно-Ясенецкий, А.Л. Костюченко, В.Д. Беляков, давшие основные положения о хирургической инфекции, полиэтиологичности генерализованного инфекционного процесса, требующего комплексного подхода различными специалистами к его диагностике и лечению [13,26,58,64].

Основные определения синдрома системной воспалительной реакции, инфекции, сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока были приняты в 1991 г. на согласительной конференции Американской ассоциации пульмонологов и Общества специалистов критической медицины «Consensus Conference of American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine» — ACCP/SCCM (Чикаго), и, несмотря на определенную критику отдельных исследователей, они явились основой для большинства национальных и международных клинических рекомендаций [121,175]. На основании принятых положений были предложены следующие определения и классификация.

Сепсис - это «синдром системной воспалительной реакции» в ответ на инфекцию различной природы;

Тяжелый сепсис определялся сочетанием сепсиса с органной дисфункцией (хотя бы одной функциональной системы), нарушением тканевой перфузии, гипотензией;

Септический шок – это сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, которая не устраняется при адекватной инфузионной терапии [12,32,180].

Главными преимуществами данной классификации были простота определений и возможность быстрой диагностики септических состояний [9].

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для сопоставимости вышеуказанных материалов включены следующие диагнозы: R57.2 – септический шок, R65 (0-5) – синдром системной воспалительной реакции. Широкое применение в клинической практике кодирования диагнозов R57.2 и R65 важно для достоверности учета и оценки распространенности сепсиса, в том числе и в масштабах страны [51,95]. Однако, этиологический принцип классификации, заложенный в МКБ-10 (A40 – стрептококковая септицемия, A41.0 – септицемия, вызванная *S.aureus*, B37.7 – кандидозная септицемия и т.д.), имеет ограниченное применение вследствие недостаточной микробиологической расшифровки септических состояний [85,99, 157,161].

По мере накопления знаний об этой проблеме, многие авторы пытались предложить другие модификации терминов сепсиса, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), особенно применимые к педиатрической практике, с учетом возрастных и физиологических особенностей детского организма [57,145,174]. Однако, единообразия их применения не нашло места в практической медицине. Вместе с тем, только в 2001 г. на международной конференции SCCM (Society of Critical Care Medicine), ESICM (European Society of Intensive Care Medicine), ACCP (American College of Chest Physicians), ATS (American Thoracic Society), SIS (Surgical Infection Society) предложены дополнительные критерии ССВО, сепсиса (гемодинамические критерии, критерии органной дисфункции), септического шока. Кроме того, была обозначена важность учета возрастных особенностей пациентов, а также симптомов, присущих педиатрическому сепсису. Для определения органной дисфункции было рекомендовано применение специальной шкалы – SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) [9,155].

В 2005 г. на международной согласительной конференции педиатров по сепсису («International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics») введены основные дефиниции септических состояний у детей и рекомендованы критерии диагностики с учетом их возрастных особенностей [106,137].

В России в 2004 г. на Калужской согласительной конференции РАСХИ впервые обсуждены и проанализированы вопросы хирургического сепсиса, систематизирован накопленный опыт отечественных и зарубежных исследователей, даны протоколы по диагностике и лечению сепсиса [99]. Огромный вклад в изучение проблемы сепсиса вносят российские эксперты: Б.Р. Гельфанд, Ю.С. Полушин, В.А. Руднов, А.В. Дехнич, В.В. Кулабухов и другие [29,76,83,84,86,117].

В 2010 году был создан Глобальный Альянс по Сепсису (Global Sepsis Alliance (GSA)), целью которого стала координация сил мирового сообщества в борьбе с этим патологическим состоянием.

Рабочей группой, состоящей из специалистов в области хирургии, инфекционных болезней, пульмонологов, созданной Европейским обществом медицины критических состояний и Общества медицины критических состояний, в период 2014-2016 гг. проведена значительная работа в сфере эпидемиологии, клиники, диагностики сепсиса. В поиске идеальных критериев, которые должны были отражать и инфекционное начало, и ответ макроорганизма, и органную дисфункцию, рабочая группа стремилась объединить биологические, клинические и эпидемиологические данные, привести их к единообразию и возможности применения (оценки) в медицинских организациях различного уровня [180]. Учитывая, что в разных возрастных группах нельзя однозначно интерпретировать показатели частоты дыхания, сердечных сокращений, гипо- и гипертермии, а также другие показатели, в основные определения были внесены изменения и дополнения [131,169,172].

Результаты этой работы изложены на 3-м международном консенсусе по сепсису и септическому шоку (2016 г.), где также представлены критерии быстрой диагностики сепсиса – quick SOFA, унифицированные для применения на догоспитальном этапе и в приемном отделении без осуществления лабораторных тестов. Одними из ключевых концепций сепсиса приняты следующие:

– сепсис представляет синдром, развитие которого зависит от влияния различных патогенных факторов и «модели» пациента.

– на клинический и биологический фенотип сепсиса существенно оказывает влияние наличие сопутствующих заболеваний, хирургические вмешательства, лечебные мероприятия, а также возраст, пол, генетические факторы, окружающая среда.

– сепсис - это жизнеугрожающая дисфункция, возникшая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию, в отличие от простой инфекции, сопровождающейся только провоспалительным ответом.

– септический шок, по мнению специалистов, представляет собой разновидность сепсиса с выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями [101,144,152,180].

Данные определения наиболее близко подходят к современному представлению патофизиологии септических состояний.

М.А. Бабаев с соавторами считают, что ориентирование сепсиса только лишь как на органную дисфункцию, может повлиять на своевременность диагностики и начало адекватной терапии, что в конечном итоге скажется и на выживаемости пациентов. Данные критерии наиболее приближены к клинической картине заболевания, определяющей подходы к лечению каждого конкретного больного [9,181,182].

Считаем необходимым рассмотреть и другие классификации сепсиса, которые учитывались в представленной работе.

В зависимости от клинического течения инфекционного процесса различают: молниеносный или острейший сепсис (до трех суток), острый (до 14 суток), подострый (2-12 недель), хронический (затяжной, рецидивирующий) и сепсис длительностью более трех месяцев (Беянин В.Л., Рыбакова М.Г., 2004).

В практической деятельности врача нередко используется классификация по характеру входных ворот: раневой, одонтогенный, ожоговый, послеродовой, урологический, абдоминальный, сепсис новорожденных и т.д. [1]. В какой-то мере по первичному очагу представляется возможным предполагать спектр

вероятных возбудителей, основываясь на преимущественном обитании условно-патогенной флоры в конкретном локусе.

Принимая во внимание этиологический фактор целесообразно в современных условиях выделять бактериальный и грибковый, грамотрицательный и грамположительный сепсис.

Важное значение имеет классификация по месту заражения: внебольничный и нозокомиальный (связанный с оказанием медицинской помощи) сепсис. По убеждению большинства исследователей, именно госпитальный сепсис является «истинным сепсисом», представляющим особый интерес для эпидемиологов, анестезиологов-реаниматологов и врачей других специальностей. Данное разделение имеет крайне важное клинико-эпидемиологическое значение, определяющее тактику выбора антибактериальной терапии вначале септического процесса и прогноза исхода заболевания.

В последнее время активно высказывается мнение о нецелесообразности выделения «септицемии» и «септикопиемии» в отдельные клинические формы сепсиса, многие авторы сходятся во мнении, что скорее это фазы одного патологического процесса, закономерно сменяющие друг друга [54,155].

Таким образом, понимая как эволюционировали взгляды на терминологию сепсиса, начиная с античного до периода современности – от «сепии» до «системного воспалительного ответа» и «жизнеугрожающей органной дисфункции», необходимо отметить, что на каждом этапе ученые и практики очень сложно и разносторонне пытались подойти к пониманию сути такой многофакторной проблемы. И, с точки зрения познания сепсиса, пришли к пониманию процесса – от локального воспаления к системному с развитием органной дисфункции.

По современным представлениям сепсис не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой клинико-патогенетический синдром гетерогенный по этиологии и локализации инфекционного очага, и гомогенный по основным этапам развития патогенеза.

Таким образом, не смотря на достигнутые важные междисциплинарные взаимодействия, касающиеся ключевых критериев диагностики, оценки тяжести и лечения септического процесса, вопрос классификации и терминологии сепсиса до сих пор является дискуссионным. Пристальное внимание к данной проблеме мирового сообщества диктует необходимость дальнейшего детального изучения этого вопроса и выработки адекватных стратегических направлений.

## **1.2 Эпидемиологические характеристики септических состояний**

Изучение эпидемиологических закономерностей возникновения, течения и исходов сепсиса является важным вопросом здравоохранения. Установление эпидемиологических рисков, оценка факторов и условий, приводящих к генерализации инфекционного процесса, диктует необходимость разработки эффективных организационных, планировочных и финансовых решений. В современный период развития медицинских наук глобальными причинами проблемы септических состояний являются увеличение объема и спектра инвазивных методов диагностики и лечения, появление поли- и панрезистентных штаммов микроорганизмов, отсутствие новых классов антибактериальных препаратов.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире ежегодно выявляется до 250 случаев сепсиса на 100000 населения, составляя около 20-30 миллионов случаев, из них более шести миллионов регистрируются среди новорожденных и детей раннего возраста [167]. Анализ распространенности сепсиса в мире, проведенный по опубликованным научным материалам и доступной статистической отчетности, формирует представление об эпидемиологии сепсиса лишь по отдельным странам [87]. Однако, учитывая даже неполные сведения, необходимо отметить, что в последние десятилетия регистрируется устойчивый рост генерализованных гнойно-септических инфекций в индустриально развитых странах. Исследования, проведенные в конце прошлого столетия американскими специалистами, показали, что частота

сепсиса в США в 2000 г. достигла 240,4 на 100000 населения, в то время как в 1979 г. этот показатель составлял 82,7. За восьмилетний период с 1996 г. в Англии, Северной Ирландии и Уэльсе заболеваемость ГГСИ среди взрослого населения возросла с 43 до 66, а смертность с 23 до 30 на 100000 населения. В европейских странах частота данной патологии существенно различается – от 79 в Словакии до 295 на 100000 населения в Нидерландах. Исследования, проведенные немецкими учеными на 75 отделениях интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации (ИТАР) в Германии в 2013 г. показали, что тяжелый сепсис и септический шок диагностировался у 12,6 % пациентов. Госпитальный сепсис выявлен в 57,2 % случаев, а летальность от него составила 40,4 % [114,141,157, 158,166].

По данным зарубежных авторов доля тяжелого сепсиса в структуре патологии может составлять до 43 %, с частым развитием септического шока. Летальность при тяжелом сепсисе отмечается в 19-55 %, а при развитии септического шока и ДВС-синдрома возрастает до 50-80 %, несмотря на то, что на современном этапе достигнуты значительные успехи в лечении данной патологии [39,99,132,135,176].

Мультицентровые исследования, проведенные Silva E. et al. в 2012 г. на более чем семи тысячах больных сепсисом в 24 странах, получавших лечение в ИТАР, показали значительные различия госпитальной летальности: от 30,6 % в Новой Зеландии до 80,4 % в Алжире [63,179].

В России распространенность сепсиса изучена недостаточно и представлена отдельными исследованиями его частоты в отдельных субъектах, стационарах, ИТАР. Обобщенных данных, дающих полное представление проблемы сепсиса в нашей стране, в настоящее время нет. Это связано, в первую очередь, с отсутствием единообразного применения терминов и определений септических состояний и подхода к критериям их диагностики, а также с нежеланием в медицинских организациях официально регистрировать внутрибольничный сепсис во избежание внеплановых мероприятий по эпидемиологическому надзору [95].

По данным отечественных авторов в стране в среднем у 10-15 % госпитализированных пациентов отмечается присоединение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в связи с чем, продолжительность пребывания пациента в стационаре увеличивается на 7-10 %, а риск летального исхода возрастает в 5-7 раз [8]. Вместе с тем риски, возникающие во время и в процессе оказания медицинской помощи для пациентов значительны. Многокомпонентные научные исследования этой группы инфекций привели к пониманию основных процессов их возникновения и распространения. В современных условиях риски возникновения ИСМП высоки и для этого имеется множество факторов, связанных с экологией больничной среды, увеличением доли полирезистентных штаммов микроорганизмов, расширением технологий инвазивных методов диагностики и лечения, уровнем организации инфекционного контроля и обеспечения инфекционной безопасности в медицинской организации (МО). Наибольший риск присоединения ИСМП возникает в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где сосредоточены наиболее тяжелые пациенты, высок объем применения инвазивных лечебных и диагностических процедур (проведение постоянного сосудистого доступа, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), катетеризация мочевого пузыря и т.п.) [10,19,33].

На показатель летальности больных ИТАР в значительной мере влияет наличие у них инфекций, в том числе и локализация первичного очага. По данным В.А. Руднова с соавт. (2011) при проведении обширного исследования, охватившего 29 городов Российской Федерации, локализация инфекционного очага у пациентов ОРИТ выглядела следующим образом: легкие – 44,9 %, брюшная полость – 19,4, мочеполовая система – 11,9, первичная бактериемия – 9,1, кожа и мягкие ткани – 7,1, ЦНС – 3,6 прочие – 4,0. У пятой части больных течение инфекционного процесса осложнилось развитием септического шока [51].

Сопоставимые данные по более чем 13 тысячам пациентам ИТАР из 75 стран мира получены европейскими учеными, представившим исследования EPIC-II (European Prevalence of Infection in Intensive Care): брюшная полость –

19,3 %, мочеполовая система – 14,0, кожа и мягкие ткани – 6,6. Авторами отмечается различие только в частоте инфекций нижних дыхательных путей (63,5) и первичной бактериемии (15,1) – более высокие показатели в сравнении с отечественными данными, возможно связанные с тактическими моментами учета нозологических форм инфекционных заболеваний и лабораторными возможностями [83,183].

В отечественной литературе имеются результаты проведенного исследования распространенности и смертности от сепсиса по ряду субъектов. В частности, в 1993-2004 гг. в Кемеровской области средний показатель заболеваемости составил 9,97 на 100000 населения, смертности – 4,11, с тенденцией к ежегодному росту обоих показателей. Летальный исход отмечался в более чем 25 % случаев. Автором также показано, что мужчины в 1,3 раза чаще подвержены заболеваемости сепсисом, и в 1,7 раза смертности от него [108]. В Смоленской области смертность от сепсиса составила 22,4 на 100 тыс. населения [28].

Риск развития сепсиса наиболее высок среди взрослых у ожоговых, хирургических, онкологических больных, пациентов, длительно получающих кортикостероидные препараты, рожениц. Объемные, повторные оперативные вмешательства, являются высоким травмирующим фактором и часто несоизмеримы с компенсаторными возможностями организма, запуская механизмы системного воспалительного ответа и развитие полиорганной недостаточности [72,74,96,186,191]. Зарубежные авторы показывают высокий риск развития пневмониогенного и абдоминального сепсиса, частота которых может достигать 56-71 % и 16-21 % соответственно. Генерализация инфекционного процесса чаще всего происходит после оперативных вмешательств на брюшной полости. Причем при выполнении условно-чистых операций на верхних отделах пищеварительного тракта сепсис возникает в 5 % случаев, а при оперативных вмешательствах на толстом кишечнике риск генерализации инфекции возрастает до 30 [30,49,87,108,120,141]. При экстренном хирургическом лечении риск возникновения ГГСИ существенно выше, чем при

плановом [67]. А применение искусственного кровообращения в 20 раз повышает вероятность инфекционного осложнения при кардиоваскулярных операциях [16].

Частота развития сепсиса во многом зависит от клинического профиля больных. Так, наиболее чаще инфекции кровотока встречаются в ожоговых, педиатрических ОРИТ [8,147]. У онкологических пациентов, получающих цитостатическую, лучевую терапию, риск развития сепсиса на 30 % выше. Иммунокомпрометированность организма таких больных зачастую приводит к транслокации микроорганизмов из очага воспаления или желудочно-кишечного тракта в сосудистое русло, создает условия для быстрого развития септицемии и повышает вероятность неблагоприятного исхода [6].

Локализация первичного очага инфекции может определять риск исхода заболевания. Ведущее место в общей структуре летальности среди хирургических больных ИТАР принадлежит летальности от абдоминального сепсиса [74,81,96, 129,160,172]. Она ниже при уросепсисе, в сравнении с абдоминальным и сепсисом с первичным очагом в легких [189].

Кроме ко-морбидного фона, к факторам, влияющим на частоту развития ГГСИ у взрослых ряд авторов относят: пожилой возраст, воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, социально-экономические условия, которые во многом определяют уровень и доступность оказания медицинской помощи, увеличение доли социально-дезадаптированного населения [38,67,89,157,172,].

Эпидемиология педиатрического сепсиса до настоящего времени изучена крайне недостаточно. Естественно, что эпидемиологические характеристики заболеваемости и смертности различаются у детей и взрослых, что обусловлено возрастными анатомо-физиологическими особенностями детского организма, компенсаторными возможностями, сопутствующей патологией, стратегией лечебных мероприятий [114]. При несовершенстве терморегулирующей, выделительной и дыхательных систем у детей раннего возраста генерализация гнойно-септического процесса происходит значительно быстрее [7]. Высокий риск развития сепсиса имеется у недоношенных, детей с врожденными пороками

развития, иммунодефицитными состояниями, онкологическими и хромосомными заболеваниями [18].

По зарубежным данным заболеваемость сепсисом у детей от 0 до 18 лет составляет 56 на 100000 населения в год [188]. В США частота педиатрического сепсиса возросла с 0,56 в 1995 г. до 0,86 на 1000 госпитализированных в 2005 г., а среди новорожденных – с 4,5 до 9,7 на 1000 родившихся соответственно. В реанимационных отделениях детских стационаров США в период 2004-2012 гг. регистрируется увеличение числа тяжелого сепсиса с 6,2 до 7,7 % с одновременным снижением летальности от него – с 18,9 до 12 % [142,173]. По данным ВОЗ, смертность от ГГСИ у детей занимает четвертое место в структуре общей смертности. По данным ряда авторов, летальность от сепсиса у детей находится в пределах 2-12 %, что значительно ниже, чем у взрослых [159,164]. У детей до года сепсис встречается в 10 раз чаще, чем у детей более старших возрастных групп. В последние годы половина летальных случаев от инфекционных заболеваний регистрируется среди детей от 0 до пяти лет [101]. Риск развития раннего неонатального сепсиса в 6,6 раз выше при наличии инфекции, в первую очередь хориоамнионитов и бактериальных вагинитов у матери во время беременности [104,126]. Исследования, представленные L. Scott Weiss, C. Julie Fitzgerald et al. в 2015 г., проведенные по наблюдениям 128 ИТАР в 26 странах мира указывают на вариабельность показателей летальности от ГГСИ у детей. В частности, в Северной Америке летальность составляет 21 %, Европе – 29, Австралии – 32, а в Азии и Африке – 40. Летальный исход при сепсисе в Колумбии отмечался у 18 % пациентов детской реанимации, в Японии – у 19 % [146,178,190].

Система здравоохранения любого государства несет значительные расходы на лечение септических больных. Стоимость лечения таких пациентов может в шесть раз превышать таковую без него [153,184]. США ежегодно тратит около 17 миллиардов долларов со средней стоимостью одного случая – 22,1 тыс. долларов. В Европе ежегодные расходы на лечение септических больных превышают 7,5 млрд. евро [71,114,125,168,171]. По данным проведенных в 2000 г. исследований,

стационарное лечение одного больного с сепсисом в Европе составляло 710 евро в день, а в Канаде 1033 [101]. Стоимость лечения больного с тяжелым сепсисом в ИТАР Грузии находится в пределах 700-1500 долларов в сутки [69]. Материальные затраты коррелируют с продолжительностью лечения, особенно на койке ИТАР. Так, в мире средняя длительность стационарного лечения больного с ГГСИ составляет 29 койко / дней, в том числе в ИТАР – 16. В данном контексте примечательны показатели стран Северной Америки – значительно низкая летальность (18) с небольшим средним койко/днем в стационаре (16) и ИТАР (11) [83,187].

В России с 2017 г. стартовал пилотный проект «Совершенствование мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации», задачами которого являются формирование и анализ первичной информации об интенсивности, динамике и этиологической структуре ИСМП в едином Центре и особым организационным шагом – деперсонализация данных о заболеваемости пациента и числовая идентификация стационара. Это позволит создать базу данных заболеваемости ИСМП по стране, в том числе сепсиса, для оценки реальных масштабов проблемы и выработки стратегических направлений по его профилактике. Естественно, что ни одна МО не может быть свободна от ИСМП, но организация учета, анализ, выработка мер их профилактики должны быть неотъемлемой частью ежедневной работы медицинских учреждений. Обеспечение качества и безопасности медицинской деятельности, и, как основного его направления – эпидемиологической безопасности – это стратегическая задача мирового здравоохранения в современных условиях [192].

Таким образом, изучение эпидемиологических проявлений сепсиса является важным для выработки основных стратегических направлений профилактики гнойно-септических инфекций.

### 1.3 Этиология генерализованных гнойно-септических инфекций. Роль биопленок в инфекционной патологии

Определение источника инфекции и этиологического фактора является важным разделом работы МО по обеспечению эффективных и адекватных лечебных мероприятий особенно на ранних стадиях инфекционного процесса, еще до развития септического шока и тяжелых полиорганных нарушений. А для достижения необходимого терапевтического эффекта необходимо использование антибактериальной терапии, направленной на известного возбудителя. Поэтому микробиологическая диагностика является важным этапом организации лечебно-диагностического процесса в МО [99]. Тем не менее, по данным В. Kreger и соавт. (1980 г.) применение эффективных схем эмпирической антибактериальной терапии, направленной на вероятный спектр микроорганизмов до получения сведений о конкретном возбудителе, позволяет существенно влиять на выживаемость пациентов с сепсисом [151]. В связи с этим, остается актуальным изучение этиологической структуры ГГСИ. Однако известно, что бактериемия не является обязательным подтверждением сепсиса и до 30-60 % случаев остаются без этиологической расшифровки. Вместе с тем, наличие только бактериемии без развития системно-воспалительного ответа и органной дисфункции не свидетельствует о течении генерализованной инфекции и, соответственно, не дает оснований в постановке диагноза сепсиса [1,95,115,170].

По данным ВОЗ, этиологическим агентом при сепсисе могут выступать разнообразные микроорганизмы – бактерии (стрептококки, стафилококки, кишечная палочка и др.); вирусы, в том числе вирусы гриппа, коронавирусы, вирусы лихорадки Эбола, желтой лихорадки; грибы (*Candida spp.*), а также паразиты, например, возбудители малярии [101]. Из числа патогенных микроорганизмов, способных обеспечивать генерализацию процесса, следует выделить менингококк, сальмонеллы, иерсинии. Чаще всего встречается молниеносная форма менингококкцемии, которая наблюдается у 5-10 % больных менингококковой инфекцией, а при легочных формах чумы и сибирской язвы,

при сепсе и мелиоидозе сепсис развивается практически в 100 % случаев [17, 24,25,55,101,109]. Вместе с тем, Ю.А. Венгеров с соавторами считают, что сепсис обуславливают преимущественно внеклеточные паразиты, обеспечивающие гнойное воспаление в различных органах и тканях, в то время как внутриклеточные паразиты, благодаря определенному тканевому тропизму, вызывают серозное воспаление этих тканей и не способны выступать этиологическим фактором септического процесса [24,25].

Тем не менее, ведущая роль в этиологии сепсиса принадлежит преимущественно условно-патогенным бактериям, структура которых в разные годы значительно различалась. В середине прошлого столетия доминировали стафилококки и стрептококки, сменяющие друг друга в первенстве. В 80-х годах более частыми возбудителями стали выступать грамотрицательные микроорганизмы, значимая роль среди которых принадлежала представителям семейства *Enterobacteriaceae* – кишечная палочка, псевдомонады, клебсиеллы, протей [17,37,130,194]. В текущем столетии вновь наблюдается увеличение доли грамположительной флоры в структуре этиологических агентов ГГСИ, за счет стафилококков – *Staphylococcus epidermidis* и метициллин-резистентных *S.aureus* (MRSA) [18,127,128,136,157,196]. Исследованиями, проведенными К.П. Грувером, В.Б. Белобородовым, за период 2000-2007 гг. на примере крупного многопрофильного стационара (г. Москва), установлена наибольшая значимость в развитии сепсиса грамположительной флоры (около 70 %), вместе с тем, при утяжелении течения инфекционного процесса статистически значимо возрастала роль грамотрицательных микроорганизмов [40]. В последние годы нет достоверных данных о преобладании той или иной групп бактерий, но имеются существенные их различия в структуре нозокомиального и внебольничного сепсиса [85,99].

Сепсис может иметь эндогенное происхождение. При определенных обстоятельствах (тяжелые иммунодефицитные состояния, кишечная непроходимость и др.) штаммы резидентной микрофлоры могут транслоцироваться через тканевые барьеры из нормальных биотопов в

кровеносное русло и колонизировать его [99,123]. Зарубежные авторы показывают высокий удельный вес (до 63 %) именно внутрибольничного сепсиса [122,154]. При госпитальном сепсисе этиологическим фактором могут выступать более разнообразные микроорганизмы, равно как и антибиотикочувствительность будет существенно отличаться своим разнообразием в зависимости от типа МО [79,119]. При проведении отечественными учеными многоцентровых исследований, была выявлена высокая доля госпитальных штаммов микроорганизмов, выделяемых от пациентов стационаров различного профиля. Преобладающая роль в этиологии нозокомиальных инфекций принадлежит *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, грамотрицательным микроорганизмам семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующим  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), ванкомицинрезистентным *Enterococcus faecium*, а также MRSA [2,34,44,98,134]. Многие авторы указывают на значимость грамотрицательной флоры в тяжести течения и летальности от сепсиса [40,95].

На современном этапе на фоне массивного применения антибактериальных средств широкого спектра действия возрастает участие в инфекционном процессе микроорганизмов, редко встречавшихся ранее – *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium*, *Serratia spp.*, *Flavobacterium spp.* и др. [47,48,66,85,99,103]. Определенную роль в развитии гнойно-септических заболеваний играют также анаэробная микрофлора, бактероиды, пептококки, пептострептококки. Ведущая роль из них принадлежит *Clostridium septicum*, *C.perfringens*, *C.hystoliticum*, экзотоксин которых определяет патогенетические особенности анаэробного сепсиса [46]. Необходимо также отметить, что в последние годы возрастает роль грибов в развитии тяжелых инфекций. Кандидемии уже не редко встречаются в стационарах, и их распространенность в большей степени зависит от структуры нозологических форм, применяемого спектра антибактериальных и противогрибковых препаратов [15,99,116]. Кандидемии чаще обусловлены грибами рода *Candida albicans*, доля которых в зависимости от профиля больных может составлять более 50 %. Однако грибы редко выступают моноагентом в развитии септического процесса

[116,185,193]. Все большее значение в изучаемой патологии приобретают микробные ассоциации. В микробные сообщества, состоящие преимущественно из разных видов бактерий, могут также входить вирусы, грибы и простейшие. Взаимоотношения в них бывают чаще синергичными, улучшающими адаптивные возможности ассоциантов и потенцирующие их патогенные свойства, реже нейтральными и антагонистическими. Ассоциации характеризуются также высокой концентрацией микробов в патологическом очаге и формированием антибиотикорезистентности. Как правило, микробные консорциумы утяжеляют течение болезни и могут влиять на ее исход [53,75,110].

В течение последних десятилетий во всем мире особое значение уделяется микроорганизмам с множественной резистентностью к антимикробным препаратам. Риск неблагоприятного исхода у пациентов с ГГСИ, вызванной такими штаммами существенно выше. Серьезную угрозу, в первую очередь в ИТАР, представляют мультирезистентные неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы, такие как *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, представитель семейства *Enterobacteriaceae* – *K.pneumoniae*. Отечественными авторами приводятся данные, что доля штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих БЛРС составляет около 80 %, *E.coli* до 40 %, MRSA может достигать 33 %, а устойчивость *P.aeruginosa* к карбапенемам доходит до 40 % [42,45,80,98,112]. В Европе в 1,5 раза чаще отмечается неблагоприятный исход у больных с выделением метициллин-резистентных штаммов *S.aureus* [101]. По данным зарубежных авторов MRSA дает высокую (до 60 %) летальность [130]. Вместе с тем, согласно результатам исследователей Европейского центра заболеваний и борьбы с ними, в последние годы доля MRSA в структуре грампозитивной флоры заметно снижается [43].

Определить вероятный спектр возбудителей сепсиса помогает выявление очага инфекции. К примеру, энтеробактерии, анаэробы чаще выступают возбудителями абдоминального сепсиса. В большей степени это связано с транслокацией условно-патогенных микроорганизмов и их токсинов из просвета кишечника в кровь за счет нарушения барьерной функции кишечной стенки

[23,59,88]. Раневой, ангиогенный сепсис чаще обусловлен *S.aureus*, а уросепсис – кишечной палочкой, псевдомонадами. У пациентов с иммунодефицитными состояниями вероятными возбудителями чаще становятся *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *S.aureus*. В данном контексте необходимо выделить отдельную группу – пациентов с нейтропенией, у которых чаще бактериемия обусловлена кокковой флорой (стафилококки, стрептококки, энтерококки), и в меньшей степени грамотрицательными бактериями и грибами [99,102].

Вид возбудителя отчасти определяет тяжесть течения септического процесса, исход заболевания. В литературе описаны особенности клинического течения сепсиса обусловленные биологическими свойствами микроорганизмов. Например, стафилококковый сепсис часто дает множественные пиемические очаги, а стрептококковый крайне редко метастазирует. Патогенетические различия выражаются в способности стрептококков вырабатывать фермент стрептокиназу, препятствующему оседанию микробов в органах и тканях. Грампозитивный сепсис преимущественно имеет прогредиентное течение с медленным развитием полиорганной недостаточности. Патогенетические механизмы при генерализованных инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, обусловлены действием эндотоксинов (липополисахаридов) и сопровождаются развитием выраженного эндотоксикоза. Грамотрицательный сепсис имеет более агрессивное течение, часто осложняется септическим шоком, развитием ранней полиорганной недостаточности, зачастую отмечается резистентность к проводимой антибактериальной терапии, удлиняя течение болезни [11,50,108,156]. При анаэробном сепсисе общеклинические симптомы всегда преобладают над местными, имеется тенденция к молниеносному течению с развитием септического шока. Экзотоксины, вырабатываемые клостридиями, обладают сильным протеолитическим, гемолитическим, липолитическим действием, способствующим быстрому распространению его в организме и повреждению практически всех органов и тканей. Вместе с тем, они редко

выступают в роли монофактора сепсиса, чаще выявляются в составе ассоциаций [41].

Изученные материалы позволяют отметить, что этиологическая структура сепсиса нестабильна вследствие изменений экологических условий, изменения реактивности макроорганизма, трансформации патогенных свойств микроорганизмов, внедрения новых лечебно-диагностических методов, адекватности антимикробной терапии. Эволюция возбудителей гнойно-септических заболеваний характеризуется следующими процессами. Во-первых, расширяется их видовой состав, преимущественно за счет условно-патогенной флоры и грибов. Во-вторых, высока частота микробных ассоциаций в этиологии тяжелых инфекций. В-третьих, изменяется устойчивость микроорганизмов к различным видам антибактериальных препаратов, дезинфицирующих средств, происходит рост поли- и панрезистентных штаммов микроорганизмов [3,60,124].

Изучение этиологической структуры ГГСИ, определение их антибиотикочувствительности позволяет выработать приоритетные направления инфекционного контроля в лечебно-профилактических организациях, политики применения антибактериальных препаратов, направленные на предупреждение распространения ИСМП, вызванных полирезистентными микроорганизмами.

На современном этапе отечественными и зарубежными авторами высказывается мнение, что значительная доля инфекционных болезней человека обусловлена микроорганизмами в составе биопленочных сообществ [31,36]. Авторы предполагают, что биопленки (БП) значительно затрудняют лечение инфекционных больных и могут влиять на исход болезни. Течение биопленочных инфекций отличается склонностью к хронизации инфекционного процесса [73]. Способность к биопленкообразованию выявлена у многих видов микроорганизмов и рассматривается как один из факторов патогенности, реализуемый в результате неблагоприятных воздействий внешней среды или организма-хозяина (физических факторов, лекарственных, дезинфицирующих препаратов, иммунной системы человека) [4,62]. БП – это так называемая специализированная экосистема с определенным циклом развития входящих в нее

микроорганизмов, соединенных между собой и фиксированных на различных биотических и абиотических поверхностях. Образование биопленок на инвазивных материалах и изделиях (катетерах, шунтах, имплантах, искусственных сердечных клапанах и т.д.), может привести к развитию катетер-ассоциированных, вентилятор-ассоциированных, генерализованных гнойно-септических инфекций. В связи с чем, изучение свойства биопленкообразования у циркулирующих в стационаре микроорганизмов очень актуально для ИТАР, отделений онкологии и травматологии и ортопедии, где наиболее часто используются различные инвазивные устройства. Следует отметить, что исследователями показана роль биопленкообразующих бактерий в формировании госпитальных штаммов в отделениях различного профиля. Вместе с тем, результаты отдельных исследований указывают на более высокую степень биопленкообразования у микроорганизмов, выделенных от больных, чем с объектов внешней среды [73]. Учитывая, что биопленочная активность различных бактерий существенно варьирует, особый интерес представляет ее изучение у штаммов, полученных от пациентов с ГГСИ. На современном этапе формирование биопленок служит новой модельной системой для изучения развития микробов [165]. Тем не менее, несмотря на возрастающий интерес к данной проблеме и множественные проведенные исследования, бактериальные биопленки до сих пор являются недостаточно изученными [31].

#### **1.4 Современные подходы к обеспечению эпидемиологической безопасности медицинской деятельности**

На современном этапе одним из ключевых направлений развития здравоохранения, определяющих в целом качество и безопасность медицинской деятельности является обеспечение эпидемиологической безопасности (ЭБ). ЭБ выражается совокупностью условий и факторов, при которых минимизирован или отсутствует риск возникновения ИСМП среди пациентов и персонала [22]. Вместе с тем, в МО всегда существует риск возникновения внутрибольничного

заражения, обусловленный реализацией различных неблагоприятных факторов. Необходимо отметить, что степень реализации факторов зависит от многих составляющих, в том числе от применяемых в каждом конкретном учреждении медицинских технологий и степени их эпидемиологической безопасности, от активности лечебно-диагностического процесса, состояния больничной среды, подготовленности медицинского персонала [21].

В утвержденной в 2011 г. национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, изменена терминология основных понятий в соответствие с международными требованиями, определены основные направления совершенствования системы профилактики ИСМП, механизмы, обеспечивающие ее стабильное функционирование и социально-экономические перспективы. ИСМП – это любые случаи инфицирования пациентов, связанные с оказанием разнообразных видов медицинской помощи, или медицинских работников при выполнении ими профессиональной деятельности [70].

В России ежегодно регистрируется порядка 26 тысяч случаев ИСМП. Однако, по данным выборочных исследований, нозокомиальные инфекции возникают не менее чем у 6-8 % пациентов, составляя не менее 2 млн. случаев в год, а риск неблагоприятного исхода возрастает до 5-7 раз [70,68]. ИСМП увеличивают продолжительность пребывания пациентов в стационаре, снижают эффективность и увеличивают стоимость лечения, влияют на качество жизни и сроки восстановления трудоспособности. Заболеваемость ИСМП во многом зависит от типа и профиля МО. Так, по данным официальной статистики, значительная доля этих инфекций в Российской Федерации приходится на родовспомогательные учреждения и учреждения хирургического профиля, в которых наиболее чаще встречаются гнойно-септические инфекции новорожденных и родильниц, инфекции в области хирургического вмешательства, пневмонии.

В последние годы происходит переоценка методов воздействия на эпидемический процесс ИСМП, и перспективным является, по мнению многих

специалистов, переход на риск-ориентированный подход, позволяющий запускать комплекс адекватных мер в опережающем темпе. Основной целью данного подхода является управление рисками путем снижения возникновения их до минимально возможного уровня, поскольку, как известно, риск инфекционного осложнения имеется всегда в любой медицинской организации [19,20,77]. Риск, в понимании эпидемиологической безопасности – это потенциальная вероятность развития инфекционного осложнения у пациентов или персонала МО, с различными исходами, вплоть до летального [21,94].

По мнению специалистов [21], наиболее важными компонентами обеспечения ЭБ являются разделы, указанные на рисунке 1.1, основной целью которых является обеспечение стабильности, непрерывности и качества всего процесса медицинской деятельности.



Рисунок 1.1 – Компоненты эпидемиологической безопасности

Для реализации указанных компонентов в МО должны быть организованы:

- достоверная регистрация ИСМП, особенно в отделениях риска;
- установление условий и причин развития инфекционных осложнений;
- установление наиболее «рисковых» медицинских технологий, применяемых в МО с оценкой потенциальных факторов риска;

- микробиологическая диагностика инфекционных заболеваний;
- установление признаков формирования госпитальных штаммов;
- мониторинг чувствительности к антибактериальным препаратам;
- адекватная организация дезинфекционно-стерилизационных мероприятий;
- работа с кадрами в виде обучающих семинаров, инструктажей, внутренних и внешних аудитов.

С учетом современных тенденций обеспечения эффективного менеджмента при оказании медицинской помощи разрабатываются мероприятия, которые лежат в основе риск-менеджмента, и направленные на комплексное управление рисками [5,35]:

- выявление причин и факторов, которые потенциально могут быть реализованы в конкретных условиях;
- идентификация рисков, их анализ;
- выработка управленческих антирисковых решений на основе полученного анализа;
- контроль мероприятий;
- оценка эффективности принятых управленческих действий.

Поскольку риск-ориентированный подход в системе эпидемиологической безопасности только начинает интегрироваться в общую систему безопасности медицинской помощи, разработка и конкретизация отдельных его компонентов представляется перспективным направлением обеспечения медицинской деятельности.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн и материалы исследования

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы №0542-2019-0019 «Исследование особенностей распространения устойчивости к антимикробным препаратам среди возбудителей антропонозов в Северной Азии» в отделе эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Работа одобрена экспертизой независимого комитета по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка № 5.1 от 07.11.2019 г.).

Клинической базой исследования явилось ГБУЗ ИГОДКБ, являющееся крупным региональным учреждением, оказывающим специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь детскому населению Иркутской области и других регионов России.

Лабораторными базами для исследования явились:

1. Клинико-диагностическая лаборатория ГБУЗ ИГОДКБ, где осуществлялся микробиологический мониторинг биологического материала от пациентов с определением антибиотикочувствительности, лабораторный контроль больничной среды.
2. Отдел эпидемиологии (лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, лаборатория микробиома и микрoэкологии) ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, где проводилось исследование штаммов, выделенных от пациентов ГБУЗ ИГОДКБ, на чувствительность к дезинфицирующим средствам, способность к биопленкообразованию.

Автором проведен анализ материалов официальной статистики по ИСМП в РФ, Иркутской области, ГБУЗ ИГОДКБ, протоколов оперативных вмешательств, патолого-анатомических вскрытий, микробиологических исследований,

антибиотикочувствительности, способности микроорганизмов к биопленкообразованию и их чувствительность к дезинфицирующим средствам (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – 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
Пробы 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

Объектом исследования явились случаи генерализованных гнойно-септических инфекций у пациентов областной детской клинической больницы. В исследование включены внебольничные («заносы») и нозокомиальные случаи (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).

Критерии включения в исследование:

Случаи ГГСИ у детей (< 18 лет). Установленный диагноз «сепсис»: соответствие клинико-диагностических данных критериям диагностики сепсиса в соответствии с 3-им международным консенсусом по сепсису и септическому шоку, 2016 г. – сочетание инфекционного очага и признаков полиорганной недостаточности.

Критерии исключения:

Случаи, не соответствующие вышперечисленным критериям, в том числе с диагнозом «вероятный сепсис».

С целью проведения эпидемиологической оценки распространенности гнойно-септических инфекций (ГСИ) в структуре ИСМП в изучаемом регионе была дополнительно проанализирована заболеваемость ИСМП на территории Иркутской области за период 2013-2017 гг.

Для установления эпидемических проявлений генерализованных гнойно-септических заболеваний проводились ретроспективный и оперативный анализ, проспективное наблюдение и микробиологический мониторинг.

### **Дизайн исследования**

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 дезинфекционным средствам (ДС).

4. Разработка и внедрение эффективного риск-ориентированного подхода к эпидемиологическому надзору за гнойно-септическими инфекциями в крупном детском многопрофильном стационаре.

## **2.2 Методы исследования**

### **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 генерализованных гнойно-септических инфекций 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 г.) в ГБУЗ ИГОДКБ.

### **Микробиологический метод**

Изучены бактериологически идентифицированные изоляты из клинического материала пациентов с ГГСИ, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ИГОДКБ. 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, а также для оценки колонизации верхних дыхательных путей и кишечника исследованы локусы – зев, нос, кишечник. Всего проанализировано 783 пробы клинического материала, из которых выделено 572 микроорганизма. Из исследования исключены пробы при повторном выделении микроорганизма аналогичной таксономической принадлежности в локусе (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – 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
<b>Всего</b>	<b>572</b>	<b>418</b>

Идентификация микроорганизмов из клинического материала и внешней среды осуществлялась согласно общепринятым методикам (Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г.; Краткий определитель Берджи, 1997.). Для оценки чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП) использовался диско-диффузионный метод 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 биопленок 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 (МПБ), доводили до одной оптической плотности, равной  $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл и затем инокулировали по 150 мкл 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. Для контроля использовался стерильный МПБ.

В планшет №1 вносили по 50 мкл дезинфицирующих растворов в разных концентрациях. Для контроля применяли 50 мкл стерильной воды. Культивирование осуществляли в термостате во влажной камере в течение двух суток. В последующем из лунок путем пипетирования удаляли планктонные клетки, с последующим трехкратным промыванием дистиллированной водой, окрашивали 1% раствором генцианвиолета и инкубировали в течение 45 минут при комнатной температуре. Экстракцию красителя из пленки осуществляли

после трехкратного промывания дистиллированной водой путем добавления этанола. Аналогичные действия были проведены для контрольных лунок. Затем проводили измерение оптической плотности (ОП) растворов с помощью спектрофотометра при длине волны 492 нм.

Выражением биопленкообразования 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).

Для определения способности ДС разрушать зрелую биопленку из планшета №2 после двухсуточной инкубации культур удаляли планктонные клетки, планшет трижды промывали стерильной дистиллированной водой и добавляли в каждую лунку по 150 мкл стерильной воды и 50 мкл ДС в различных концентрациях. Контролем также служила стерильная вода. Планшеты инкубировали еще в течение суток. В последующем действия повторялись, как для планшета №1. Планшет №3 показывал контрольные значения биопленкообразования и не подвергался воздействию ДС. Вышеуказанная методика повторялась. По полученным значениям ОП проводился расчет коэффициента биопленкообразования (КБП): отношение  $A_{492\text{опыт}}/A_{492\text{контроль}}$  (Малафеева Э.В. с соавт., 2014; Christensen G. et al., 1985). Контролем считался стерильный МПБ.

Интерпретация результатов исследования проводилась следующим образом: при значениях КБП =1 считали отсутствие способности исследуемых штаммов к образованию биопленок, при  $\text{КБП} \leq 2$  единиц штаммы считали слабообразующими; при КБП от 2 до 2,99 – штаммы обладали умеренной способностью к образованию БП; при КБП от 2,99 и выше – высокой способностью к биопленкообразованию.

Видовой состав изученных микроорганизмов представлен в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Видовой состав штаммов, изученных на способность к биопленкообразованию, ингибирование, деструкцию БП дезинфицирующими средствами, на чувствительность к ДС

№ п/п	Вид	Количество исследованных штаммов		
		на биопленкообразование	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 дезинфицирующим средствам 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 (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Дезинфицирующие средства, включенные в исследования

Условное обозначение	Химический состав ДС	Действующее вещество
ДС 1	Кислородсодержащие	50% перкарбоната натрия, 25% тетраацетилэтиленамина (ТАЭД)
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, Поверхностно-активные вещества (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.

В качестве тест-объектов использовали стерильные стекла, помещенные в стерильные стеклянные чашки Петри. Обработку тест-объектов проводили по режимам, указанным в инструкциях по применению конкретного ДС. Все исследования проводили в трех повторностях. Контрольные тест-объекты обрабатывали также, как и опытные, используя вместо ДС стерильную воду. В качестве контроля питательной среды использовали стерильный мясо-пептонный агар.

Для нейтрализации действующего вещества дезинфектанта для галоидактивных и кислородактивных препаратов применяли 0,1 % раствор тиосульфата натрия; для композиционных средств – универсальный нейтрализатор, в состав которого входят Твин 80 (3 %), сапонин (0,3-3 %), цистеин (0,1 %), гистидин (0,1 %).

Тестировали изоляты, выделенные от больных с генерализованными гнойно-септическими инфекциями, после идентификации микроорганизмов и проверки чистоты культуры (таблица 2.3).

Учет результатов проводили путем подсчета колоний, выросших на чашке Петри после обработки поверхностей дезинфицирующим раствором, согласно выбранного режима.

Интерпретацию результатов проводили следующим образом:

Чувствительным к данному ДС в исследуемом режиме считали микроорганизм, гибель которого на обработанных поверхностях составляла 99,99 % и более: рост отсутствовал либо рост не более 300 КОЕ/мл.

Устойчивым считали микроорганизм при росте 300 КОЕ/мл и более.

Оценивалась степень чувствительности микроорганизма:

полная чувствительность – при отсутствии роста микроорганизма на чашке Петри; неполная чувствительность – при наличии роста микроорганизмов не более 300 КОЕ/мл.

### **2.3 Методы статистической обработки материала**

Статистическую обработку материалов проводили в соответствии с общепринятыми критериями статистики [93], с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Office Excel 2007 и их графические возможности, а также программное обеспечение базы данных микробиологической лаборатории WhoNet 5.4. Проводили расчет показателей средней арифметической, стандартной ошибки и среднего стандартного отклонения, регрессионный анализ. Значимость различий сравниваемых средних величин оценивали с помощью критериев Стьюдента и Фишера. Значимость различий качественных показателей рассчитывали с помощью критерия  $\chi^2$ . Уровень значимости статистических показателей считался достоверным при  $p \leq 0,05$ , высокодостоверным при  $p \leq 0,01$  и недостоверным при  $p > 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ**

Целью представленной главы является обоснование эпидемиологической ситуации по ГГСИ на изучаемых территориях. Для лучшего понимания всей ситуации в первом разделе главы приведен наиболее обобщенный эпидемиологический анализ инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в целом для всей территории Иркутской области. В последующих разделах главы (3.2 и 3.3) приведены отдельные эпидемиологические проявления сепсиса, имеющие место в ГБУЗ ИГОДКБ.

#### **3.1 Эпидемиологические проявления инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи на территории Иркутской области**

В Российской Федерации (РФ) отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости ИСМП: с 26852 случаев (2006 г.) до 22963 (2017 г.) ( $y=-311,42x+27270$ ,  $R^2=0,7102$ ), со среднемноголетним показателем  $17,5\pm 2,7$  ‰.

В Иркутской области (ИО) среднемноголетний показатель заболеваемости ИСМП за период 2006-2017 гг. составил  $41,9\pm 3,8$  ‰, с максимальными абсолютными значениями в 2006 и 2016 гг. (1329 и 1338 случаев соответственно) и минимальными в 2010 и 2017 гг. (831 и 876). В динамике заболеваемости достоверного тренда снижения не установлено ( $p=0,562$ ) (рисунок 3.1). Однако, уровни заболеваемости по отдельным годам существенно отличались, в связи с чем, отчетливо выделяется два самостоятельных временных отрезка с разным проявлением эпидемического процесса: в период 2006-2010 гг. выявлен достоверный тренд снижения заболеваемости ИСМП ( $p=0,002$ ) и стабилизация заболеваемости в период 2011-2017 гг. ( $p=0,311$ ).

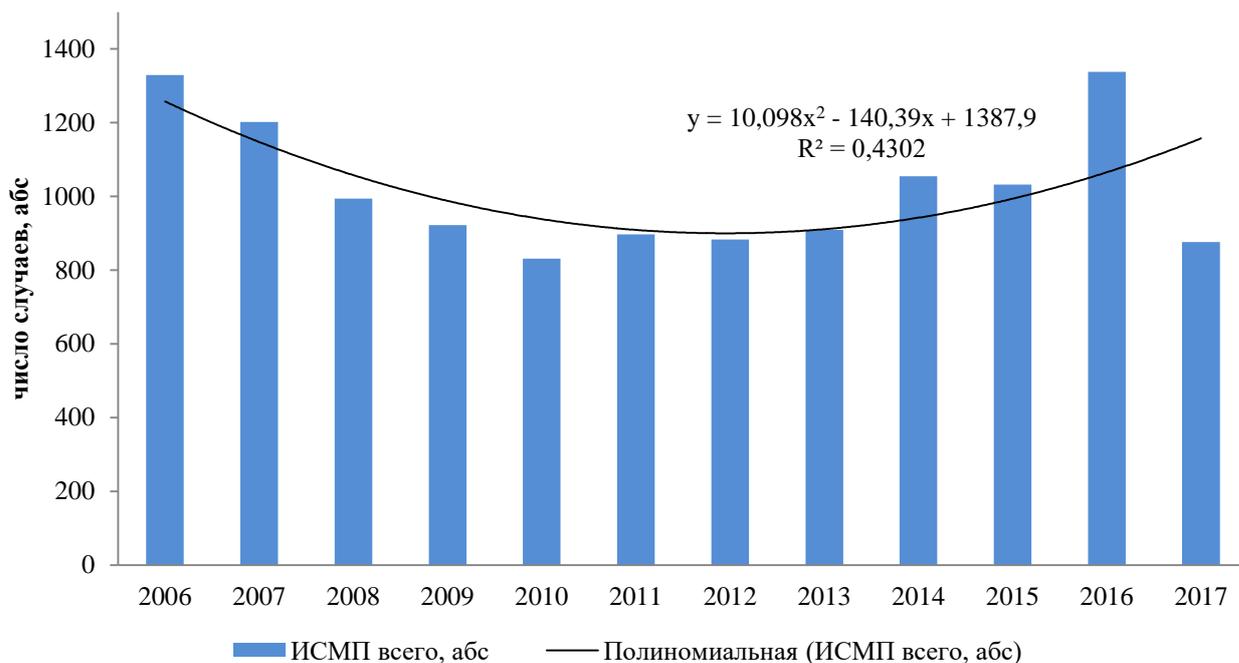


Рисунок 3.1 – Динамика случаев ИСМП в ИО за 2006-2017 гг.

По данным многолетнего наблюдения установлено, что в первом условном периоде снижение заболеваемости обусловлено было за счет уменьшения регистрации гнойно-септических заболеваний у родильниц ( $p=0,023$ ) и новорожденных ( $p=0,01$ ), а также послеоперационных гнойно-септических осложнений ( $p=0,026$ ) (рисунок 3.2). В структуре заболеваемости ИСМП удельный вес указанных групп инфекций суммарно составил 65,6 %.

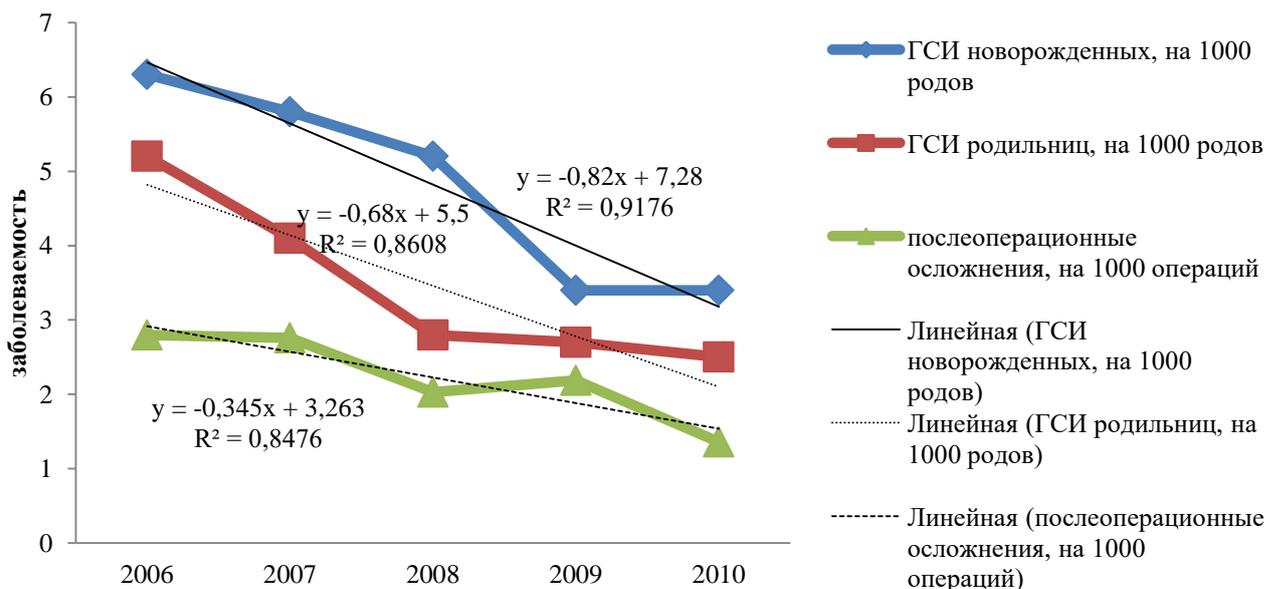


Рисунок 3.2 – Динамика гнойно-септической заболеваемости новорожденных родильниц, послеоперационных осложнений (2006-2010 гг.)

Второй период характеризовался отсутствием тенденции к снижению указанных нозологических форм ( $p > 0,05$ ), их доля в общей структуре снизилась до 57,7 % (рисунок 3.3).

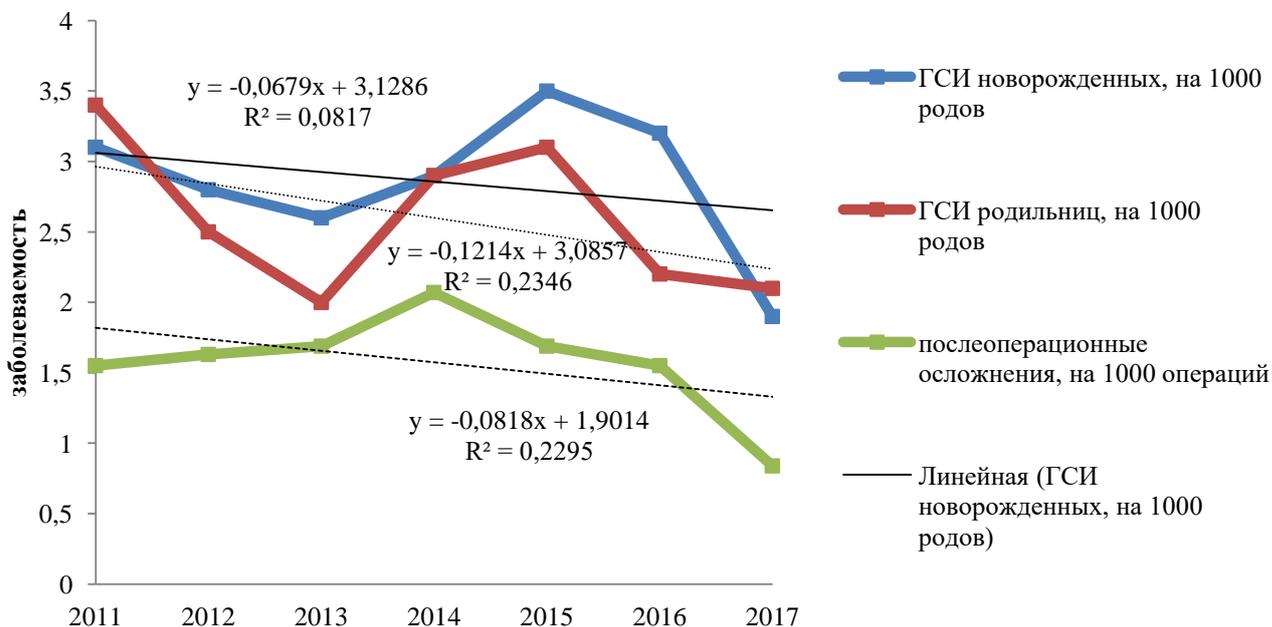


Рисунок 3.3 – Динамика заболеваемости ГСИ среди рожениц и новорожденных, послеоперационных осложнений (2011-2017 гг.)

За весь период наблюдения отмечается существенный рост ( $p < 0,01$ ) заболеваемости пневмониями с  $6,54 \text{ ‰}$  в 2006 г. до  $14,61 \text{ ‰}$  в 2017 г. с наименьшим показателем в 2010 г. ( $3,57 \text{ ‰}$ ) (рисунок 3.4). Аналогичная ситуация отмечается и в других субъектах, а также в целом по РФ, и обусловлена, на наш взгляд, улучшением регистрации, введением мониторинга за пневмониями в постпандемический по гриппу период.

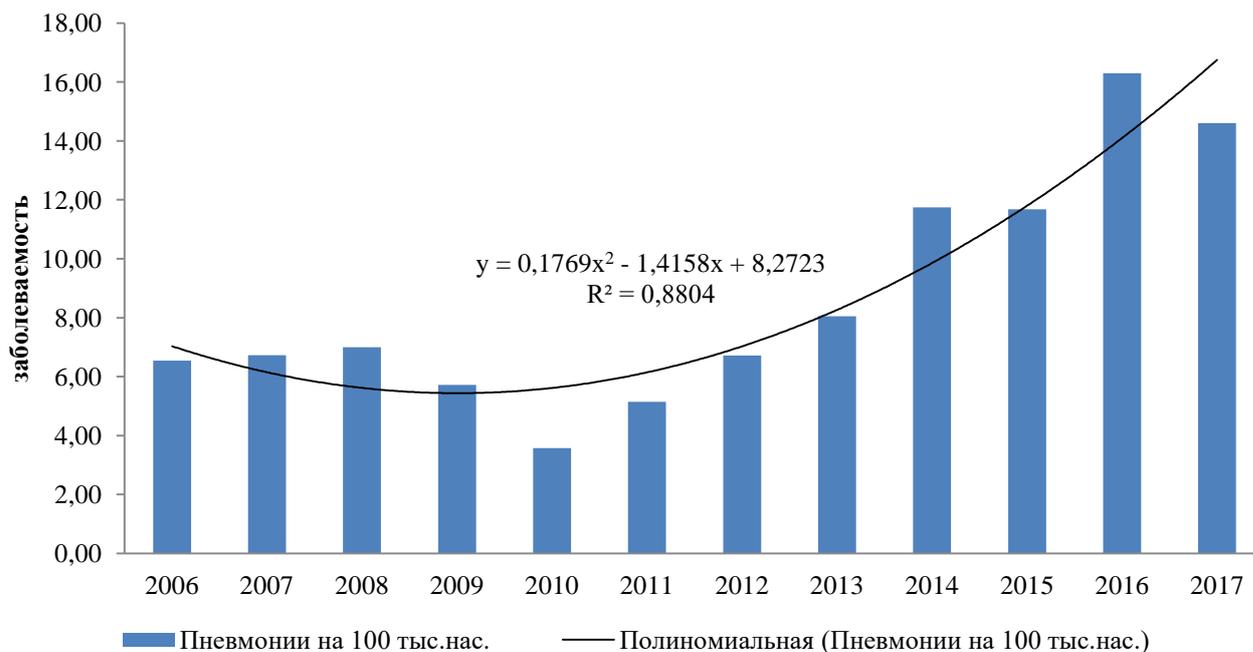


Рисунок 3.4 – Динамика заболеваемости внутрибольничными пневмониями за 2006-2017 гг.

В то же время следует отметить снижение в 3,3 раза (с 2,8 в 2006 г. до 0,84 в 2017 г.) в ИО инцидентности инфекций в области хирургического вмешательства ( $p < 0,01$ ). Среднемноголетний показатель составил  $1,85 \pm 0,16$  на 1000 операций.

Подобная тенденция наблюдалась и в РФ. Ряд авторов полагают, что это связано с активным внедрением в практическую хирургию малоинвазивных методов диагностики и лечения, совершенствованием медицинских технологий, назначением адекватной периоперационной антибиотикопрофилактики, применением современных шовных материалов, антисептиков, изменениями подходов к предоперационной подготовке зоны хирургического вмешательства (отказ от бритья) [22].

Заболеваемость новорожденных в структуре ИСМП в ИО за исследуемый период занимает одно из ведущих мест, со средним многолетним показателем  $3,84 \pm 0,39$  на 1000 родившихся. Доля внутрибольничной заболеваемости новорожденных в общей структуре ИСМП составила 11,54 %. Следует отметить, что ведущие позиции у новорожденных занимают ГСИ и пневмонии. Причем,

ГСИ, прочно занимая первую ранговую позицию до 2013 г., уступили в последние годы лидерство пневмониям (рисунок 3.5).

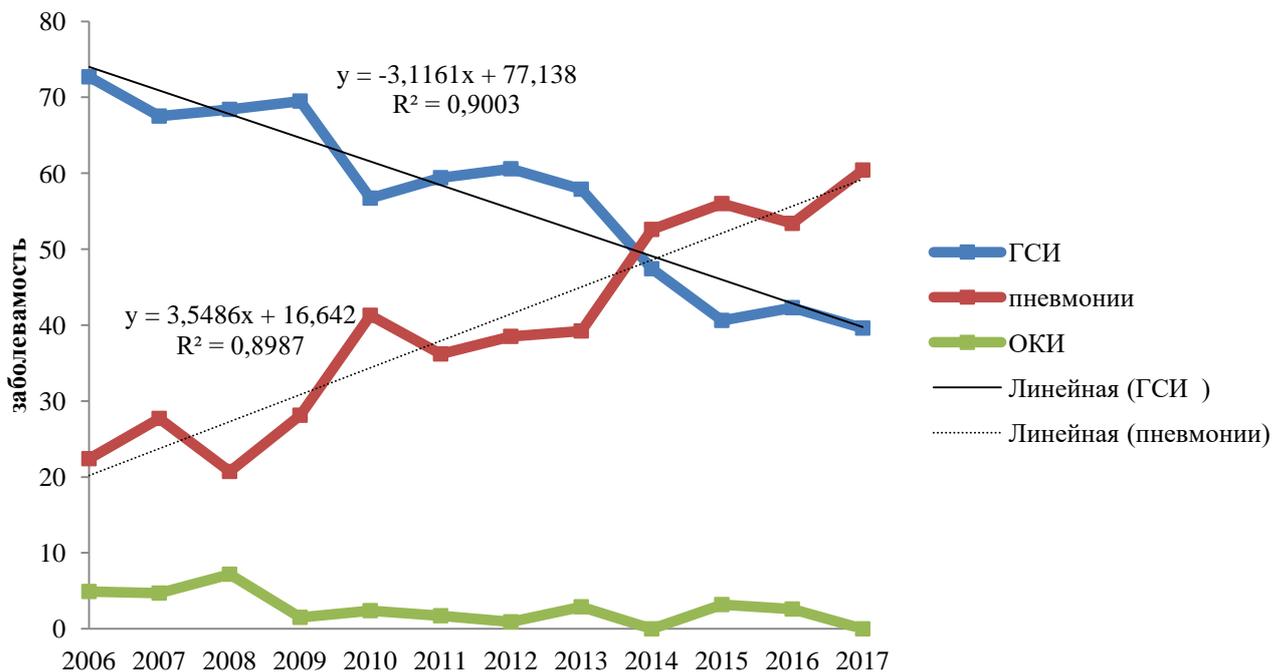


Рисунок 3.5 – Нозологические формы ВБИ у новорожденных за 2006-2017 гг.

Среди рожениц среднемноголетняя внутрибольничная заболеваемость за исследуемый период составила  $3,04 \pm 0,28$  на 1000 родов, с преобладанием в ее структуре послеродовых и послеоперационных эндометритов (среднемноголетние показатели заболеваемости  $1,76 \pm 0,2$  ‰ и  $1,28 \pm 0,08$  ‰ соответственно).

Прочие ИСМП, такие как постинъекционные осложнения, острые кишечные инфекции (ОКИ), инфекции мочевыводящих путей, сепсис, не оказывали существенного влияния на динамику эпидемического процесса. Необходимо отметить, что в структуре внутрибольничной заболеваемости доля сепсиса за весь изучаемый период составила лишь 0,3 % (36 случаев), что не отражает реальный уровень инцидентности, и, в свою очередь, может свидетельствовать о гиподиагностике этого патологического состояния.

Вместе с тем, в ИО в последние годы изменилась структура ИСМП и на первое ранговое место вышли пневмонии, доля которых возросла в 3,3 раза с 12,26 в 2006 г. до 40,18 % в 2017 г. (рисунок 3.6). Следует отметить, что

эпидемический процесс ИСМП в ИО отражал динамику соответствующих показателей в РФ.

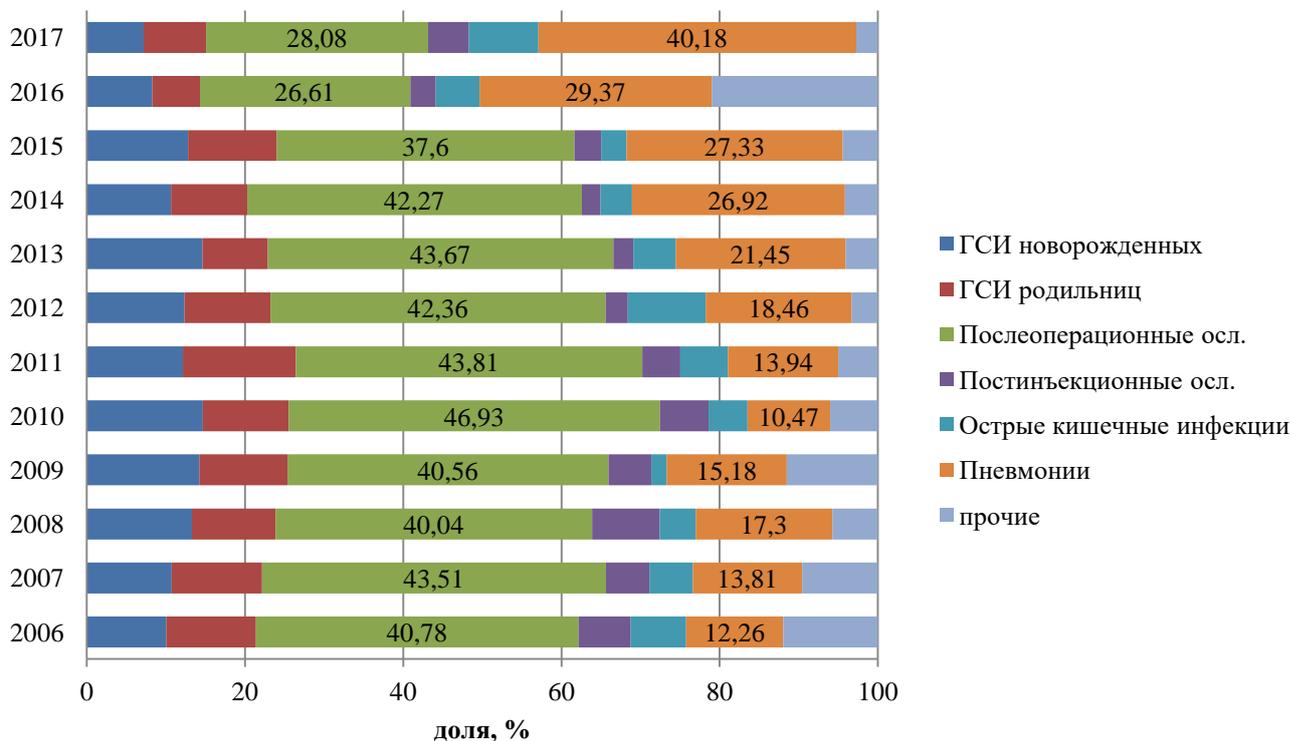


Рисунок 3.6 – Нозологическая структура ИСМП в ИО (2006-2017 гг.)

Вместе с тем, ГСИ суммарно составили в изучаемом периоде  $65,8 \pm 0,4$  % и имели доминирующее значение в структуре заболеваемости ИСМП (рисунок 3.7). 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.

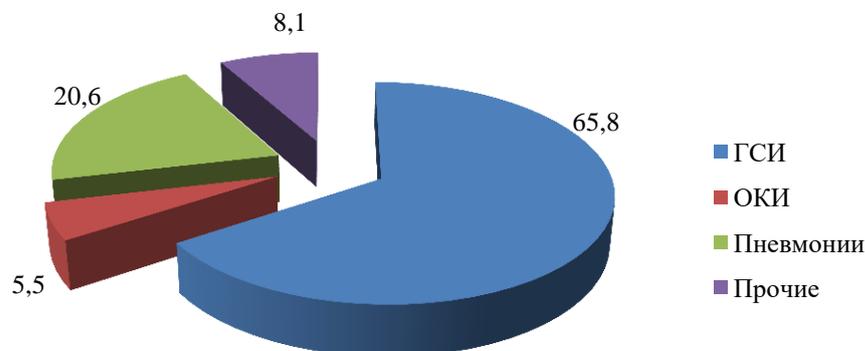


Рисунок 3.7 – Структура ИСМП в ИО (2006-2017 гг.), удельный вес, %

ИСМП чаще регистрируются в учреждениях хирургического профиля (в среднем в 51,0 %), причем, их доля возросла с 47,1 в 2006 г. до 53,7 в 2016 г. Однако, в РФ удельный вес хирургических стационаров не превышал за изучаемый период 37,2 %. Вторую ранговую позицию по уровню заболеваемости ИСМП стабильно занимают родовспомогательные учреждения (рисунок 3.8).

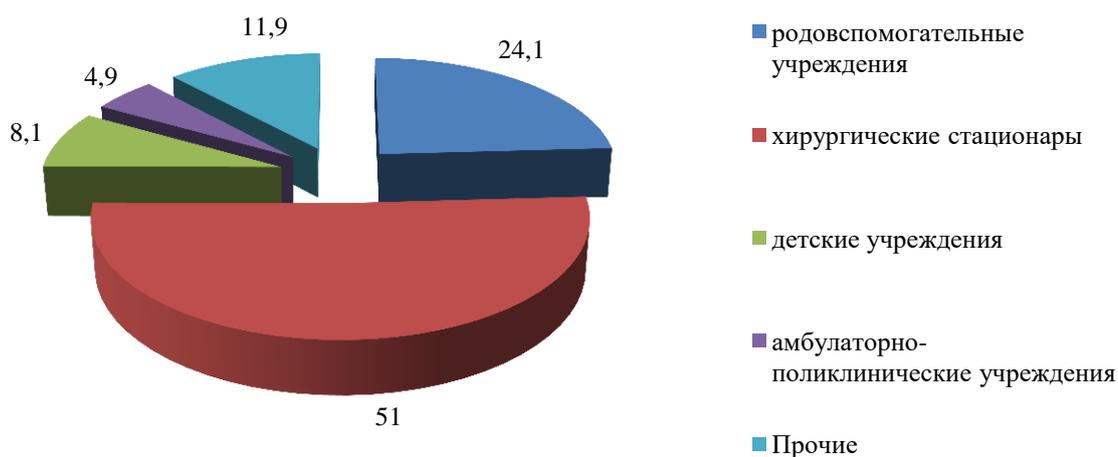


Рисунок 3.8 – ИСМП по профилю МО в ИО (средненоголетний показатель, удельный вес, %)

Таким образом, в ИО заболеваемость ИСМП стабилизировалась с 2010 г., ее средненоголетний уровень составил  $41,94 \pm 2,05$  ‰. Среди медицинских организаций наибольший уровень заболеваемости ИСМП регистрируется в учреждениях хирургического профиля, на которые приходится 51,0 % этих случаев. В структуре внутрибольничной заболеваемости в течение последних двух лет стали доминировать внутрибольничные пневмонии при низком выявлении и регистрации инфекций мочевыделительной системы и сепсиса.

### **3.2 Роль и место сепсиса в структуре заболеваемости инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детском многопрофильном стационаре**

Структура нозокомиальных инфекций различна в разных типах стационаров и зависит от многих факторов, таких как, нозологические формы, присущие конкретной медицинской организации, оснащённость учреждения современным медицинским оборудованием, обеспеченность изделиями медицинского назначения, в том числе однократного применения, санитарно-техническое состояние эксплуатируемых зданий и помещений, подготовки и профессионализма персонала, уровня организации системы эпидемиологической безопасности.

Вышеизложенное побудило нас рассмотреть и обобщить эпидемиологические проявления сепсиса в ГБУЗ ИГОДКБ. Первым этапом этого раздела исследования необходимо дать краткий анализ санитарно-эпидемиологического состояния этого крупного многопрофильного областного учреждения.

Областная детская клиническая больница коечной мощностью в 375 коек, (в том числе 200 педиатрического и 175 хирургического профиля), имеет в своем составе 10 клинических и 7 параклинических подразделений. Ежегодно в стенах больницы получают лечение около десяти тысяч пациентов с одного месяца до 17 лет включительно.

Эксплуатируемые здания этого стационара являются постройками 1890 и 1973 гг. и, соответственно, не могут отвечать всем современным требованиям санитарного законодательства. Износ отдельных зданий достигает 67 %. К неблагоприятным факторам также можно отнести отсутствие в большинстве подразделений функционирующей системы вентиляции; недостаточный набор помещений, дефицит площадей палат (более 48 %), способствующие скученности пациентов, повышая, тем самым, риски возникновения ИСМП. Вместе с тем, администрацией и персоналом учреждения используются все возможности

максимального обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия при оказании медицинской помощи детскому населению Иркутской области.

К наиболее эпидемиологически значимым подразделениям необходимо отнести отделение онкологии, рассчитанное на 38 коек – единственное в регионе отделение, оказывающее медицинскую помощь детскому населению по профилю «онкология» и «гематология», а также отделение реанимации и интенсивной терапии, рассчитанное на 12 коек, из которых 4 койки нозокомиального блока и 8 коек палаты послеоперационного наблюдения. Кроме того, в составе отделения организована палата интенсивной терапии для онкологических больных на две койки. В данных отделениях находятся наиболее тяжелые дети, требующие значительной парентеральной нагрузки, с высоким риском развития инфекционных осложнений.

С целью динамической оценки эпидемиологической обстановки в подразделениях детского многопрофильного стационара проводится учет случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

При анализе заболеваемости ИСМП 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  $22,8 \pm 3,3$  % (рисунок 3.9). С 2018 г. в структуре ИСМП стали преобладать пневмонии, что соответствует тенденциям, как изучаемого региона, так и РФ в целом.

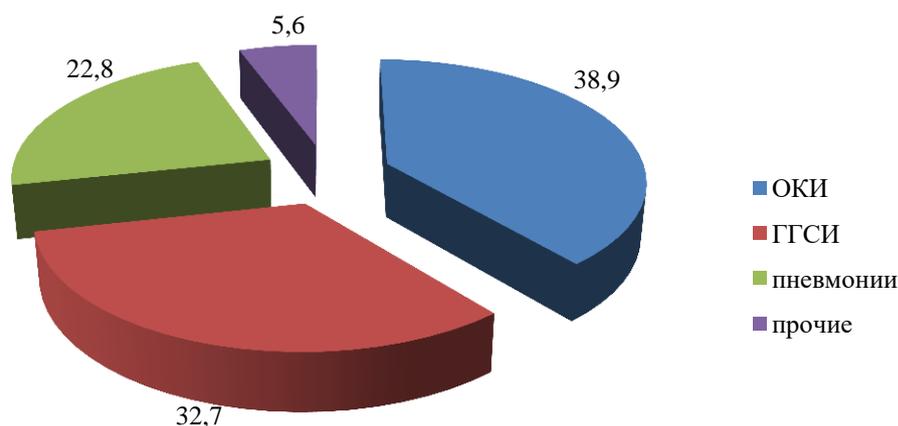


Рисунок 3.9 – Структура ИСМП в детском многопрофильном стационаре (среднемноголетний показатель, удельный вес, %)

При оценке динамики эпидемического процесса не выявлено статистически значимого снижения либо роста заболеваемости отдельными нозологическими формами: ОКИ ( $p=0,689$ ), ГСИ ( $p=0,919$ ), пневмонии ( $p=0,246$ ) (рисунок 3.10).

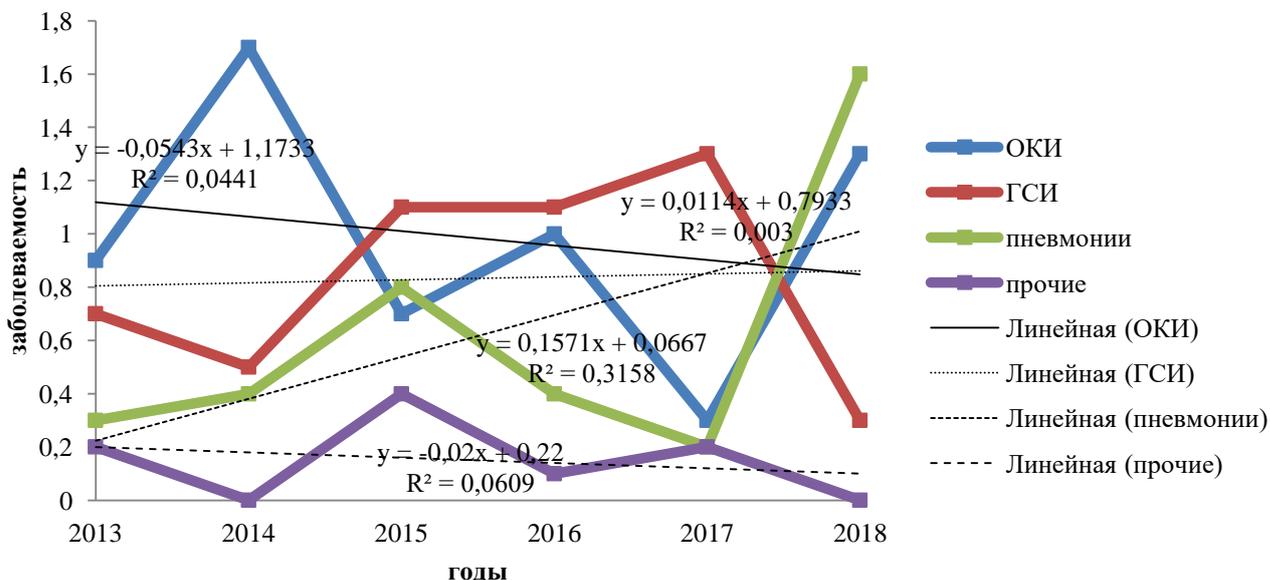


Рисунок 3.10 – Динамика заболеваемости ИСМП по нозологическим формам за 2013-2018 гг.

Генерализованные гнойно-септические инфекции, включая выявленные ретроспективно в соответствии с критериями их диагностики, составили 24,7 % от всех ИСМП. Следует отметить, что их регистрация представляет определенные

сложности в связи с отсутствием единообразного подхода к их диагностике, а также бремени надзорных мероприятий. Вместе с тем, генерализованные формы гнойно-септических инфекций в любом подразделении многопрофильного стационара всегда должны рассматриваться с позиции неблагоприятной эпидемиологической ситуации и сопровождаться назначением соответствующих лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий.

Изучение динамики заболеваемости ГГСИ в детском многопрофильном стационаре показало тенденцию к ее росту в изучаемом периоде. Необходимо отметить, что в 2015 г. отмечено увеличение ее в 2,1 раза в сравнении с предыдущим годом (рисунок 3.11). По нашему мнению, это связано, главным образом, с усилением эпидемиологического надзора, проявившееся улучшением регистрации внутрибольничных инфекций и изменений тактики постановки диагноза «сепсис». Среднемноголетний уровень инцидентности сепсиса составил 1,4 на 1000 пролеченных.

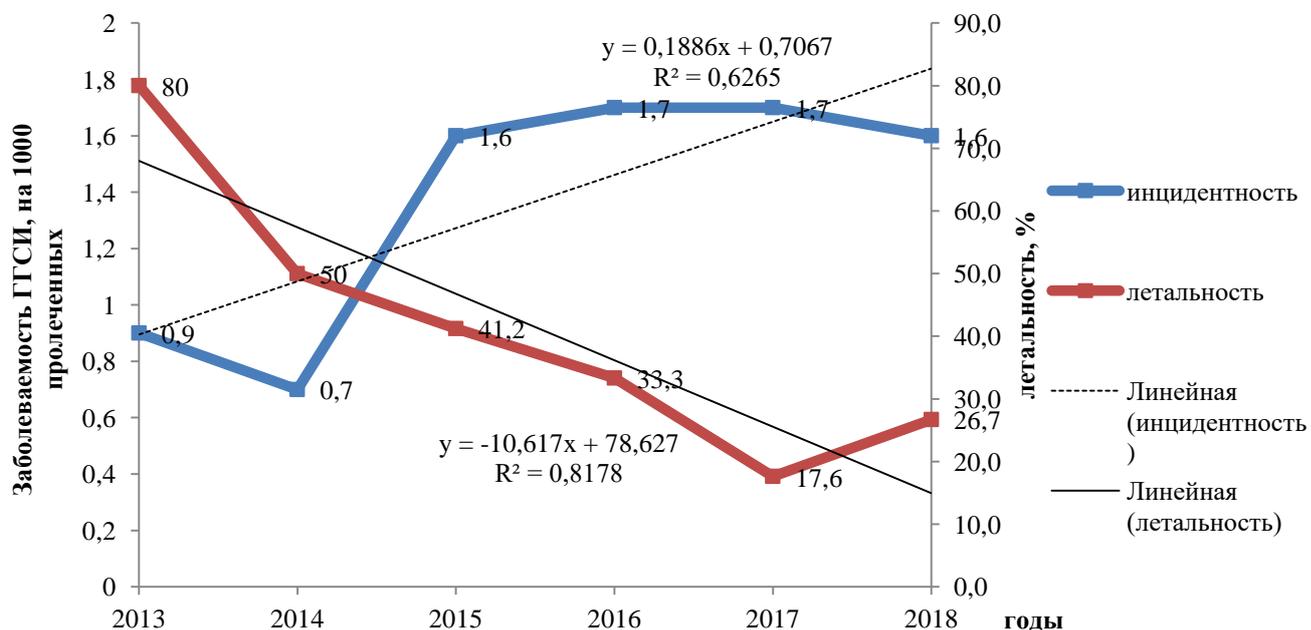


Рисунок 3.11 – Заболеваемость ГГСИ и летальность у пациентов детского многопрофильного стационара за 2013-2018 гг.

Соотношение в стационаре нозокомиальных и заносных случаев сепсиса в изучаемом периоде было неравномерно и составляло в 2013 г. 2,3:1, в 2016 г. – 1:1,1, а в 2018 г. – 1:4. Причем, при отсутствии роста внутрибольничных ГГСИ

( $p=0,944$ ), заносные случаи значительно выросли с высокодостоверным уровнем различий (2013 г. – 3, в 2018 г. – 12 случаев,  $p=0,01$ ).

Очевидно, что одним из важных критериев эпидемиологической значимости сепсиса является показатель летальности. По данным различных авторов, он может варьировать от 19 до 55 % [39,97,130,133]. В настоящих исследованиях, среднемноголетний показатель летальности при сепсисе у детей составил 37,7 %. При оценке динамики эпидемического процесса выявлена тенденция к снижению летальности в три раза, с 80,0 % в 2013 г. до 26,7 % в 2018 г. ( $p=0,012$ ) (рисунок 3.11). Тем не менее, здесь следует отметить, что при нозокомиальных сепсисах летальность в 2,3 раза выше, чем при нозокомиальных ГГСИ ( $\chi^2=13,000$ ,  $p<0,01$ ).

Таким образом, изменение подхода к диагностике сепсиса, улучшение регистрации и комплексного подхода к лечебно-диагностическим мероприятиям, позволило значительно повлиять на исходы данных патологических состояний у детей.

### **3.3 Факторы риска развития сепсиса в детском многопрофильном стационаре**

На развитие инфекционных осложнений в стационаре оказывает влияние множество факторов, детальный учет которых позволяет отнести их к факторам риска. Для оценки эпидемиологической ситуации любого стационара рационально использовать понятие «эпидемиологического риска» [91,92,111]. Риск, в основе понимания которого лежит вероятность возникновения какого-нибудь неблагоприятного события, применительно к теме настоящего исследования, нами рассматривается в первую очередь с позиции определения «портрета» больного сепсисом. Группа риска, или, так называемый уязвимый контингент, представляет основной объект эпидемиологического риска.

Биологический и клинический фенотип сепсиса во многом обусловлен возрастом, полом пациента, влиянием генетических факторов, социально-

экономических условий, окружающей среды [169,188]. По данным ряда авторов, группами высокого риска развития сепсиса у детей являются онкологические больные, недоношенные, дети с пороками развития, хромосомными заболеваниями, врожденными иммунодефицитными состояниями [18].

Наши исследования показали высокодостоверную зависимость развития ГГСИ от возраста ( $\chi^2=39,600$ ,  $p<0,01$ ). Наиболее уязвимыми возрастными группами в изучаемом стационаре являются дети до года и от года до трех лет, удельный вес которых составил 23,5 и 36,5 % соответственно (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Возрастная структура пациентов с сепсисом

Возрастная группа	Всего случаев ГГСИ (n)	Удельный вес (%)	ГГСИ (‰)
до года	21	24,14	5,73
1-3 г	31	35,63	2,69
4-6 л	10	11,49	0,76
7-14 л	20	23,0	0,74
15-17 л	5	5,74	0,61
Всего	87	100,0	1,35

В различных возрастных группах нами установлены существенные различия в исходе гнойно-воспалительных заболеваний ( $\chi^2=19,600$ ,  $p<0,01$ ). Так, летальность в группах до года и с года до трех лет составила 52,4 и 38,7 % соответственно, а в более старших возрастных категориях была значительно ниже (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Летальность при сепсисе среди детей разных возрастных групп

Возрастная группа	Летальных случаев (n)	Летальность (%)	Уд.вес (%)	На 1000 пролеченных данной возрастной группы, ‰
до года	11	52,38	33,3	3,0
1-3 г	12	38,71	36,4	1,0
4-6 л	3	30,0	9,1	0,2
7-14 л	6	30,0	18,2	0,2
15-17 л	1	20,0	3,0	0,1
Итого	33	37,93	100	0,5

В структуре пациентов с ГГСИ преобладают мальчики, составляя  $56,5\pm 7,2$  % (рисунок 3.12). Вероятность развития у них гнойно-септических осложнений в 1,3 раза больше, чем у девочек. Тем не менее, в указанных группах не выявлено значимых различий в показателях летальности ( $\chi^2=1,000$ ,  $p>0,05$ ).

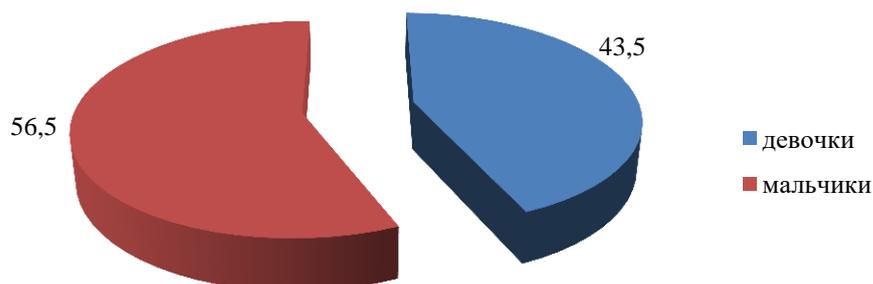


Рисунок 3.12 – Половая структура заболевших ГГСИ (среднемноголетний показатель, %)

При выявлении патологических состояний, осложнившихся течением сепсиса, установлена высокодостоверная зависимость генерализации процесса от нозологии основного заболевания ( $\chi^2=25,800$ ,  $p<0,01$ ). Установлено преобладание гемобластозов и злокачественных новообразований (суммарно 29 / 33,3 %), имеющие значительный риск развития инфекционных осложнений на фоне выраженного иммунодефицита, применения иммуносупрессоров. Патология костно-мышечной системы регистрировалась у 17 пациентов с ГГСИ (19,6 %), врожденные аномалии развития у 15 – (17,2 %), органов дыхания – у 14 (16,1 %) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Распределение пациентов с сепсисом в зависимости от основного заболевания

№ п/п	Диагноз основное заболевание	Количество (абс.)	Удельный вес (%)
1	Гемобластозы, злокачественные новообразования	29	33,3
2	Заболевания костно-мышечной системы (острый гематогенный остеомиелит, заболевания мягких тканей)	17	19,6
3	Врожденные аномалии развития	15	17,2
4	Заболевания органов дыхания (пневмонии)	14	16,1
5	Заболевания желудочно-кишечного тракта (острая кишечная непроходимость, перитониты)	6	6,9
	Другие (органическое поражение центральной нервной системы, торакоабдоминальное ранение, токсический эпидермальный некролиз)	6	6,9
	ВСЕГО	87	100

Угроза развития инфекционных осложнений определяется не только тяжестью течения основного заболевания. Сочетание у одного пациента двух и более заболеваний или отдельных патологических синдромов, так называемая коморбидность, является одним из основных факторов осложнения течения и исхода заболевания, которая в настоящее время находит все большее значение в клинических и эпидемиологических исследованиях [90]. По нашим данным, в структуре коморбидности у детей с ГГСИ чаще отмечались органические поражения центральной нервной системы (29,4 %), заболевания органов дыхания составили 16,5 %, крови – 12,9 %, сердечно-сосудистой системы – 7,1 %.

Сепсис у пациентов хирургического профиля ( $n=30$ ) составил  $46,0\pm 5,34$  % всех случаев, и встречался реже, чем у пациентов с соматической патологией –  $54,0\pm 5,34$  % ( $\chi^2=7,000$ ,  $p<0,01$ ). Вместе с тем, он чаще был представлен заносными случаями ( $\chi^2=20,000$ ,  $p<0,01$ ) за счет заболеваний костно-мышечной системы (острый гематогенный остеомиелит, заболевания мягких тканей), которые в структуре хирургического сепсиса составили 56,7 % ( $p<0,01$ ).

Пациенты онкогематологического профиля с генерализованной инфекцией составили в структуре педиатрического сепсиса  $53,2\pm 7,28$  %. Значимо чаще ( $\chi^2=18,000$ ,  $p<0,01$ ) у них регистрировались ИСМП, преимущественно эндогенного характера на фоне иммуносупрессивной терапии ( $88,0\pm 6,50$  %).

Говоря о нозокомиальной природе генерализованного гнойно-воспалительного заболевания, следует отметить, что в среднем, присоединение инфекции в стационаре происходило на 14-е сутки (min – 5, max – 58 дней). При среднемноголетнем показателе пребывания пациентов на койке в стационаре 11,7 койко-дней, становится очевидным, что удлинение времени госпитализации пациента по основному заболеванию и тяжести его состояния увеличивают риск развития инфекционного осложнения.

Следует отметить, что отделения многопрофильного стационара, которые различаются не только по профилю пациентов, но и ряду многих других показателей, могут существенно определять течение эпидемического процесса. В связи с чем, для выявления «отделений риска» развития ИСМП в изучаемом

стационаре нами использованы показатели внутрибольничной заболеваемости (рисунок 3.13) и оценка контаминации объектов внешней среды.

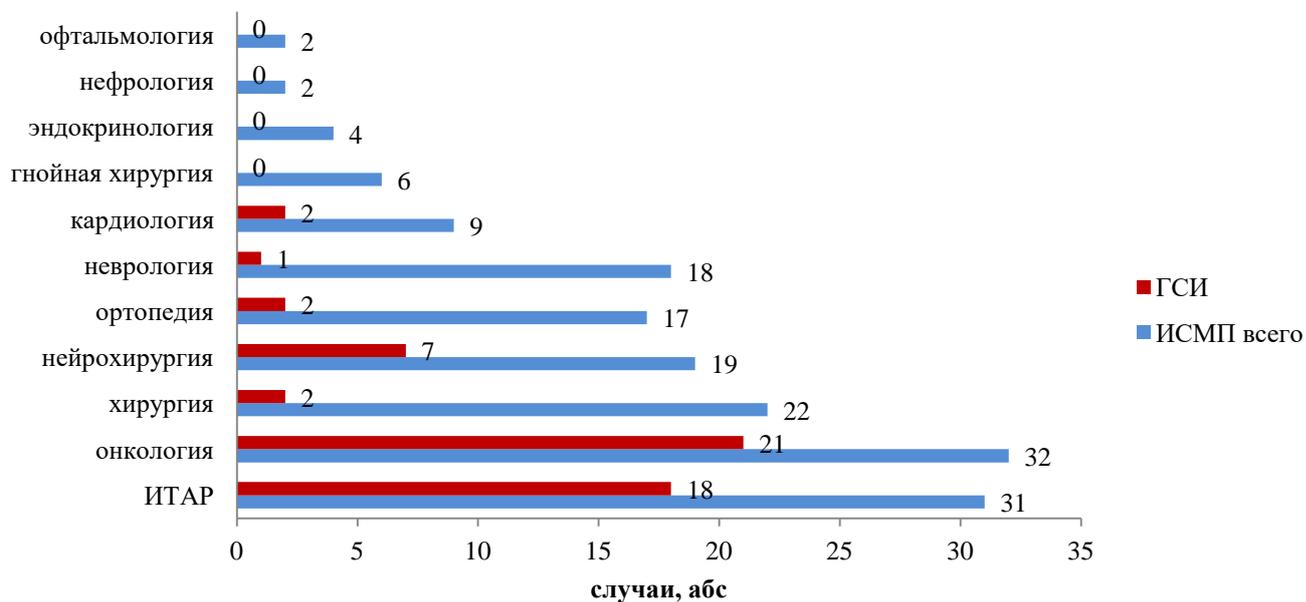


Рисунок 3.13 – ИСМП, в т.ч. ГСИ, в разрезе отделений стационара за 2013-2018 гг. (абс.)

Как видно из представленных на рисунке данных, единичные случаи ИСМП отмечены в отделениях кардиологии, офтальмологии, нефрологии, эндокринологии, гнойной хирургии. Вместе с тем, на ИТАР пришлось 19,1 % всех ИСМП и 34,0 % гнойно-септических осложнений, на онкологическое отделение – 19,8 и 39,6 % соответственно, в нейрохирургическом отделении в 13,2 % случаев регистрировались ГСИ, их доля в других отделениях составляла менее 4,0 %.

При структурном анализе результатов микробиологического контроля были выявлены отделения с наибольшим среднесуточным уровнем контаминации объектов внешней среды: отделение онкологии ( $15,3 \pm 1,1$  %), ИТАР ( $10,6 \pm 0,8$  %), неврологии ( $9,5 \pm 2,1$  %). В других подразделениях доля неудовлетворительных проб составляла менее 5,6 %. Необходимо отметить, что большая часть ( $p < 0,01$ ) микроорганизмов, изолированных из внешней среды, были выделены в двух отделениях: ИТАР ( $30,0 \pm 2,0$  %) и онкологии ( $31,3 \pm 1,9$  %).

Учитывая вышеуказанные показатели заболеваемости ГГСИ и уровни контаминации объектов окружающей среды в рамках риск-ориентированного

подхода к эпидемиологического надзору в стационаре, можно утверждать, что, «отделениями риска» развития нозокомиальных гнойно-септических инфекций являются отделения анестезиологии и реанимации и онкологии, где сосредоточены пациенты с наиболее тяжелой основной патологией и с высокой парентеральной нагрузкой.

Таким образом, выявленные факторы риска развития тяжелой гнойно-септической патологии позволили нам следующим образом представить «портрет» пациента с сепсисом в детском многопрофильном стационаре (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – «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, 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

Выявленные риски в детском многопрофильном стационаре, установленные в проведенном эпидемиологическом анализе, могут быть использованы для прогнозирования внутренних факторов риска развития неблагоприятных исходов у тяжелых больных, определения тактики лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий.

## ГЛАВА 4. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕПСИСА

### 4.1 Видовой состав микроорганизмов, выделенных от пациентов с генерализованными гнойно-септическими инфекциями

За изучаемый период (2013-2018 гг.) из 783 проб биологического материала от пациентов с ГГСИ изолировано 572 бактериальные и грибковые культуры (из них 418 – впервые изолированные, без учета повторно выделенных аналогичной таксономической принадлежности, которые и были включены в анализ). Микробные ассоциации выявлены в  $40,8 \pm 2,1$  % случаях.

Установлено, что микробный спектр, полученный от пациентов с ГГСИ, был представлен бактериями 14 видов различных таксономических групп, а также грибами 5 видов. Ведущее место ( $p < 0,01$ ) в составе микрофлоры ГГСИ занимали грамотрицательные микроорганизмы –  $49,8 \pm 2,4$  %. Доля грампозитивной микробиоты составила  $30,1 \pm 2,2$  %; грибов рода *Candida* –  $20,1 \pm 1,9$  %.

Выделенные микроорганизмы во многих случаях находились в ассоциациях. При этом, грибы рода *Candida* в большинстве случаев ( $80,9 \pm 4,2$  %) выделяли в ассоциациях с бактериальными культурами. Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* встречались в сообществах в  $5,8 \pm 5,3$  % случаев. При этом *E.coli*, *Klebsiella oxytoca* и *Enterobacter cloacae* изолированы в ассоциациях примерно в половине случаев; в то время как *Klebsiella pneumoniae* чаще встречалась в ассоциациях ( $70,8 \pm 6,5$  %), а *Serratia marcescens* – во всех случаях. Неферментирующие грамотрицательные культуры чаще встречались в монокультурах ( $52,2 \pm 4,4$  %). Среди бактерий данной группы только *Pseudomonas aeruginosa* выявляли в сообществах ( $65,1 \pm 7,2$  %). Сочетание *Acinetobacter baumannii* и *Stenotrophomonas maltophilia* с другими бактериальными культурами и грибами характеризовалось незначительным процентом ассоциативности. Так, *A.baumannii* изолировали в монокультурах более чем в 60 % случаев, *S.maltophilia* – на уровне 70 %. Энтерококки встречались в ассоциациях в  $72,4 \pm 5,1$  % случаев, а

стафилококки реже ( $54,0 \pm 7,0$  %). При этом среди *S.aureus* сосуществование микроорганизмов встречалось чаще, чем среди прочих стафилококков.

В структуре грамотрицательной флоры установлены представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), среди грамположительных – *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* Наибольший удельный вес среди всех изолятов составили НГОБ ( $30,9 \pm 2,1$  %;  $p < 0,01$ ) (рисунок 4.1).

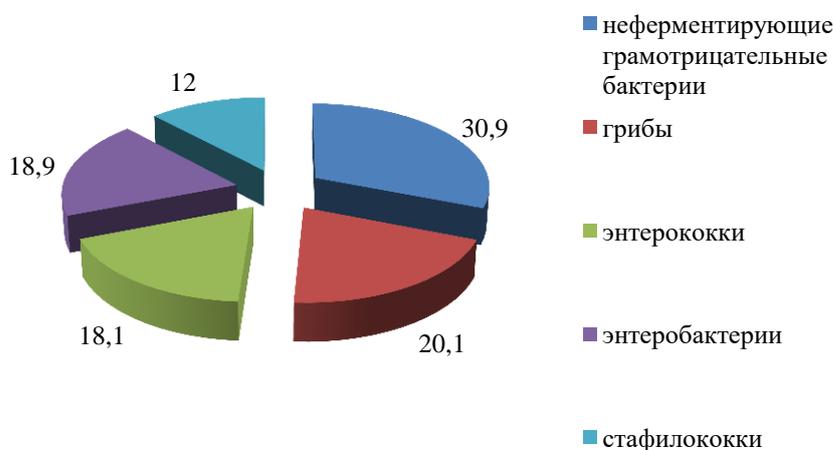


Рисунок 4.1 – Таксономическая характеристика микроорганизмов, выделенных от пациентов с ГГСИ (доля в %)

Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий установлены *P.aeruginosa*, *A.baumannii* и *S.maltophilia*. При этом доминировали ( $p < 0,01$ ) *A.baumannii*, доля которых составила пятую часть всех изолированных штаммов и  $65,9 \pm 4,2$  % в составе НГОБ. Следует также отметить, что в настоящее время ацинетобактерии занимают одно из первых мест среди возбудителей внутрибольничных инфекций и отнесены специалистами к «эмерджентным» (внезапно появившимся) [61]. Третью часть НГОБ составили штаммы *P.aeruginosa*, а встречаемость *S.maltophilia* оказалась минимальной.

Довольно широко были представлены бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* и *Serratia marcescens*), среди которых наиболее часто ( $p < 0,01$ ) встречались штаммы

*K.pneumoniae* (десятая часть всех изолятов и  $60,8 \pm 5,4$  % в составе энтеробактерий). Вторыми по частоте встречаемости оказались *E.coli* (пятая часть всех *Enterobacteriaceae*) (рисунок 4.2).

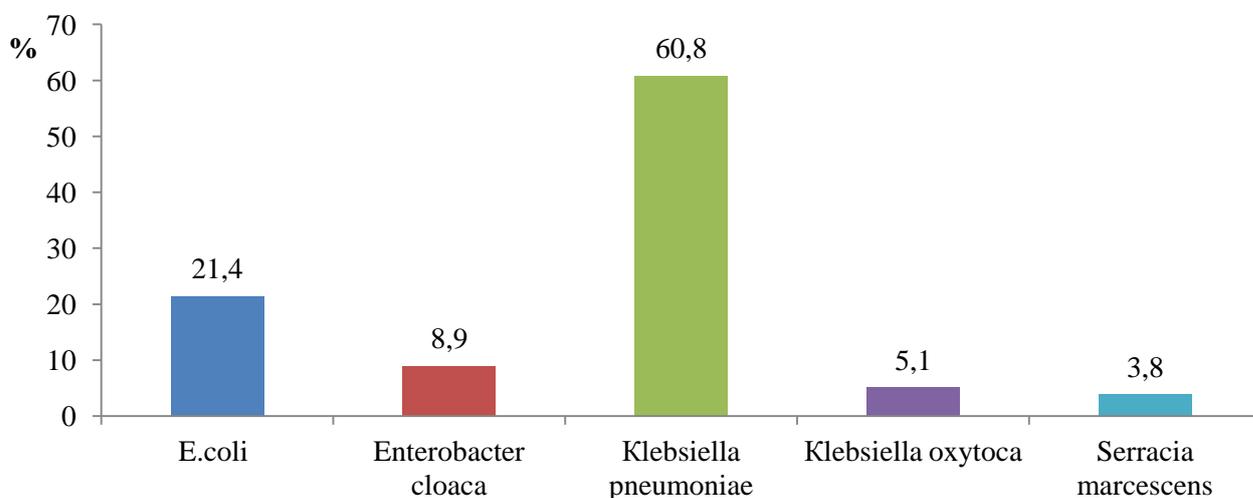


Рисунок 4.2 – Бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, выделенные от пациентов с ГГСИ (доля в %)

Среди грампозитивной микрофлоры наибольшая часть была представлена энтерококками *E.faecium* и *E.faecalis* ( $60,3 \pm 4,3$  % в составе всех кокков), роль которых в этиологии ВБИ в последние годы возрастает.

Среди стафилококков, составляющих  $39,7 \pm 4,3$  % от грампозитивной микрофлоры и  $12,0 \pm 1,5$  % от всех изолированных культур, преобладали ( $p < 0,05$ ) *S.aureus* (рисунок 4.3).

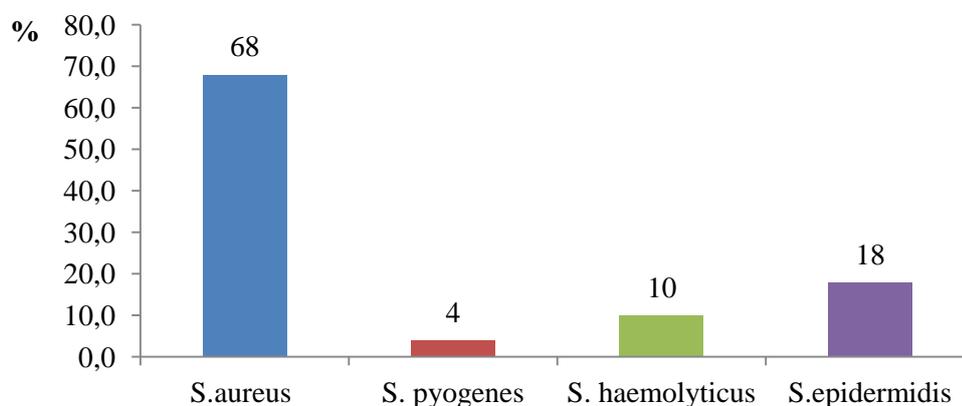


Рисунок 4.3 – Спектр стафилококков, выделенных от пациентов с ГГСИ (доля в %)

Следует подчеркнуть, что пятая часть всех позитивных находок приходилась на грибы рода *Candida* ( $20,1 \pm 1,9$  %), имеющих довольно широкий видовой состав (5 видов). Доминировали ( $p < 0,05$ ) *C.albicans* ( $67,9 \pm 5,1$  %) (рисунок 4.4).

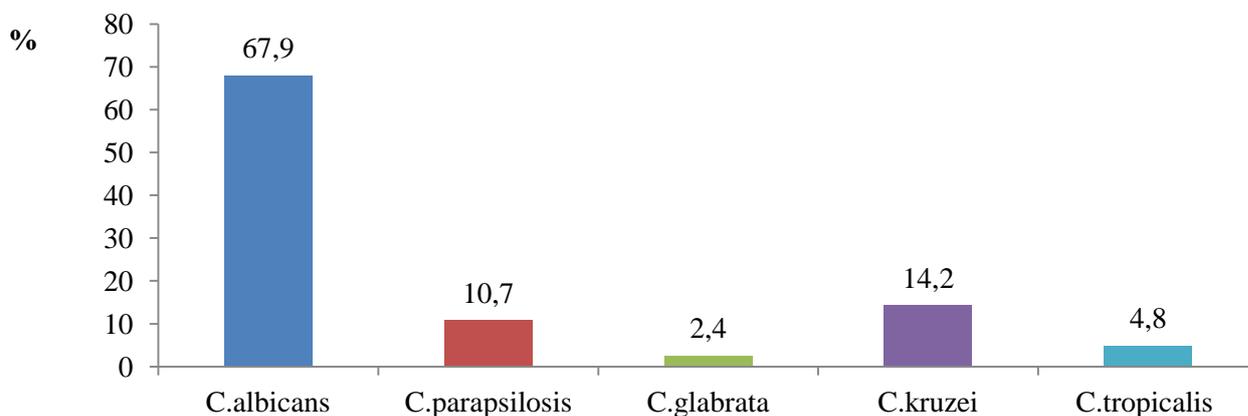


Рисунок 4.4 – Видовой состав грибов рода *Candida*, выделенных от пациентов с ГГСИ (доля в %)

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что доминирующими патогенами ГГСИ у пациентов Иркутского детского многопрофильного стационара являются *A.baumannii* ( $19,9 \pm 2,0$  %), *C.albicans* ( $13,6 \pm 1,6$  %), *K.pneumoniae* ( $11,5 \pm 1,5$  %), *P.aeruginosa* ( $10,3 \pm 1,4$  %) и *E.faecium* ( $10,0 \pm 1,4$  %) (рисунок 4.5).

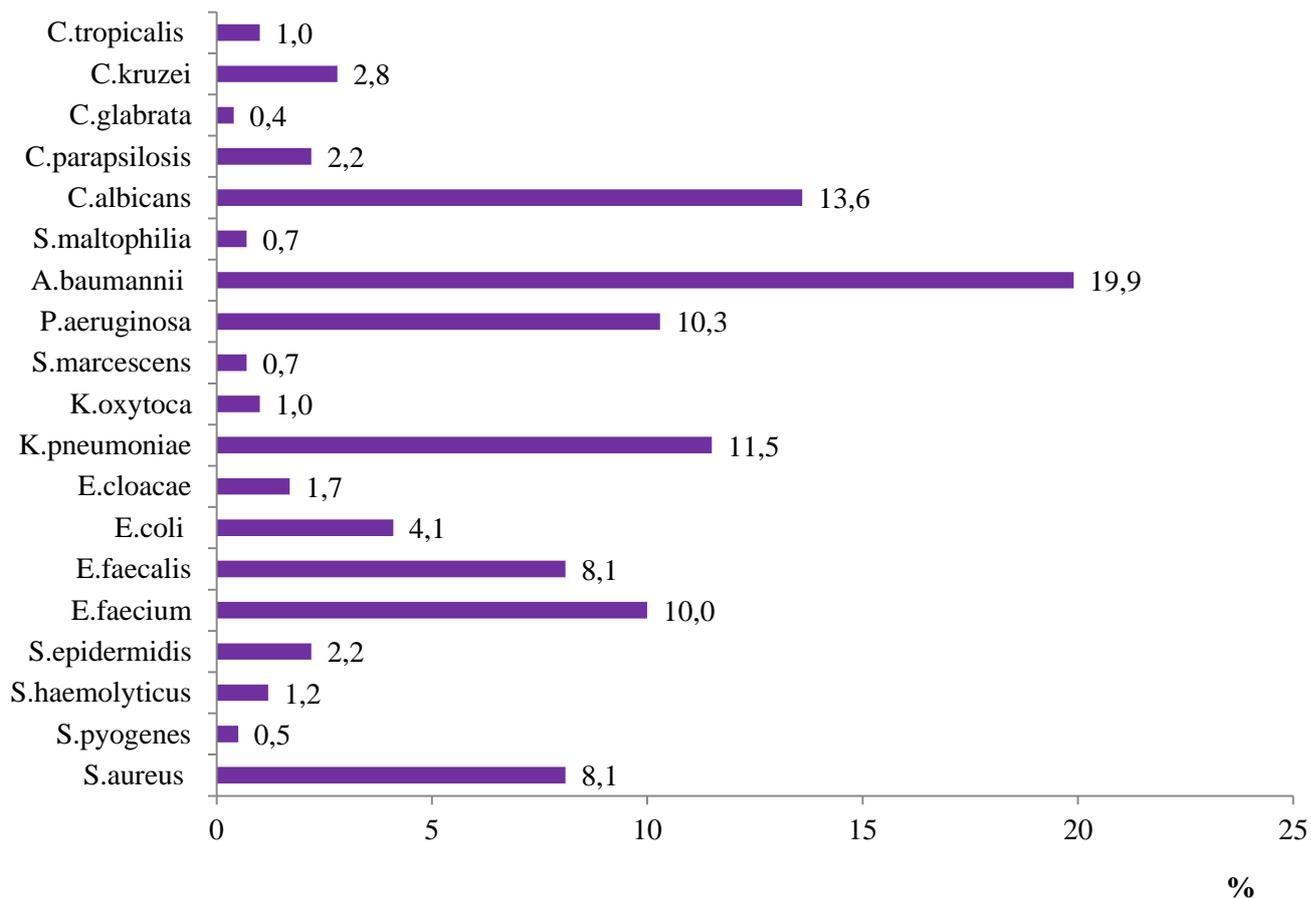


Рисунок 4.5 – Видовой спектр возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у пациентов ГБУЗ ИГОДКБ (доля в %)

Анализ изменения спектра микробиоты в многолетнем аспекте выявил значимое возрастание роли грибов в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ), а также вариабельность удельного веса грамположительной и грамотрицательной микрофлоры ( $p = 0,507$  и  $p = 0,104$  соответственно) (рисунок 4.6).

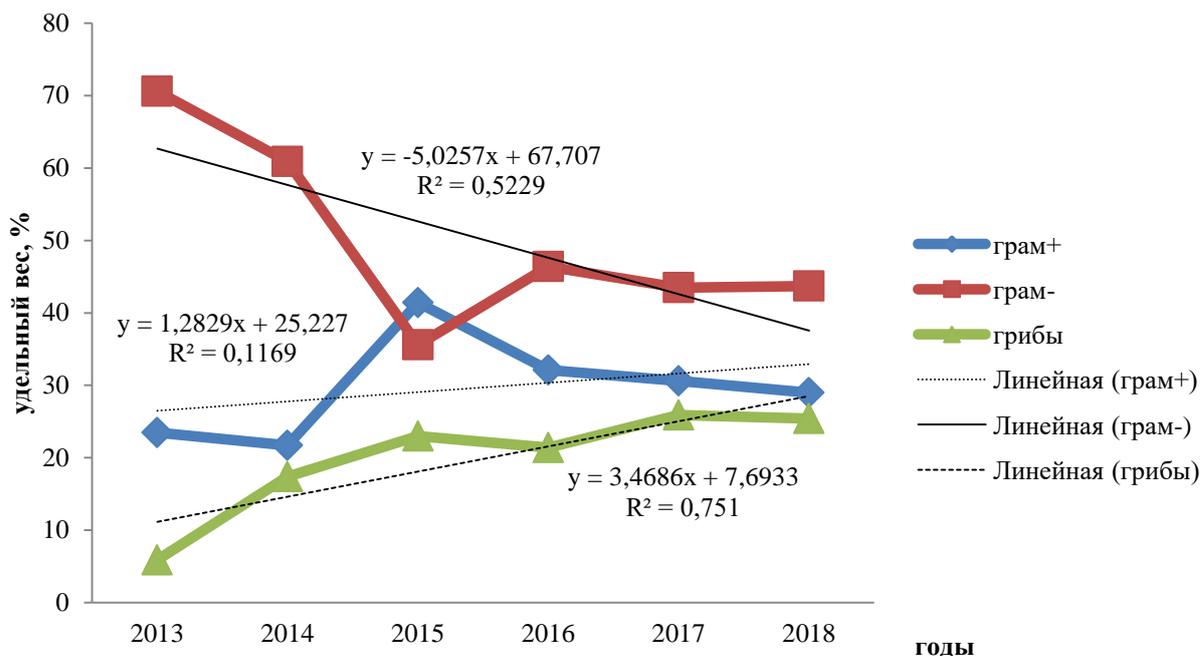


Рисунок 4.6 – Изменение спектра микроорганизмов, выделенных от пациентов с ГГСИ (доля в %)

Отмечалось увеличение частоты выделения НГОб (с 25,9 % в 2013 г. до 43,6 % в 2018 г.) за счет нарастания доли *A. baumannii* (с 16,9 % в 2013 г. до 41,0 % в 2018 г;  $p < 0,05$ ); стафилококков (в результате значимого увеличения удельного веса *S.epidermidis* на фоне стабильной часты встречаемости *S.aureus*). Можно отметить некоторое ( $p > 0,05$ ) снижение доли бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, с одновременным увеличением удельного веса *K.pneumoniae*.

При анализе данных микробиологического исследования клинически значимых локусов, имеющих отношение к органам вероятного инфекционного поражения (первичные, вторичные очаги), и представляющие важное клинко-диагностическое значение в основной патологии (кровь, мокрота, смывы с трахеобронхиального дерева, моча, раневое содержимое, жидкость брюшной полости, ликвор) показано, что наибольшая частота выделения микроорганизмов приходилась на два локуса: мокрота ( $33,0 \pm 2,9$  %) и кровь ( $31,1 \pm 2,8$  %) (рисунок 4.7 а). Из локусов мониторинга (зев, нос, кишечник), служащие, главным образом, для оценки колонизации верхних дыхательных путей и кишечника пациентов с тяжелой гнойно-септической патологией в отделениях

риска, подавляющая доля выделения микроорганизмов ( $61,2 \pm 3,9$  %) приходилась на зев (рисунок 4.7 б).

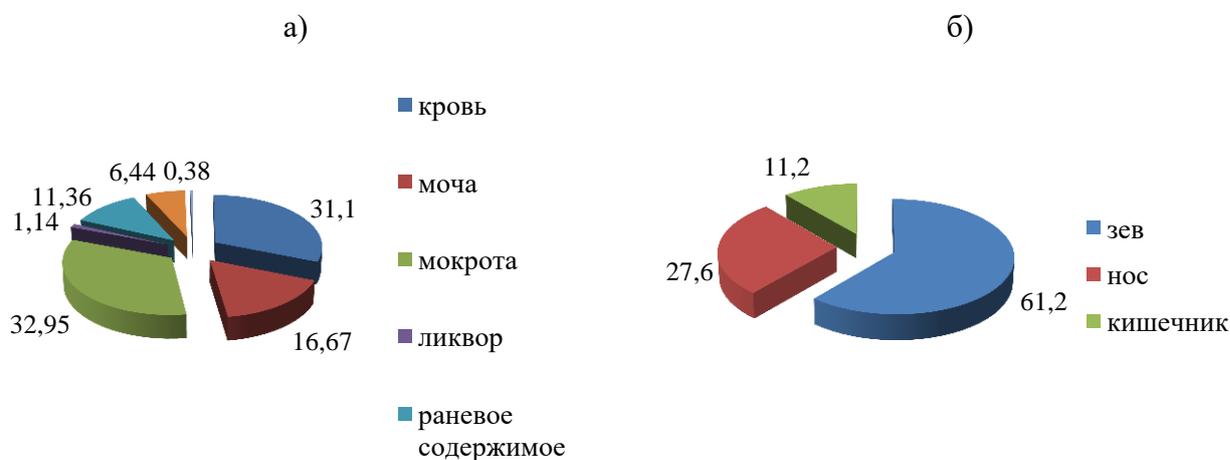


Рисунок 4.7 – Частота выделения микроорганизмов из клинически значимых локусов (а) и локусов мониторинга (б) (%)

Из клинически значимых локусов были выделены бактериальные культуры 14 видов, а также грибы рода *Candida*. В составе изолятов преобладали *A.baumannii* ( $21,7 \pm 2,5$  %), грибы рода *Candida* ( $15,2 \pm 2,2$  %), *E.faecium* ( $11,8 \pm 2,0$  %), *P.aeruginosa* ( $10,7 \pm 1,9$  %) и *K.pneumoniae* ( $9,9 \pm 1,8$  %), суммарная доля которых составила около 70 %.

Наиболее широкий спектр микроорганизмов был характерен для двух локусов: кровь и мокрота (12 видов бактерий + грибы). Из раневого биоптата и жидкости брюшной полости выделены (помимо грибов) бактериальные культуры 10 видов, из мочи – 7, ликвора – 2.

Как видно из таблицы 4.1 из крови, брюшной полости и мокроты наиболее часто обнаруживали *A.baumannii* ( $23,2 \pm 4,6$  %;  $23,5 \pm 8,2$  %; и  $27,6 \pm 4,7$  % соответственно); в раневом содержимом наиболее частым патогеном выступал *S.aureus* ( $23,3 \pm 7,7$  %), а частота высеваемости *A.baumannii* составила  $20,0 \pm 6,3$  % (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Спектр микроорганизмов, выделенных из клинически значимых локусов от пациентов с ГГСИ в ГБУЗ ИГОДКБ в 2013-2018 гг. (%)

Микроорганизм	Всего (доля в %)	Локусы					
		кровь	мокрота	моча	раневое содержимое	жидкость брюшной полости	ликвор
<i>S.aureus</i>	7,2	8,5	4,6	0,0	23,3	5,9	0,0
<i>S.haemolyticus</i>	1,5	2,4	1,2	0,0	3,3	0,0	0,0
<i>S.epidermidis</i>	3,4	7,3	0,0	0,0	6,7	5,9	0,0
<i>S.pyogenes</i>	0,4	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>E.faecalis</i>	7,6	3,7	6,9	15,9	10,0	5,9	0,0
<i>E.faecium</i>	11,8	11,0	5,8	27,3	13,3	0,0	33,3
<i>K.pneumoniae</i>	9,9	11,0	10,3	13,6	3,3	5,9	0,0
<i>K.oxytoca</i>	0,8	1,2	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>E.coli</i>	5,3	3,7	4,6	6,8	6,7	11,8	0,0
<i>E.cloacae</i>	2,3	3,7	1,2	2,3	0,0	5,9	0,0
<i>Serracia</i>	1,1	1,2	0,0	0,0	3,3	5,9	0,0
<i>P.aeruginosa</i>	10,7	8,5	18,4	2,3	6,7	11,8	0,0
<i>A.baumannii</i>	21,7	23,2	27,6	6,8	20,0	23,5	33,3
<i>S.maltophilia</i>	1,1	1,2	1,2	0,0	0,0	5,9	0,0
Грибы рода <i>Candida</i>	15,2	13,4	16,1	25,0	3,3	11,8	33,3

Энтерококки с большей частотой выделяли из мочи (суммарно  $43,2 \pm 7,4$  %), а при бактериемии их чаще выделяли в составе ассоциаций (12,3 % от всех положительных проб), чем как самостоятельный микробный патоген (4,9 %).

Энтерококки ранее не представляли значительной роли в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний, поскольку являются представителями нормального биоценоза человека [118]. Вместе с тем, в последние годы их роль стала значимой и все чаще с ними связывают развитие ИСМП. Кроме того, ряд авторов полагают, что *E.faecalis* и *E.faecium* способны активно образовывать биопленки и колонизировать внутрисосудистые, мочеточниковые катетеры и другие устройства [143,162].

Необходимо также отметить, что *A.baumannii* и грибы рода *Candida* выделяли из всех клинически значимых локусов, *P.aeruginosa* и *K.pneumoniae* – из

пяти локусов. Из ликвора были изолированы только *E.faecium*, *A.baumannii* и грибы рода *Candida*.

Выделение гемокультуры при сепсисе является важным диагностическим критерием, но успех микробиологического исследования крови зависит от многих факторов. По данным исследователей, порядка 30-60 % случаев ГГСИ остаются без бактериологического подтверждения [95]. При ретроспективном анализе результатов исследования проб крови при ГГСИ у детей ГБУЗ ИГОДКБ микробный агент изолирован лишь в 57 % случаях. Важность этиотропного лечения инфекционного заболевания в сравнении с эмпирическим очевидна. В связи с чем, для отнесения выделенных микроорганизмов из нестерильных клинически значимых локусов к вероятной этиологической роли при ГГСИ мы учитывали нескольких факторов: количество микробных клеток в исследуемом материале ( $10^5$  и более микробных клеток в мл), повторное их выделение в течение болезни, выделение идентичных штаммов из двух и более локусов.

Необходимо отметить, что шесть наиболее часто выявляемых патогенов из крови - *A.baumannii* 23,2 *Candida* 13,4 *P.aeruginosa* 8,5 *K.pneumoniae* 11,0, *E.faecium* 11,0, *S.aureus* 8,5, явились приоритетными агентами при исследовании остальных изучаемых клинически значимых локусов (таблица 4.1) и предполагают возможность учета результатов последних в терапии ГГСИ.

При исследовании локусов мониторинга были обнаружены бактериальные культуры 11 видов, а также грибы рода *Candida* (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Спектр микроорганизмов, выделенных из локусов мониторинга от пациентов с ГГСИ в ГБУЗ ИГОДКБ в 2013-2018 гг. (%)

Микроорганизм	Всего (доля в %)	В т.ч.		
		зев	нос	кишечник
<i>S.aureus</i>	8,6	6,5	11,9	11,8
<i>S.haemolyticus</i>	0,7	1,1	0,0	0,0
<i>S.pyogenes</i>	0,7	1,1	0,0	0,0
<i>E.faecalis</i>	9,2	11,8	7,1	0,0
<i>E.faecium</i>	6,6	7,5	4,8	5,9
<i>K.pneumoniae</i>	13,8	11,8	16,7	17,7
<i>K.oxytoca</i>	1,3	0,0	0,0	11,8
<i>E.coli</i>	2,0	3,2	0,0	0,0
<i>E.cloacae</i>	1,3	1,1	2,4	0,0
<i>P.aeruginosa</i>	9,9	9,7	7,1	17,7
<i>A.baumannii</i>	17,1	16,1	26,2	0,0
<i>Candida spp.</i>	29,0	30,1	23,8	35,3

Наиболее широкий спектр микроорганизмов был характерен для зева (бактериальные культуры 10 видов + грибы). Из носа, помимо грибов, были выделены культуры 7 видов, из кишечника – 5 видов.

В локусах мониторинга преимущественно определяли грибы рода *Candida* (29,0±3,7 %). Второе ранговое место занял *A.baumannii* (17,1±3,1 %), третье – *K.pneumoniae* (13,8±2,8 %). Данное ранжирование микроорганизмов было характерно для двух локусов мониторинга: зев и нос. Среди микроорганизмов, выделенных из биологического материала кишечника, также доминировали грибы рода *Candida*; однако, здесь следует отметить и частоту выделения штаммов *P.aeruginosa* (17,7 %), которые наряду с *K.pneumoniae* оказались на втором месте по частоте встречаемости, а третье ранговое место занял *S.aureus*.

Грибы рода *Candida*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.faecium* и *S.aureus* идентифицировали при исследовании материала всех трех локусов мониторинга; *A.baumannii*, *E.cloacae* и *E.faecalis* – зева и носа; *E.coli*, *S.pyogenes* и *S.haemolyticus* – выделены только из зева, а *K.oxytoca* – только из кишечника.

В результате проведенных исследований показано, что этиологический фактор с большой долей вероятности оказывает 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). Причем, *S.maltophilia* не была обнаружена у пациентов с благоприятным исходом заболевания, а при летальных исходах удельный вес ее составил около  $10,5\%$ . При ГГСИ с благоприятным исходом статистически значимого различия в участии грамотрицательной ( $44,6\pm 5,8\%$ ) и грамположительной флоры ( $41,9\pm 5,7\%$ ) не установлено. Результаты исследования показали, что сепсисы, обусловленные *S.aureus*, значимо чаще заканчивались выздоровлением пациента ( $\chi^2=12,000$ ,  $p<0,01$ ). Аналогичная закономерность установлена для *C.albicans* ( $\chi^2=5,000$ ,  $p<0,05$ ).

Влияния этиологического фактора на тяжесть состояния и длительность пребывания пациента в условиях ОРИТ не установлено ( $p=0,296$ ). В то же время у пациентов с сепсисом при наличии в клинически значимых локусах микробных ассоциаций значимо увеличивалась длительность их пребывания в ОРИТ по сравнению с пациентами с грампозитивными ( $F=3,04$ ,  $p<0,01$ ) и грамотрицательными ( $F=3,13$ ,  $p<0,01$ ) микробиотами. Вероятно, это может быть связано с образованием микробных сообществ (биопленок), основное свойство которых заключается в препятствовании воздействию на микроорганизм внешних факторов. В частности, эффект от применения антибактериальных препаратов в данных случаях значительно снижается, приводя к необходимости более продолжительной интенсивной и антибактериальной терапии.

Таким образом, полученные результаты микробиологического мониторинга у пациентов с сепсисом позволили показать широкое разнообразие микробных агентов, выявить доминирующие возбудители, показать их изменение в течение периода наблюдения, особенности в зависимости от локусов исследования, установить влияние на исход и длительность болезни.

## 4.2 Анализ резистентности основных патогенов к антибактериальным препаратам

Широкое, а зачастую бесконтрольное применение антибактериальных средств в медицинской практике оказывает влияние на формирование антибактериального профиля циркулирующих в стационаре патогенов. Контроль за динамикой этого явления в стационарах является важной задачей для адекватного и своевременного внесения корректив в тактику применения и использования антимикробных препаратов [56,140].

В ГБУЗ ИГОДКБ проводится тестирование на антибиотикочувствительность всех клинических изолятов. В рамках данной работы проведен углубленный анализ антибактериального профиля микроорганизмов, наиболее часто встречающихся в данном стационаре.

### *Уровень и динамика антибиотикорезистентности грамотрицательных микроорганизмов*

Изучение уровня и динамики антибиотикорезистентности грамотрицательных микроорганизмов показало, что среди неферментирующих грамотрицательных бактерий следует обратить внимание на *A.baumannii*, так как они обладают как естественной, так и приобретенной высокой устойчивостью к антимикробным препаратам. Установлено, что у половины штаммов *A.baumannii* ( $50,0 \pm 6,8$  %) было выявлено свойство мультирезистентности (MDR – Multi Drug Resistance). Анализ полученных данных выявил высокий уровень устойчивости ацинетобактеров к карбапенемам (имипенему –  $91,8 \pm 3,9$  % и меропенему –  $87,2 \pm 4,8$  %), представителю цефалоспоринов – цефепиму ( $93,9 \pm 4,1$  %). К аминогликозидам II и III поколений (амикацину и нетилмицину) были резистентны около половины исследованных штаммов *A.baumannii*. В то же время количество штаммов, устойчивых к цефоперазону, было минимальным. Следует обратить внимание, что практически третья часть *A.baumannii* ( $35,7 \pm 6,5$  %), являющихся этиологическими агентами ГГСИ в стационаре, резистентны к

фосфомицину, к которому в последние годы уделяется большое внимание в связи с нарастающей антибиотикорезистентностью (рисунок 4.8).

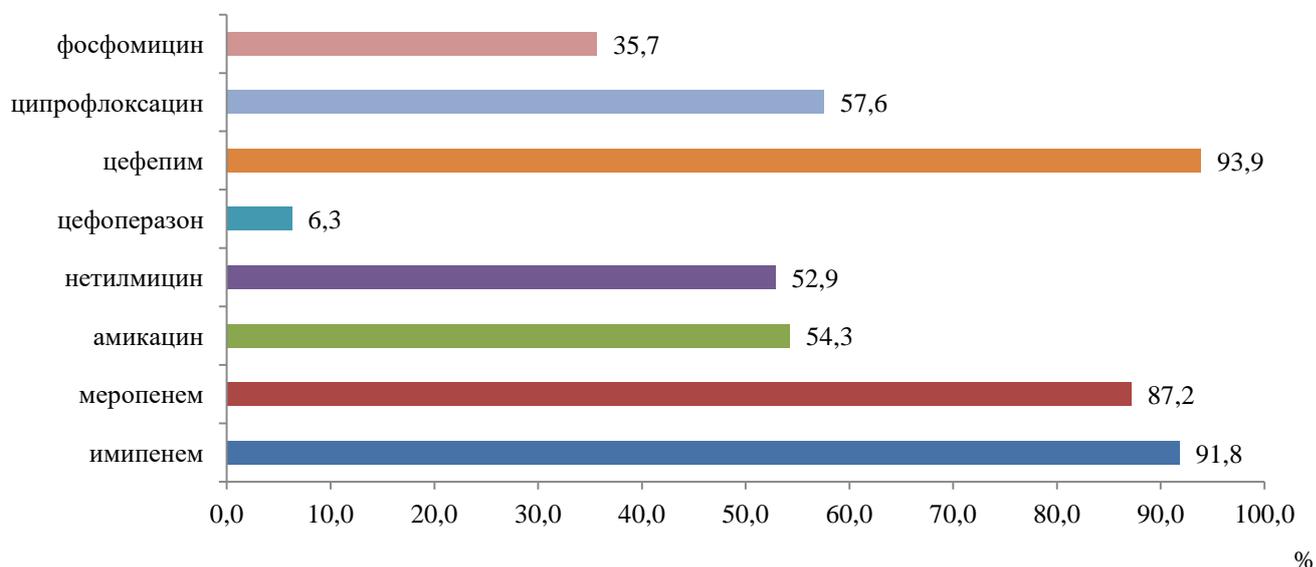


Рисунок 4.8 – Антибиотикоустойчивость *A.baumannii*, выделенных от пациентов с ГГСИ (%)

В течение изучаемого периода наблюдалось увеличение количества ацинетобактеров, устойчивых к цефепиму (с 24,3 % в 2013 г. до 97,2 % в 2018 г.;  $p < 0,05$ ) и ципрофлоксацину (с 5,5 % до 58,3 %;  $p < 0,05$ ) (рисунок 4.9 а). Изменение частоты встречаемости изолятов, устойчивых к другим АБП, варьировало (с тенденцией к повышению), за исключением представителя аминогликозидов II поколения – нетилмицина, уровень устойчивости к которому несколько снизился (с 33,3 % в 2013 г. до 27,3 % в 2018 г.) (рисунок 4.9 б).

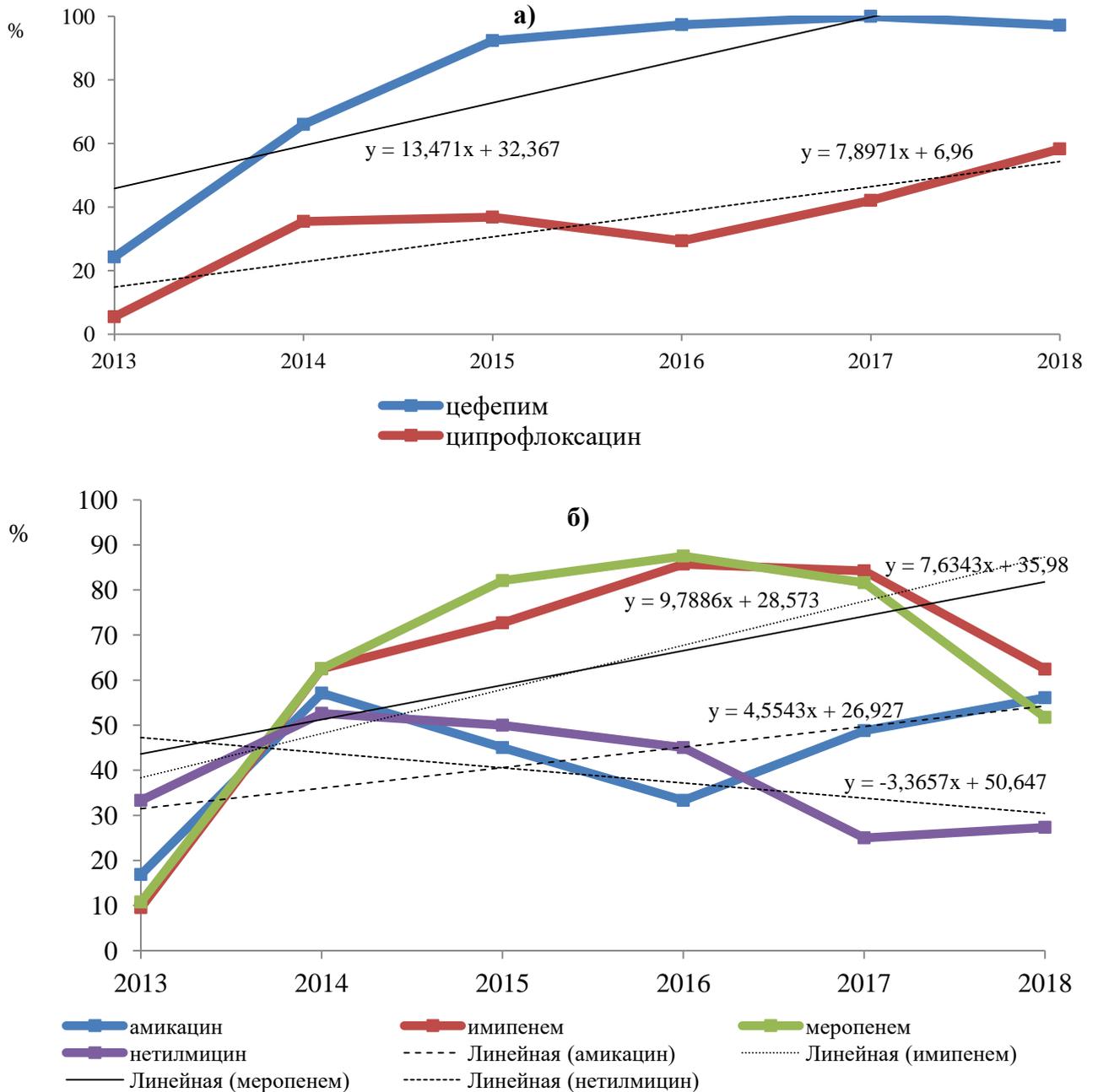


Рисунок 4.9 а, б – Динамика антибиотикоустойчивости *A.baumannii* за период 2013-2018 гг. (%)

У второго представителя НГОб – *P.aeruginosa* также выявлена мультирезистентность, хотя встречалась MDR реже, чем у *A.baumannii* ( $30,8 \pm 6,4$  %;  $p < 0,05$ ). Наибольшая устойчивость *P.aeruginosa* отмечалась к цефалоспориноу III поколения – цефтазидиму ( $65,6 \pm 6,5$  %). К карбапенемам, нетилмицину и цефепиму проявили резистентность около половины изолятов *P.aeruginosa*, к фосфомицину – пятая часть. Самой низкой была устойчивость к цефоперазону ( $30,4 \pm 6,3$  %) (рисунок 4.10).

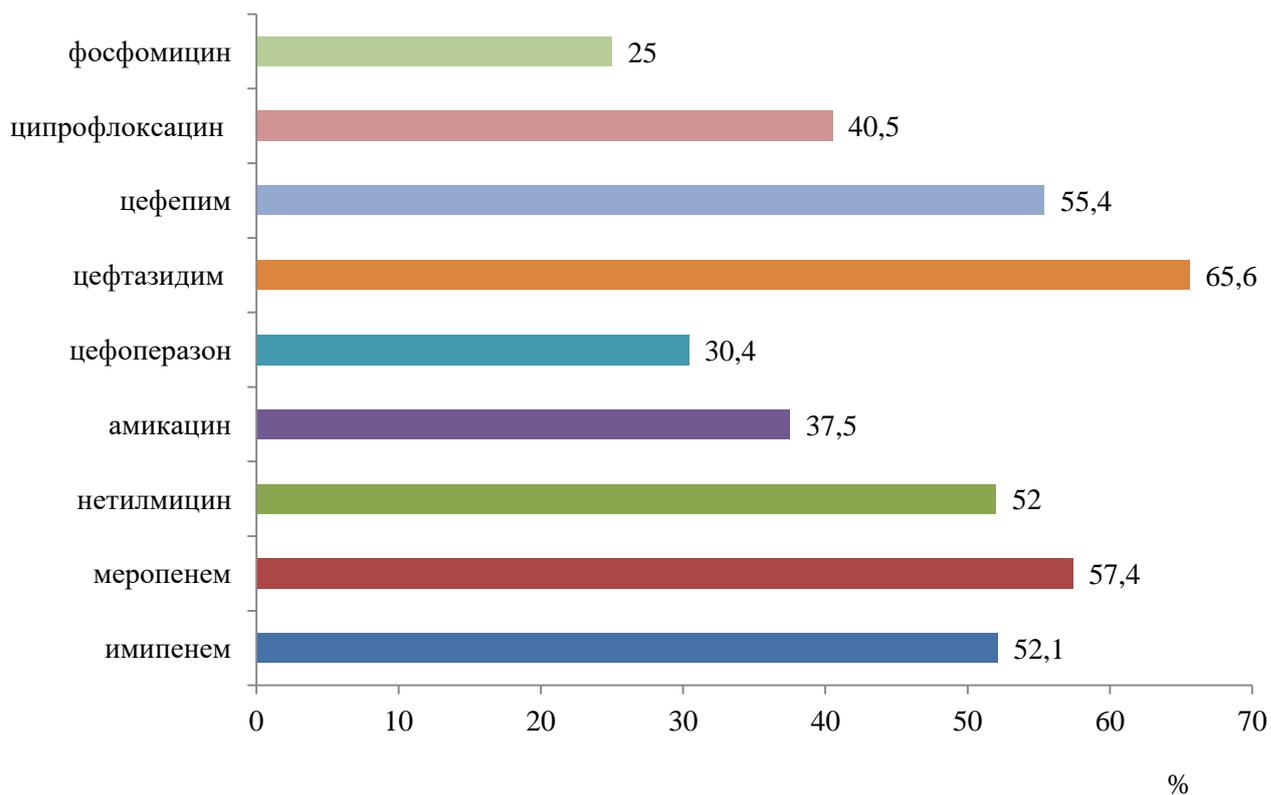


Рисунок 4.10 – Антибиотикоустойчивость *P.aeruginosa*, выделенных от пациентов ГГСИ (%)

Установлено, что металло-беталактамазами обладали 44,4 % штаммов *P.aeruginosa*, выделенных от пациентов с ГГСИ. В то же время в многолетнем аспекте у *P.aeruginosa* наблюдалось значимое ( $p < 0,05$ ) снижение частоты встречаемости металло-беталактамаз ( $r = -0,824$ ). Изменение уровня антибиотикоустойчивости в течение периода наблюдения показало варьирование показателей с тенденцией к понижению устойчивости к карбапенемам и аминогликозидам (рисунок 4.11 а). Резистентность к цефалоспорином и фторхинолонам снижалась к 2016 г., однако, в 2017-2018 гг. вновь наблюдалось повышение уровня устойчивости к АБП указанных групп (рисунок 4.11 б).

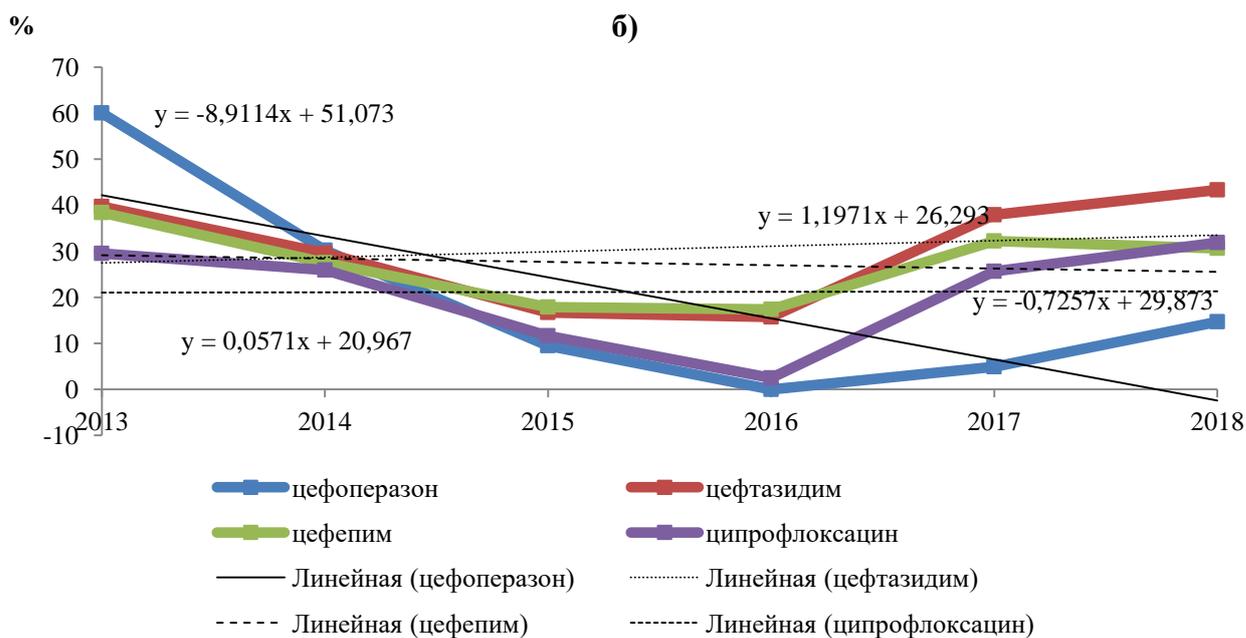
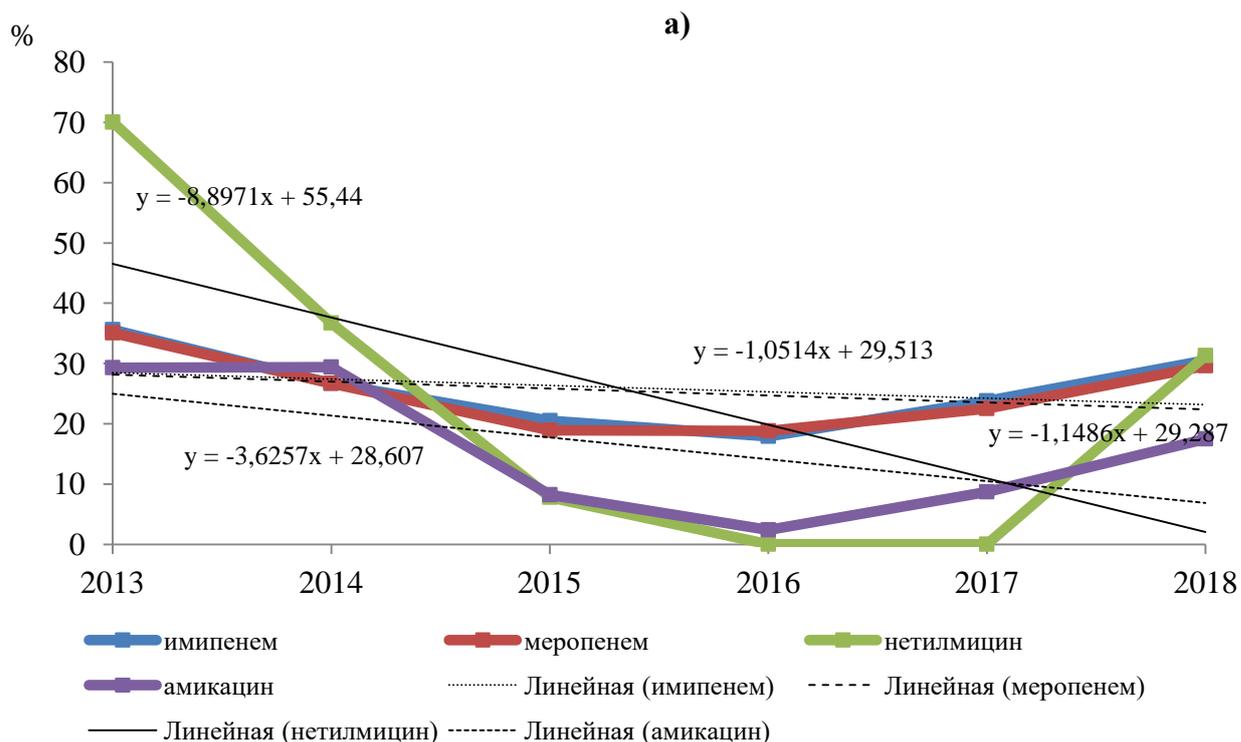


Рисунок 4.11 а, б – Динамика антибиотикоустойчивости *P.aeruginosa* за период 2013-2018 гг. (%)

Высокий уровень антибиотикоустойчивости продемонстрировали изоляты *S.maltophilia*: все штаммы обладали MDR; в 100,0 % случаев были резистентны ко всем исследованным в работе АБП, за исключением ципрофлоксацина.

Установлено, что наиболее часто встречаемые при ГГСИ в детском многопрофильном стационаре представители семейства *Enterobacteriaceae* – *K.pneumoniae* продемонстрировали мультирезистентность в  $41,2 \pm 8,4$  % случаев. Клебсиеллы проявили значительную устойчивость к АБП разных групп. Так, высоким оказался уровень резистентности к цефалоспорино I поколения (цефазолину) –  $94,1 \pm 3,7$  %, а также II (цефуроксим) и III (цефтриаксон) поколений (на уровне 88 %). Количество штаммов, устойчивых к цефалоспорино IV поколения (цефепим) не превышало 77 %. Уровень резистентности к аминогликозидам также был высоким, но снижался от АБП II поколения (гентамицин и нетилмицин) до представителей III поколения (амикацин). Кроме того, выявлена карбапенемустойчивость *K.pneumoniae* (рисунок 4.12).

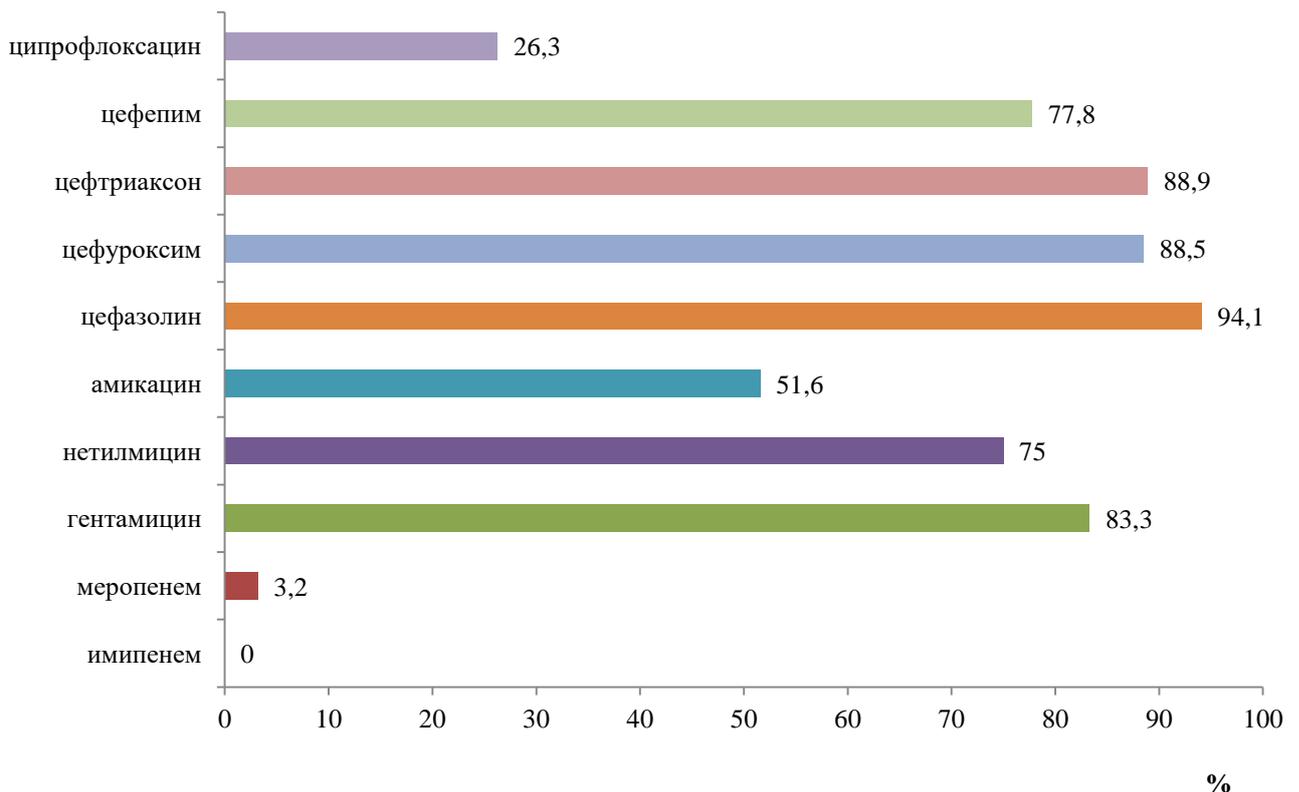


Рисунок 4.12 – Антибиотикоустойчивость *K.pneumoniae*, выделенных от пациентов с ГГСИ (%)

Продукция  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра отмечалась более, чем у половины изолятов *K.pneumoniae* ( $62,9 \pm 8,1$  %). В то же время в течение периода

наблюдения имело место снижение удельного веса штаммов, продуцирующих БЛРС ( $p < 0,01$ ). По данным многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015-2016», антибиотикоустойчивость наиболее типичных представителей нозокомиальных ГСИ – *K.pneumoniae* характеризуется тенденцией к росту, в т.ч. за счет распространения БЛРС [105].

Устойчивость к цефазолину у *K.pneumoniae* была высокой в течение всего периода исследования. Резистентность к цефуросиму и цефтриаксону существенно варьировала. В то же время наблюдалось значимое ( $p < 0,01$ ) снижение уровня антибиотикоустойчивости *K.pneumoniae* к цефалоспору IV поколения – цефепиму (рисунок 4.13 а).

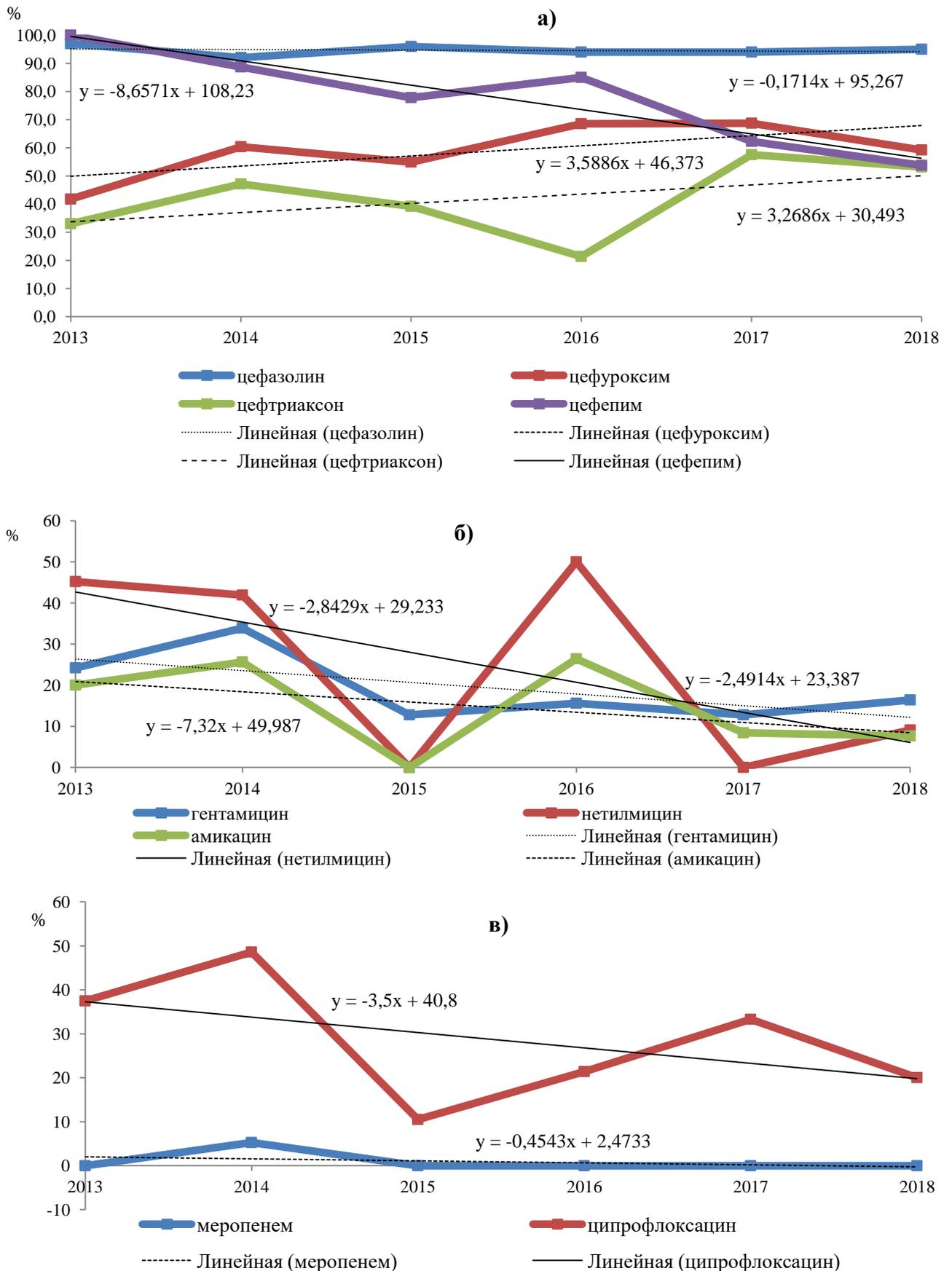


Рисунок 4.13 а, б, в – Динамика антибиотикоустойчивости *K. pneumoniae* за период 2013-2018 гг. (%)

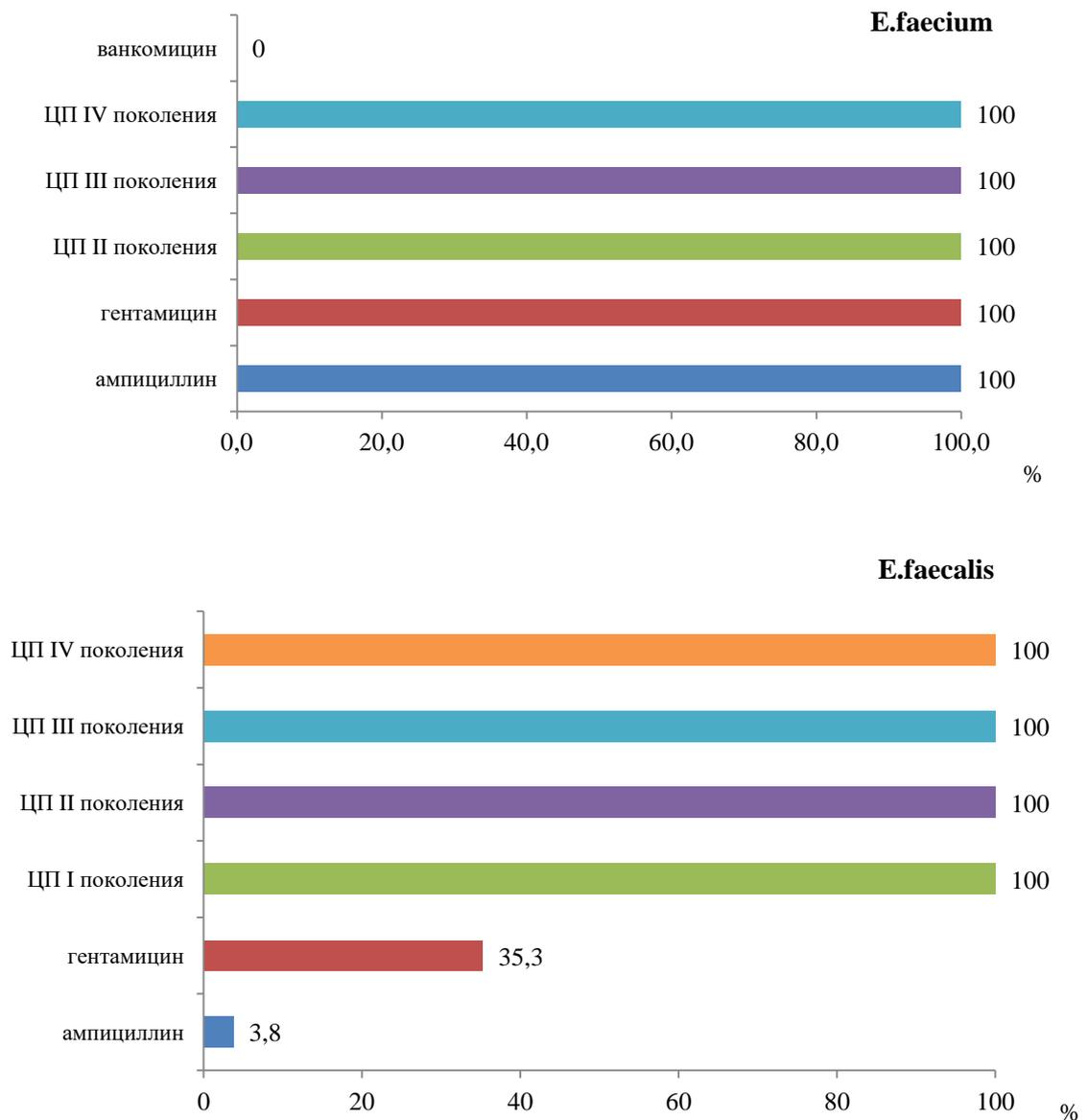
Устойчивость клебсиелл к аминогликозидам снизилась в 2015 г., затем в 2016 г. имело место повышение уровня антибиотикорезистентности с последующим снижением количества устойчивых штаммов к концу исследуемого периода (рисунок 4.13 б). Резистентность *K.pneumoniae* к ципрофлоксацину изменялась от 37,5 % в 2013 г. до 20,0 % в 2018 г. Клебсиеллы, устойчивые к меропенему, были установлены только в 2014 г. (рисунок 4.13 в).

Помимо вышеуказанных представителей грамотрицательных микроорганизмов, следует отметить штаммы *E.coli*, которые характеризовались мультирезистентностью в  $42,9 \pm 13,2$  % случаев. У третьей части изолятов *E.coli* выявлены БЛРС. Высокий уровень устойчивости кишечная палочка проявила в отношении ампициллина, невигамона, цефалоспоринов (на уровне 83,3-96,9 %). К карбапенемам все изоляты *E.coli* были чувствительны.

#### **Уровень и динамика антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов**

В результате проведенных исследований установлено, что среди грампозитивных микробиот наибольший уровень устойчивости к антимикробным препаратам проявляли *E.faecium*, которые в  $51,5 \pm 8,6$  % случаев характеризовались мультирезистентностью. Штаммы *E.faecium* в 100,0 % проявили устойчивость к цефалоспорином II-IV поколений, аминогликозиду II поколения (гентамицину) и представителю пенициллинов (ампициллину). В то же время все они обладали чувствительностью к ванкомицину.

У энтерококков *E.faecalis* MDR не установлена. Среди штаммов *E.faecalis* резистентными к цефалоспорином I-IV поколений оказались все изолированные микробиоты, однако, в отличие от *E.faecium*, их устойчивость к гентамицину обнаружена лишь в  $35,3 \pm 9,5$  % случаев, а ампициллин оказался эффективным препаратом ( $96,2 \pm 3,7$  % чувствительных штаммов) (рисунок 4.14).



Прим.: ЦП – цефалоспорины

Рисунок 4.14 – Антибиотикорезистентность энтерококков, изолированных от пациентов с ГГСИ (%)

Среди *S.aureus* штаммов, характеризующихся MDR, не обнаружено. Все изоляты *S.aureus* обладали чувствительностью к макролидам (азитромицину и эритромицину). Устойчивость к цефалоспорином I-IV поколений была невысокой и варьировала на уровне 3-4 %. К линкомицину был устойчив каждый десятый штамм. Выявлена устойчивость к оксациллину и цефокситину (рисунок 4.15).

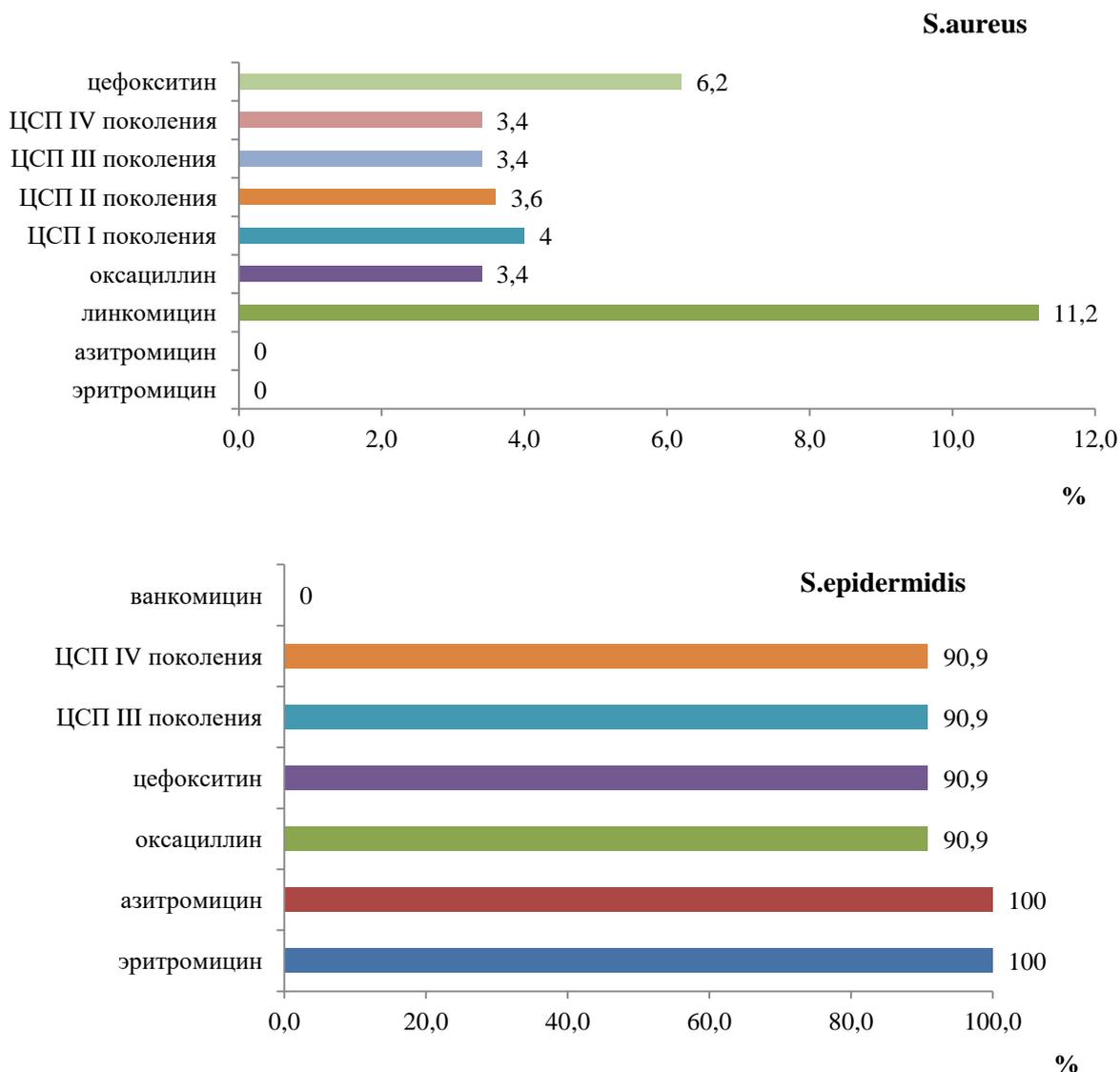


Рисунок 4.15 – Антибиотикорезистентность стафилококков, изолированных от пациентов с ГГСИ (%)

Эпидермальные стафилококки характеризовались более высоким уровнем устойчивости по сравнению со *S.aureus*. Более половины штаммов *S.epidermidis* характеризовались мультирезистентностью. Ко всем основным группам антимикробных препаратов (цефалоспорином, макролидам, пенициллинам) штаммы *S.epidermidis* проявляли устойчивость в 90,9-100 % случаев. В то же время следует отметить, что *S.epidermidis*, резистентных к ванкомицину, не выявлено (см. рисунок 4.15).

Таким образом, проведенные исследования показали, что среди *Enterobacteriaceae* и НГОб количество штаммов с MDR было примерно равным

(41,7±6,1 % и 43,8±4,6 % соответственно). Причем, если у энтеробактерий (*K.pneumoniae* и *E.coli*) частота встречаемости MDR находилась на одинаковом уровне, то среди НГОБ более высокий ( $p<0,05$ ) показатель мультирезистентности выявлен у *A.baumannii* (50,0±6,8 %) по сравнению с *P.aeruginosa* (30,8±6,4 %). Обращает на себя внимание, что все штаммы *S.maltophilia* обладали MDR. Энтерококки продемонстрировали MDR в 27,9±3,7 % случаев, стафилококки – почти в два реже. Среди стафилококков мультирезистентность установлена только у *S.epidermidis*, энтерококков – у *E.faecium* (у *S. aureus* и *E. faecalis* MDR не выявлена).

Также проведена сравнительная оценка показателей антибиотикорезистентности ведущих этиологических агентов: возбудителей внутрибольничных и внебольничных (заносы) ГГСИ.

При анализе показателей резистентности штаммов *K. pneumoniae*, внутрибольничных и внебольничных возбудителей, значимых различий не было выявлено. Более высокий уровень резистентности внутрибольничные штаммы *K. pneumoniae* продемонстрировали в отношении к гентамицину, нетилмицину, цефепиму, цефуроксиму, ципрофлоксацину и цефтриаксону. Штаммы *K. pneumoniae* внебольничные («заносы») оказались более устойчивыми к амикацину и цефазолину. Данные микроорганизмы с одинаковой частотой обладали способностью к продукции БЛРС. В то же время карбапенем-устойчивыми оказались только внутрибольничные штаммы *K. pneumoniae* (рисунок 4.16).

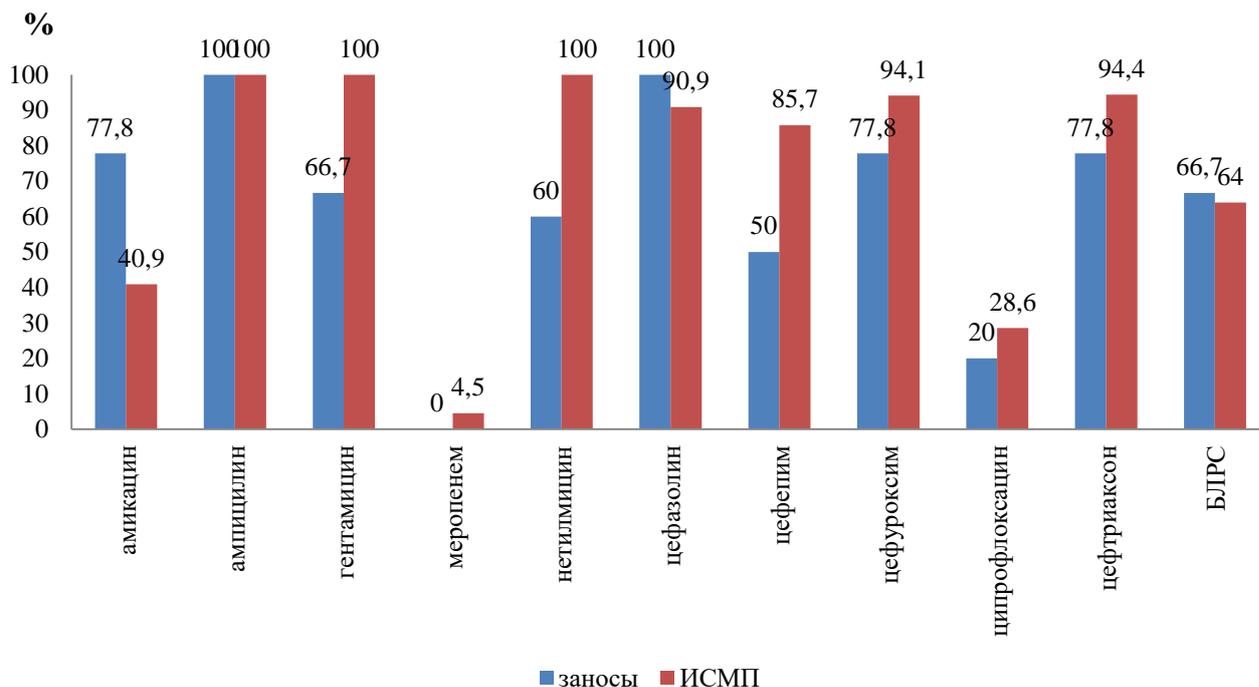


Рисунок 4.16 – Сравнительная характеристика уровня антибиотикорезистентности внутрибольничных штаммов *K.pneumoniae* и при «заносах» (доля в %)

При исследовании *P.aeruginosa* выявлен значительно более высокий уровень резистентности внутрибольничных штаммов по сравнению с «заносами» по всем протестированным АБП. Также следует отметить, что только внутрибольничные изоляты *P.aeruginosa* продуцировали металло-бета-лактамазы (рисунок 4.17).

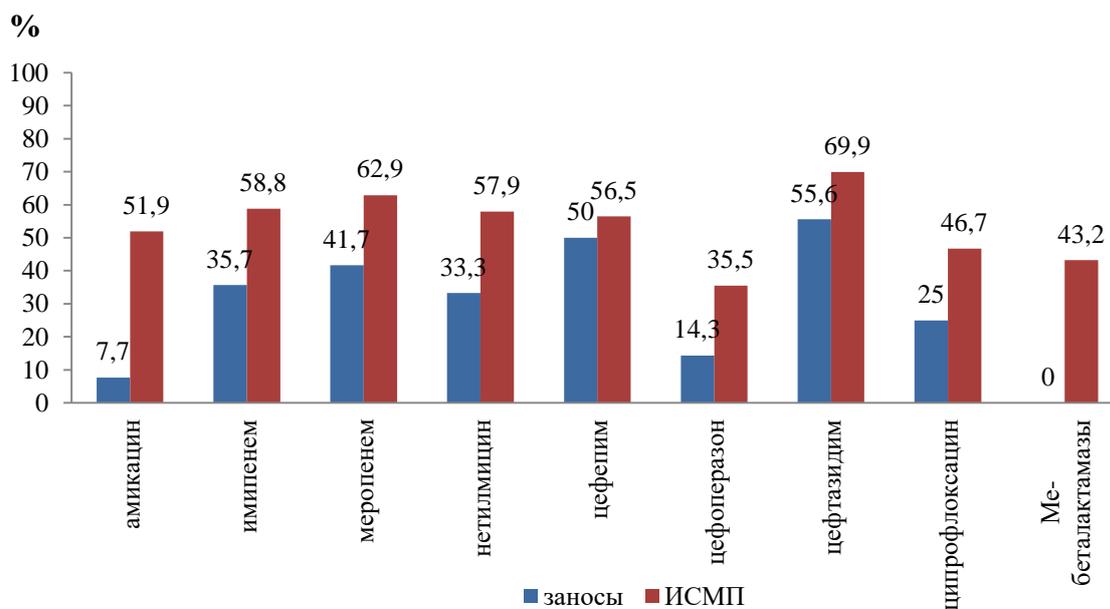


Рисунок 4.17 – Сравнительная характеристика уровня антибиотикорезистентности внутрибольничных штаммов *P.aeruginosa* и при «заносах» (доля в %)

При сравнении свойств *A.baumannii* у внутрибольничных штаммов выявлены значимо более высокие показатели резистентности к меропенему и амикацину ( $p < 0,05$ ). В отношении других АБП (хинолонов и цефалоспоринов) существенных различий не установлено ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4.18).

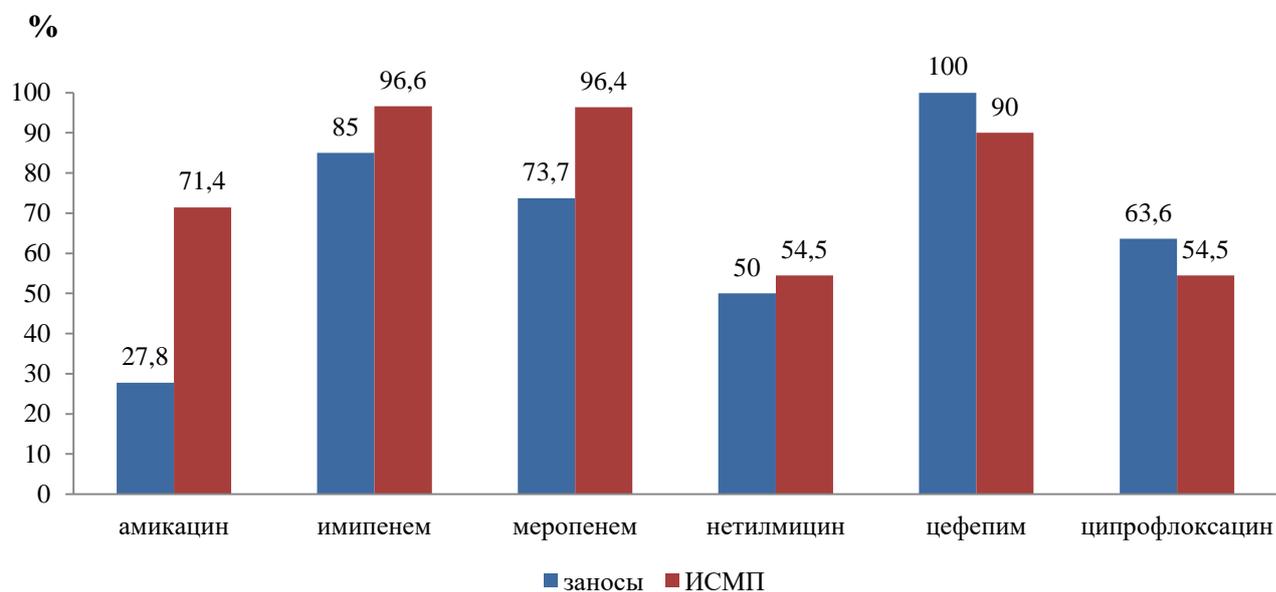


Рисунок 4.18 – Сравнительная характеристика уровня антибиотикорезистентности внутрибольничных штаммов *A.baumannii* и при «заносах» (доля в %)

Таким образом, проведенные исследования позволили на примере крупной областной многопрофильной больницы определить уровень антибиотикорезистентности основных патогенов генерализованных гнойно-септических инфекций и оценить изменение данного свойства в течение периода наблюдения.

## ГЛАВА 5. СПОСОБНОСТЬ К БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЮ У МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

В последние годы все больший интерес в медицинской практике приобретает изучение биопленкообразования отдельных видов бактерий и их участие в инфекционной патологии человека. Биопленка – особая форма существования микроорганизмов, связанных между собой и погруженных в межклеточный матрикс. Бактерии в составе БП защищены от действия различных агрессивных агентов, факторов иммунной системы организма-хозяина [36]. Микроорганизмы, циркулирующие во внутрибольничной среде, такие как *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *K.pneumoniae* и другие, характеризуются повышенной способностью к формированию биопленок, которые стимулируются неадекватной антибиотикотерапией и использованием дезинфектантов [133,139,195]. Повышенная антибиотикорезистентность госпитальных штаммов микроорганизмов, сопровождающаяся биопленкообразованием, значительно затрудняет лечение и может приводить к серьезным последствиям для здоровья пациентов [148,150].

### 5.1 Результаты изучения способности микроорганизмов к формированию биопленок

В ходе выполнения данного раздела работы на способность формировать биопленки были протестированы бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, неферментирующие грамотрицательные бактерии и коагулазоотрицательные стафилококки (CoNS), выделенные от пациентов изучаемого детского стационара с тяжелыми гнойно-септическими инфекциями.

Установлено, что способностью к биопленкообразованию обладали большинство исследованных штаммов ( $93,1 \pm 3,3$  %). Свойство формировать

био пленки было выявлено у всех стафилококков, а среди *Enterobacteriaceae* и НГОБ данный показатель был несколько ниже, но при этом, не достигал значимых различий ( $p>0,05$ ) (рисунок 5.1).

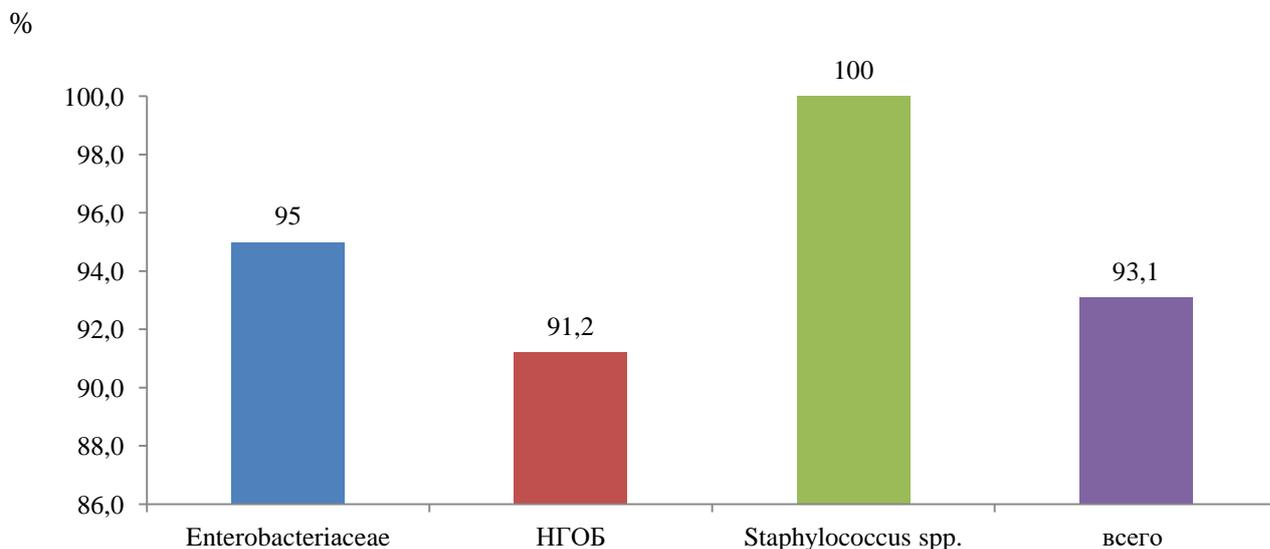


Рисунок 5.1 – Способность формировать био пленки у бактерий разных таксономических групп, выделенных от пациентов с ГГСИ (доля в %)

Среди бактерий семейства *Enterobacteriaceae* более низкий показатель био пленкообразования был у *E. coli*. Все остальные энтеробактерии способность формировать БП проявили в 100,0 % случаев. Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий свойство био пленкообразования реже выявляли у *P.aeruginosa* (около 90 %); у *A.baumannii* данное свойство наблюдалось в  $92,3\pm 7,3$  %; *S. maltophilia* – в 100,0 % случаев. Все исследованные штаммы CoNS также оказались способными формировать био пленки (рисунок 5.2).

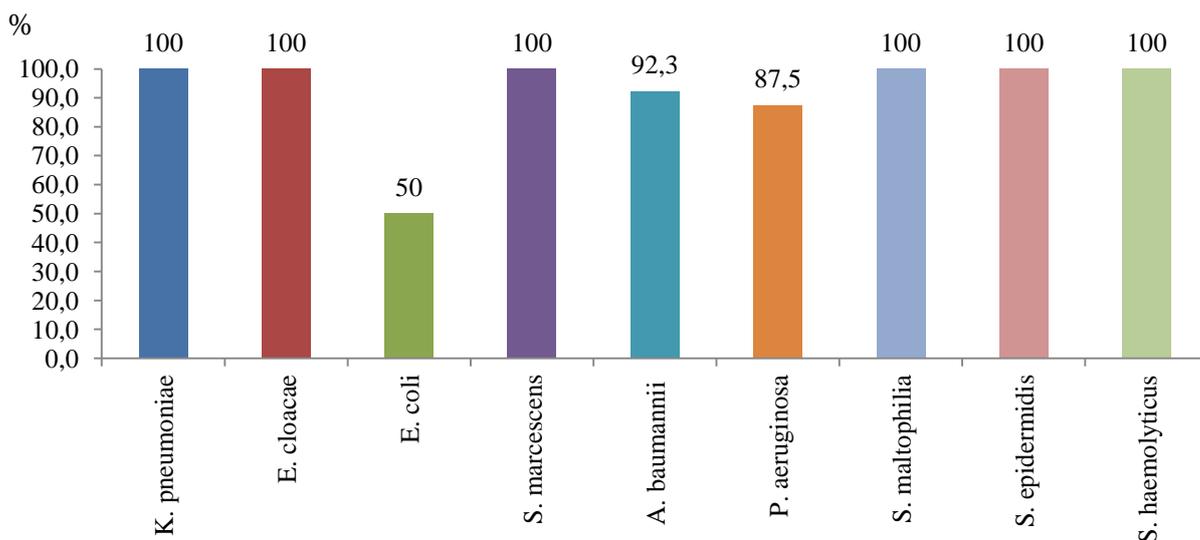


Рисунок 5.2 – Биоленкообразование у бактерий разных видов (доля в %)

Оценка результатов спектрофотометрического исследования (при измерении в единицах оптической плотности (ОП)) показала следующее распределение штаммов по степени биоленкообразования. Не установлена способность к формированию БП у  $6,9 \pm 2,6$  % изолятов. Подавляющее большинство  $58,6 \pm 6,4$  % протестированных штаммов ( $p < 0,01$ ) показало умеренную степень биоленкообразования; пятая часть – слабую активность, а высокая степень биоленкообразования наблюдалась лишь у  $15,5 \pm 4,7$  % (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Активность биоленкообразования микроорганизмов, выделенных от больных ГГСИ

Степень биоленкообразования (в ед. ОП)	Доля (%)	$\pm m$
Высокая	15,5	$\pm 4,7$
Умеренная	58,6	$\pm 6,4$
Слабая	19,0	$\pm 5,1$
Отсутствие БП	6,9	$\pm 2,6$

Умеренной степенью биоленкообразования обладала основная часть ( $p < 0,05$ ) энтеробактерий; десятая часть – продемонстрировала высокую активность. Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий умеренная степень образования БП выявлена почти у 60 % штаммов (рисунок 5.3).

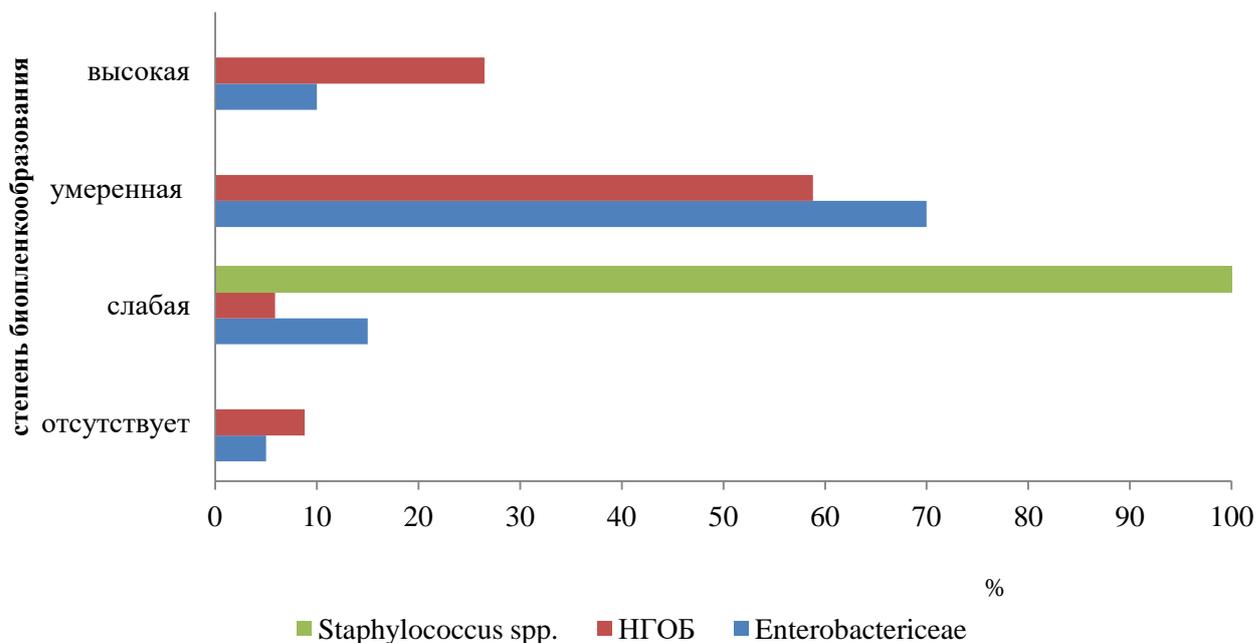


Рисунок 5.3 – Характеристика бактерий разных таксономических групп по степени активности биопленкообразования (доля в %)

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 (рисунок 5.4).

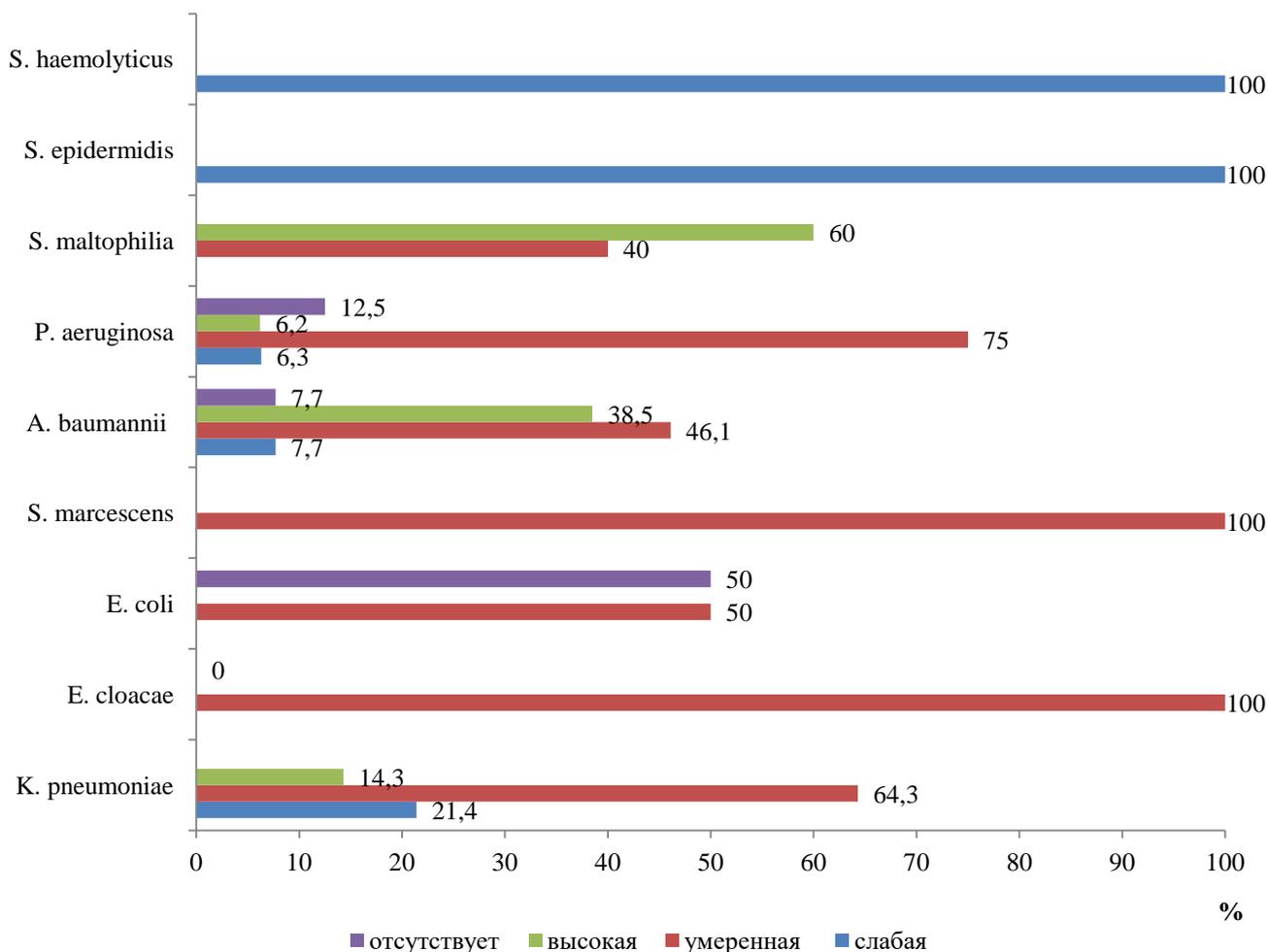


Рисунок 5.4 – Характеристика бактерий разных видов по степени биопленкообразования (доля в %)

Установлено, что средняя степень способности к биопленкообразованию выявлена у микроорганизмов, выделенных из двух клинически значимых локусов (трахеобронхиальное дерево+мокрота, брюшная полость), а также из обоих исследованных локусов мониторинга. У половины штаммов, выделенных из крови и из раневого содержимого, обнаружено биопленкообразование слабой степени. В то же время следует отметить, что микроорганизмы, обладающие высокой степенью пленкообразующей способности, были преимущественно получены из клинически значимых локусов: кровь (25,0 %) и трахеобронхиальное дерево+мокрота (31,2 %) (рисунок 5.5).

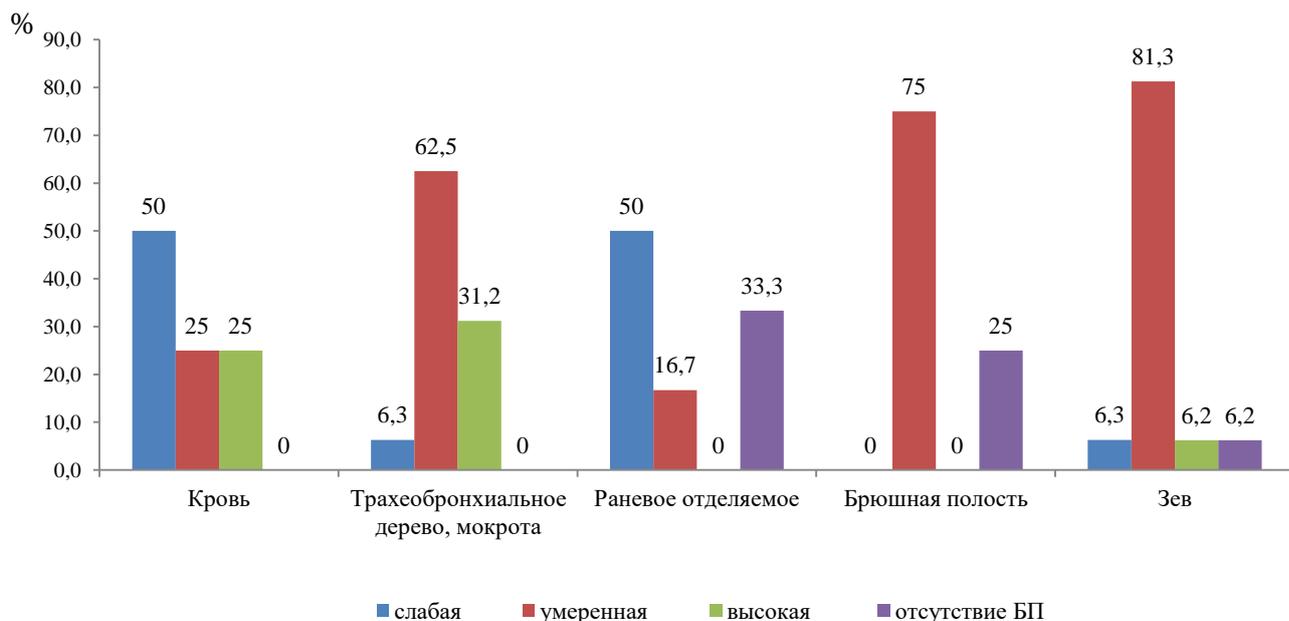


Рисунок 5.5 – Характеристика степени активности биообразование у изолятов из различных локусов (%)

Таким образом, преимущественная 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 биообразование. Самая низкая степень биообразование выявлена у стафилококков, наиболее высокая степень - у всех исследуемых представителей НГОБ, а среди бактерий семейства *Enterobacteriaceae* – у *K.pneumoniae*.

## 5.2 Воздействие дезинфицирующих средств на процессы ингибирования и деструкции биопленок

Одним из направлений изучения резистентности возбудителей к дезинфицирующим средствам (ДС) является исследование процессов ингибирования и деструкции (разрушения) биопленок под действием дезинфектантов с разным активным компонентом [52].

В ходе выполнения работы были протестированы штаммы бактерий, наиболее часто встречающиеся среди возбудителей ИСМП (*K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ( $n=33$ )).

Изучение влияния на свободноживущие (планктонные) и фиксированные микробные клетки в условиях биопленок под воздействием дезинфекционных препаратов проводилось в стандартных режимах использования концентрации ДС. Использовали дезинфектанты, относящиеся к классу кислородсодержащих (ДС 1) и композиционных (ДС 2, ДС 3).

Установлено, что при воздействии ДС 1 в концентрациях (0,7 % – 3,0 %) полностью подавляется рост планктонных клеток протестированных возбудителей ИСМП (*P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*).

Изучение процессов ингибирования и деструкции показало, что использованные концентрации ДС 1, в 100,0 % случаев препятствовали образованию биопленки у культур *P.aeruginosa*. В то же время, сформированные биопленки *P.aeruginosa* в 70,0 % были устойчивыми к воздействию указанного дезинфектанта.

Использование ДС 1 в отношении *Acinetobacter spp.* показало его способность препятствовать образованию данными штаммами биопленки в 45,5 % случаев. Биопленки, образованные *Acinetobacter spp.*, почти в половине случаев были устойчивыми к действию препарата.

Культуры *K.pneumoniae* в 33,3 % были чувствительны к воздействию ДС 1 в стандартных концентрациях. Третья часть зрелых биопленок, образованных *K.pneumoniae*, были устойчивы к разрушению при воздействии данного средства.

Влияние композиционных дезинфекционных средств на процессы биопленкообразования было протестировано на десяти штаммах *P.aeruginosa*. Установлено, что рекомендованные в инструкциях по применению дезинфектантов ДС 2 и ДС 3 концентрации, обладали биоцидным действием, в 100 % случаев подавляя рост планктонных клеток.

Результаты экспериментальных исследований показали, что ДС 3 при использовании в стандартной концентрации (0,25 %) ингибировал образование биопленок у 90,0 % *P.aeruginosa*. Менее эффективным оказалось ДС 2 (концентрация 0,5 %): ингибирование процесса биопленкообразования наблюдалось в 70,0 % случаев.

Воздействие ДС 2 и ДС 3 в стандартных концентрациях на сформированную зрелую биопленку было не эффективно в 70,0 % и 80,0 % случаев соответственно (рисунок 5.6).

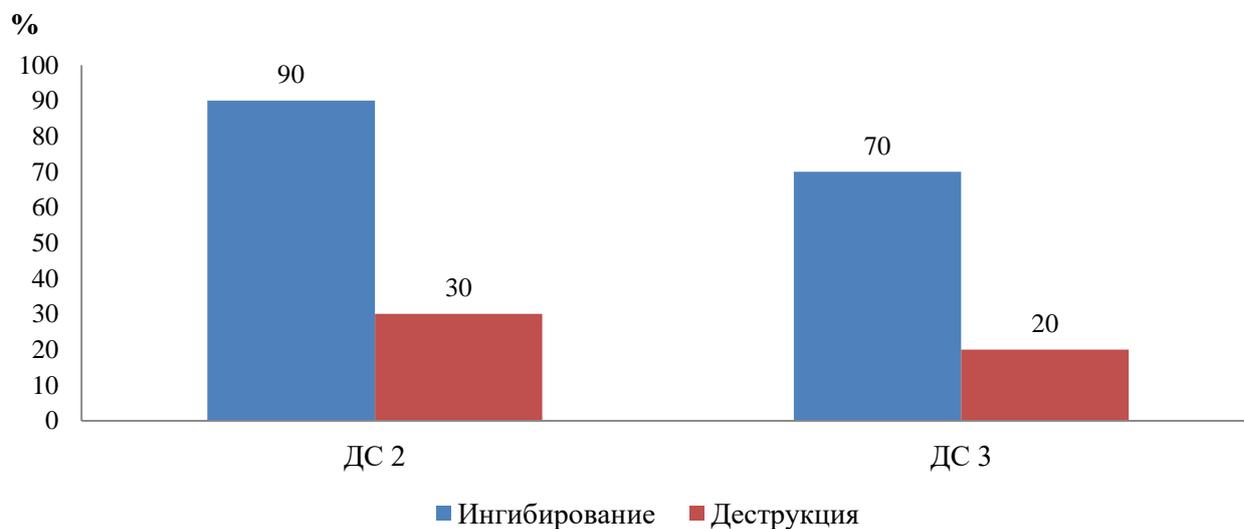


Рисунок 5.6 – Частота встречаемости биопленок *P.aeruginosa*, чувствительных к воздействию ДС 2 и ДС 3 (%)

Проведенные экспериментальные исследования показали, что изменение концентрации использованных дезинфекционных препаратов ДС 2 и ДС 3 оказывало стимулирующее воздействие, усиливая биопленкообразование. При расчете критерия  $\chi^2$  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).

Таким образом, проведенные исследования на примере кислородсодержащих и композиционных препаратов показали, что исследуемые ДС проявляют эффективность в отношении планктонных популяций бактерий и мало оказывают воздействие в отношении бактерий, существующих в БП. Это может быть связано, по всей видимости, с замедлением метаболизма бактериальных клеток, находящихся в БП, а также уменьшением проникновения

ДС через внеклеточную структуру БП. Проводимые в последнее время исследования показывают отсутствие бактерицидного эффекта в отношении биопленок при применении различных дезинфектантов [149]. Следовательно, для сдерживания селекции устойчивых штаммов микроорганизмов необходимо исследовать эффективность обеззараживающих средств как в соответствии со стандартными методиками, так и в отношении биопленок, внедряя унифицированные методики изучения чувствительности микроорганизмов к биоцидам.

Полученные данные свидетельствуют о важности исследуемого аспекта в развитии внутрибольничных инфекций, что согласуется с данными других авторов. В частности, следует отметить работу Mohamed S. с соавторами (2018) [163], в которой показано, что биопленки, сформированные *A.baumannii*, выделенные в значительном количестве от больных исследуемого стационара, играют важную роль в развитии ИСМП.

Представленные материалы свидетельствуют, что повсеместное распространение биопленочных инфекций является важнейшим фактором сохранения и распространения микроорганизмов в медицинских учреждениях и существенно ограничивает проведение в них профилактических и лечебных мероприятий.

## ГЛАВА 6. МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ, УРОВЕНЬ КОНТАМИНАЦИИ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИМ СРЕДСТВАМ

Больничная среда лечебно-профилактической организации – это динамичная структура, зависящая от многих внутренних и внешних факторов: санитарно-техническое состояние эксплуатируемых помещений, нозологическая структура заболеваний, уровень владения медицинским персоналом навыками проведения дезинфекционных мероприятий, спектр применяемых ДС и т.п. Оценка микробного пейзажа стационара в системе производственного контроля показывает динамичность происходящих процессов [Брико Н.И. и соавт., 2013, Суборова Т.Н. и соавт., 2013; Миронов А.Ю., 2014].

Оценка результатов санитарно-бактериологических исследований смывов с объектов внешней среды ГБУЗ ИГОДКБ в 2013-2018 гг. обнаружила наличие неудовлетворительных результатов в  $5,2 \pm 0,2$  % случаев. При структурном анализе результатов микробиологического контроля были выявлены отделения с наибольшим уровнем контаминации объектов внешней среды: онкологии, ИТАР и неврологии («отделения риска»). В отделении онкологии количество неудовлетворительных результатов значимо ( $p < 0,01$ ) превышало аналогичные показатели по другим подразделениям стационара ( $15,3 \pm 1,1$  %). В ИТАР и неврологии каждая десятая проба не соответствовала нормативам.

В других подразделениях ситуация была более благополучной. Так, в эндокринологическом и хирургическом отделениях и доля нестандартных проб составила  $5,6 \pm 1,4$  % и  $4,7 \pm 0,8$  % соответственно; в остальных подразделениях не превышала 4,0 %; а самый низкий уровень высеваемости санитарно-показательных микроорганизмов был отмечен в операционном блоке –  $0,6 \pm 0,2$  % (рисунок 6.1).

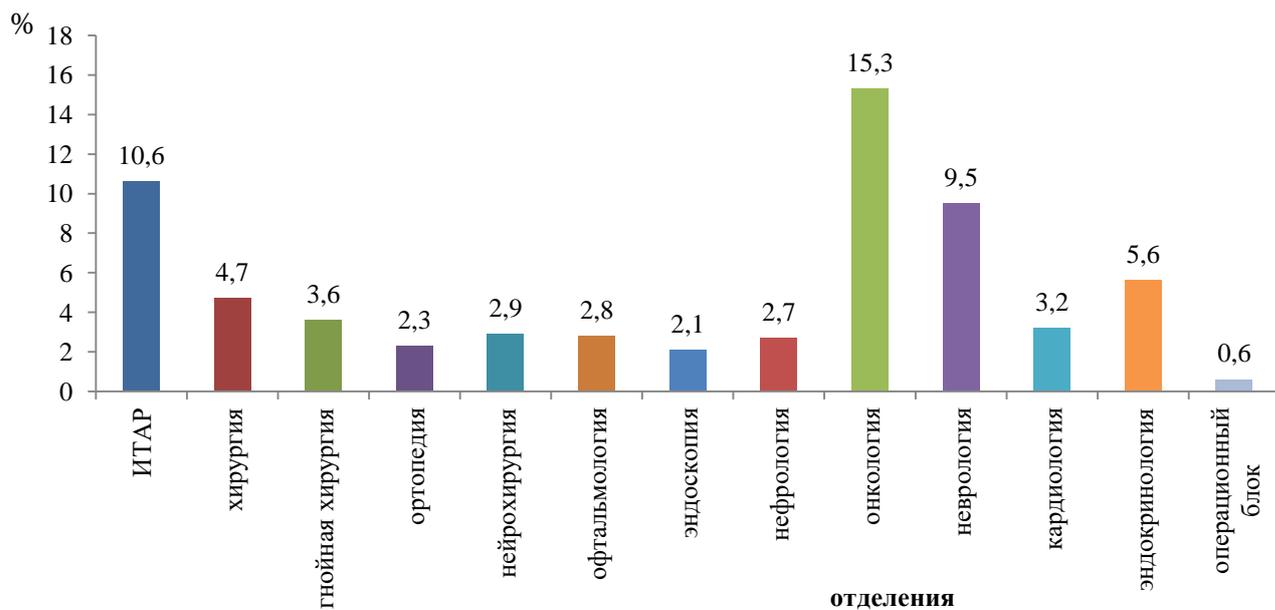


Рисунок 6.1 – Удельный вес неудовлетворительных проб с объектов внешней среды различных отделений ГБУЗ ИГОДКБ в 2013-2018 гг. (среднегодовой показатель, %)

Следует подчеркнуть, что большая часть ( $p < 0,01$ ) микроорганизмов, изолированных из внешней среды, были выделены в двух отделениях: ИТАР ( $30,0 \pm 2,0$  %) и онкологии ( $31,3 \pm 1,9$  %).

С учетом выделенных отделений риска был разработан комплекс соответствующих профилактических мероприятий (см. главу 7). Оптимизация дезинфекционных мероприятий позволила снизить микробную обсемененность в отделениях стационара.

Так, в течение периода исследования в двух отделениях имело место значимое снижение микробной обсемененности: в отделении ИТАР – с 16,7 % в 2013 г. до 2,0 % в 2018 г. ( $p < 0,01$ ); неврологии – с 34,0 % до 0,0 ( $p < 0,05$ ). В отделении онкологии снижение уровня контаминации микробной обсемененности объектов внешней среды не носило значимого характера (рисунок 6.2).



Таблица 6.1 – Характеристика динамики уровня микробной обсемененности объектов внешней среды отделений ГБУЗ ИГОДКБ за 2013 -2018 гг.

№	Отделения	Уравнение регрессии	r	p
1	ИТАР	$y = -3,5029x + 22,827$	- 0,943	<b>p&lt;0,01</b>
2	хирургия	$y = -2,1571x + 12,2$	-0,681	p>0,05
3	гнойная хирургия	$y = -1,3343x + 8,2533$	-0,716	p>0,05
4	ортопедия	$y = -0,3778x^3 + 3,9488x^2 - 12,016x + 12,2$	-0,192	p>0,05
5	нейрохирургия	$y = -1,26x + 7,3267$	-0,715	p>0,05
6	офтальмология	$y = -0,0393x^2 - 0,0621x + 3,58$	-0,247	p>0,05
7	эндоскопия	$y = -1,12x + 6,02$	-0,837	<b>p&lt;0,05</b>
8	нефрология	$y = -0,8314x + 5,6267$	-0,853	<b>p&lt;0,05</b>
9	онкология	$y = -1,3314x + 19,96$	- 0,740	p>0,05
10	неврология	$y = -5,7143x + 29,5$	-0,844	<b>p&lt;0,05</b>
11	кардиология	$y = -0,9314x + 6,4933$	-0,655	p>0,05
12	эндокринология	$y = -2,28x + 13,547$	-0,785	p>0,05
13	операционный блок	$y = 0,2143x - 0,2667$	+0,510	p>0,05

Снижение уровня контаминации объектов внутрибольничной среды в ряде отделений оказало влияние на динамику выявления неудовлетворительных проб в целом по больнице. Так, наиболее высокий показатель нестандартных проб отмечался в начале исследуемого периода (2013 г.) –  $10,3 \pm 0,6$  %; в последующие годы уровень контаминации внешней среды снизился до  $4,4 \pm 0,5$  % –  $6,5 \pm 0,6$  %; а в 2017-2018 гг. не превышал 3 %. В целом в многолетнем аспекте наблюдалось снижение высеваемости санитарно-показательных микроорганизмов в 3,7 раза ( $r = 0,908$ ;  $p < 0,05$ ) (рисунок 6.3).

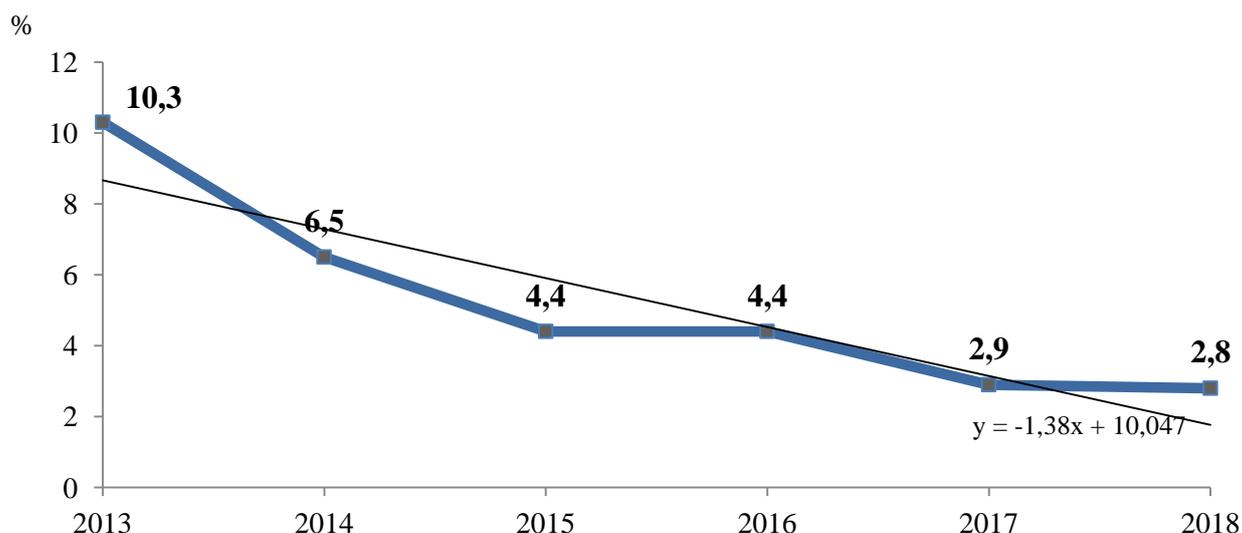


Рисунок 6.3 – Динамика высеваемости санитарно-показательных микроорганизмов с объектов внешней среды (2013-2018 гг.)

Изучение структуры контаминированных объектов внешней среды показало, что положительные находки чаще ( $p < 0,01$ ) обнаруживали на поверхностях медицинской мебели ( $40,1 \pm 2,0$  %) и медицинском оборудовании ( $28,8 \pm 2,0$  %). В то же время удельный вес санитарно-технического оборудования и спецодежды по этому показателю не превышал  $14,8 \pm 1,6$  % и  $11,3 \pm 1,4$  % соответственно; а белья и рук персонала – был минимальным ( $4,1 \pm 0,9$  % и  $0,8 \pm 0,2$  % соответственно).

Для оценки значимости циркулирующих в стационаре микроорганизмов проведено изучение их спектра. Всего за анализируемый период с объектов окружающей среды было выделено порядка 600 штаммов микроорганизмов. Результаты проведенных исследований показали доминирующую роль ( $p < 0,01$ ) грамположительных кокков ( $58,8 \pm 2,0$  %). Доля грамотрицательных микроорганизмов составила  $38,3 \pm 1,9$  %. Частота встречаемости грибов (рода *Candida* и прочих) была незначительной ( $2,9 \pm 0,6$  %).

Среди грамположительных микроорганизмов идентифицированы *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.*, а среди грамотрицательных – представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии. Наибольший удельный вес ( $p < 0,01$ ) среди всех изолятов составили энтерококки ( $47,8 \pm 2,0$  %) и НГОБ ( $27,2 \pm 1,8$  %) (рисунок 6.4).

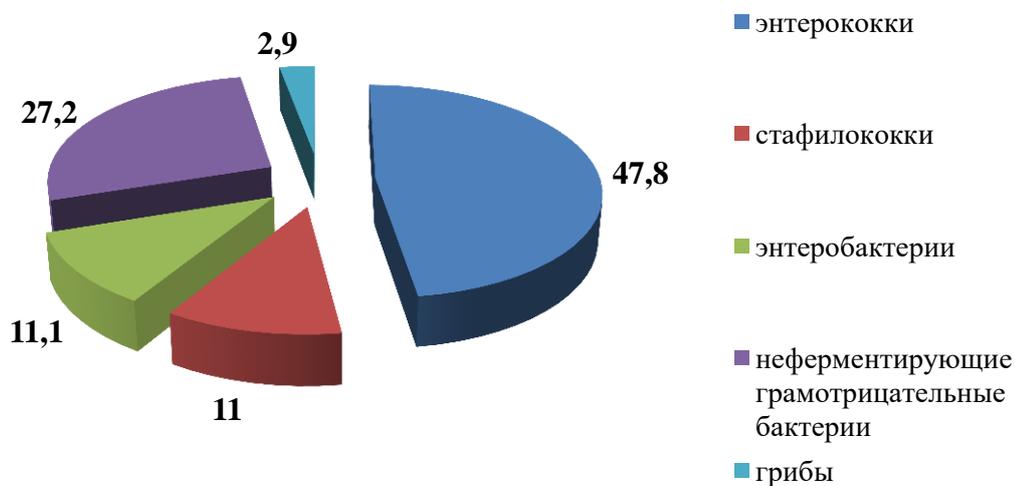


Рисунок 6.4 – Спектр микроорганизмов, выделенных с объектов внешней среды ГБУЗ ИГОДКБ (доля в %)

Стафилококки были представлены двумя видами (*S.aureus* и *S.epidermidis*), среди которых преобладали *S.aureus* ( $9,2\pm 1,2\%$  в составе всех выделенных изолятов и  $83,6\pm 4,5\%$  среди стафилококков).

Спектр бактерий семейства *Enterobacteriaceae* был представлен более широко: *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и *Citrobacter spp.* Удельный вес *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.* не превышал  $5,0\%$  в составе всех верифицированных микроорганизмов, а среди энтеробактерий составил более  $80,0\%$ . При этом следует обратить внимание на выделение с объектов внешней среды клебсиелл, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (рисунок 6.5).

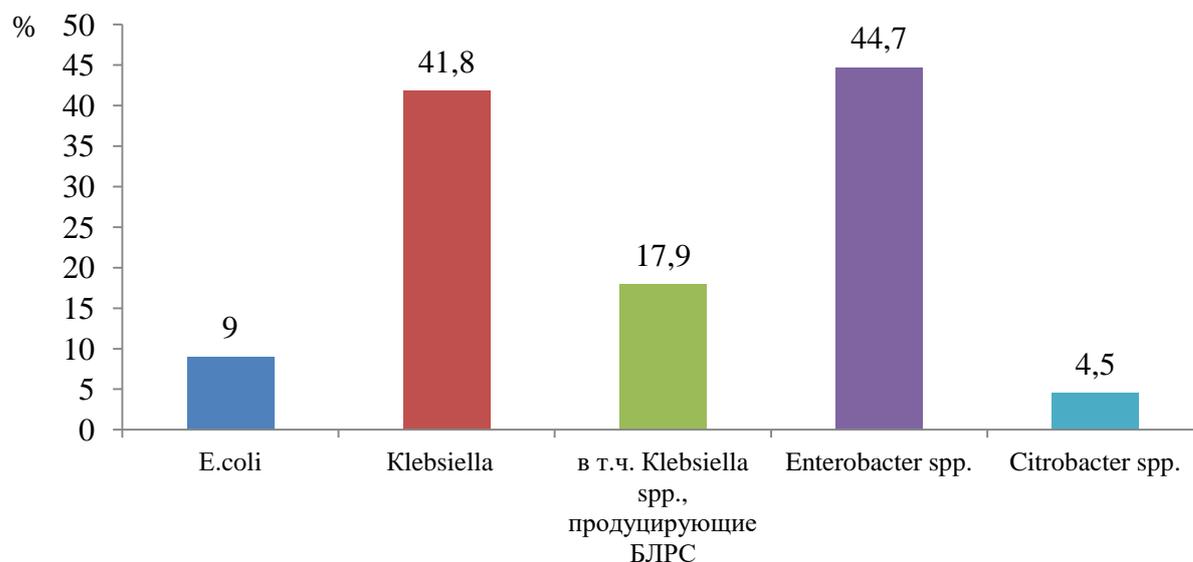


Рисунок 6.5 – Спектр представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных с объектов внешней среды ГБУЗ ИГОДКБ (доля в %)

Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий (*P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S. maltophilia*) наибольшую значимость имели *A.baumannii* (пятая часть всех выделенных штаммов и  $78,3\pm 3,2\%$  в составе НГОБ). На втором месте по частоте встречаемости среди неферментирующих грамотрицательных бактерий находится *P.aeruginosa*, на третьем – *Stenotrophomonas spp.*, удельный вес которых среди НГОБ составили  $15,1\pm 2,7\%$  и  $6,6\pm 1,9\%$  соответственно.

Проведенный анализ показал, что в микробном пейзаже внешней среды Иркутского детского многопрофильного стационара доминировали *Enterococcus spp.* и *A.baumannii* (рисунок 6.6).

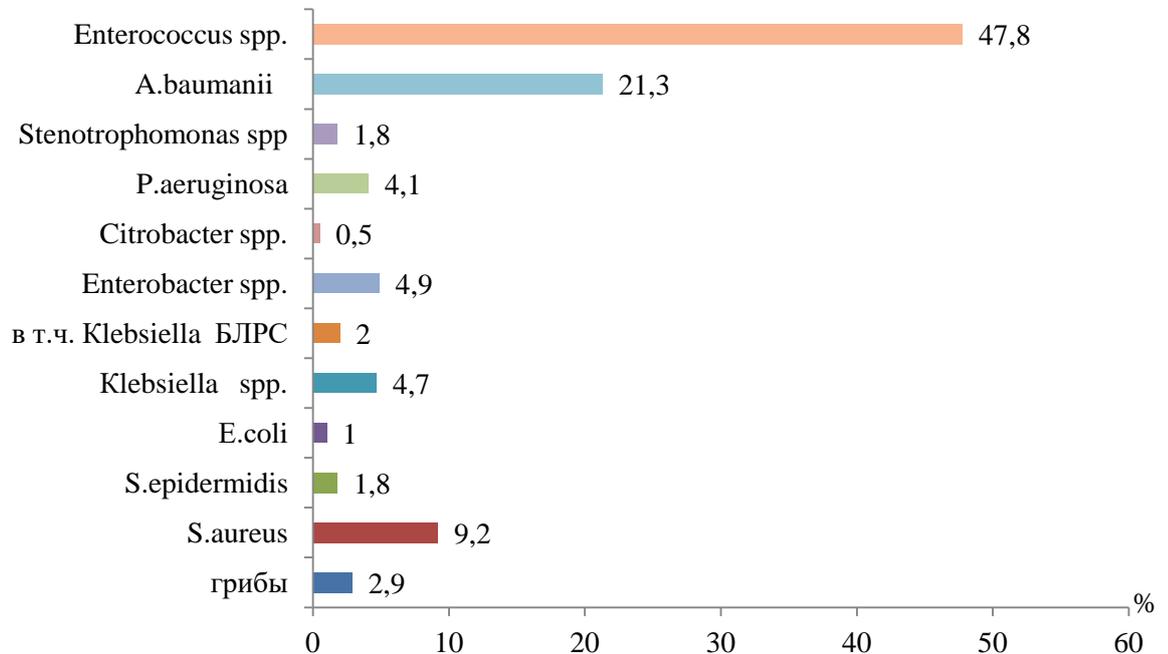


Рисунок 6.6 – Таксономическая характеристика микроорганизмов, выделенных из внешней среды ГБУЗ ИГОДКБ (доля в %)

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 %;  $p = 0,04$ ). 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 6.7).

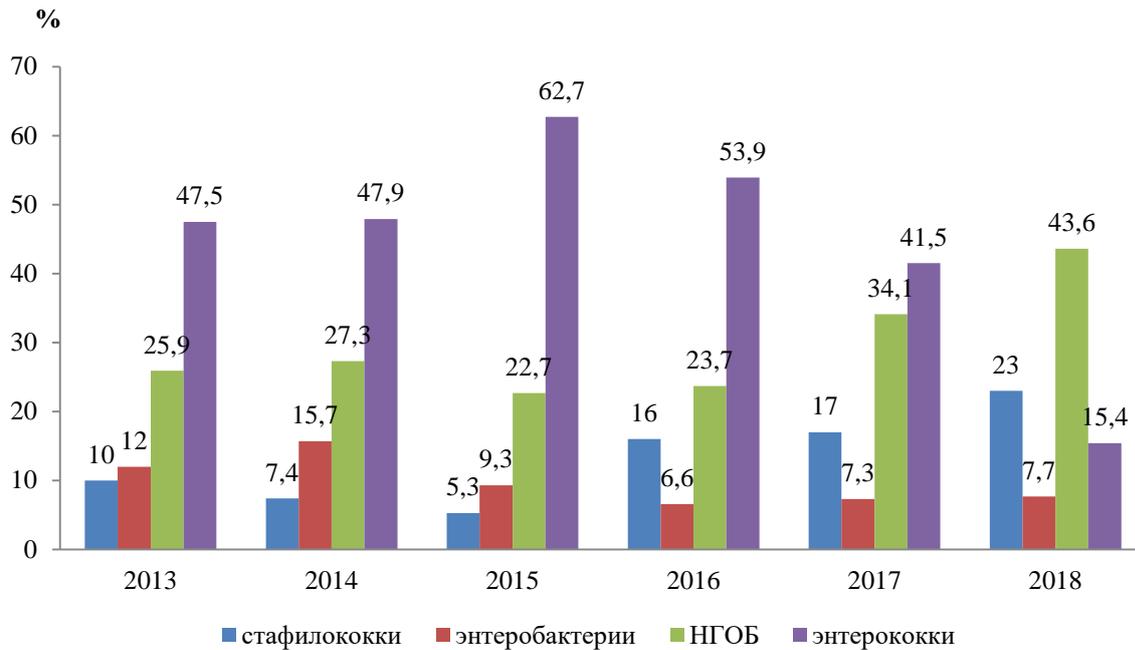


Рисунок 6.7 – Изменение спектра микроорганизмов, выделенных из внешней среды ГБУЗ ИГОДКБ (доля, %)

В большинстве отделений стационара микробный пейзаж внешней среды был сходным и характеризовался доминированием энтерококков и НГОБ (*A.baumannii*), за исключением операционного блока (где с объектов внешней среды преимущественно высевали стафилококки) и отделения гнойной хирургии (с превалированием стафилококков и энтеробактерий). При этом в операционном блоке в основном циркулировали штаммы *S.epidermidis*, а в отделении гнойной хирургии – *S.aureus*.

Как было показано выше, *A.baumannii* циркулировали во внешней среде всех отделений. В то же время другие представители НГОБ были характерны только для некоторых из них. Так, штаммы *P.aeruginosa* были выявлены в ИТАР, отделениях хирургии, онкологии, нефрологии и неврологии; *Stenotrophomonas spp.* – в ИТАР, отделениях хирургии, гнойной хирургии, неврологии, кардиологии (причем на ИТАР пришлось около половины всех штаммов *Stenotrophomonas spp.*).

Следует обратить внимание, что штаммы *Klebsiella spp.*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, были выделены с объектов внешней среды

в четырех отделениях (ИТАР, онкологии, ортопедии, нейрохирургии), при этом более половины всех штаммов были получены в ИТАР. Грибы обнаружены в четырех отделениях: гнойной хирургии, ортопедии, нейрохирургии и неврологии (рисунок 6.8).

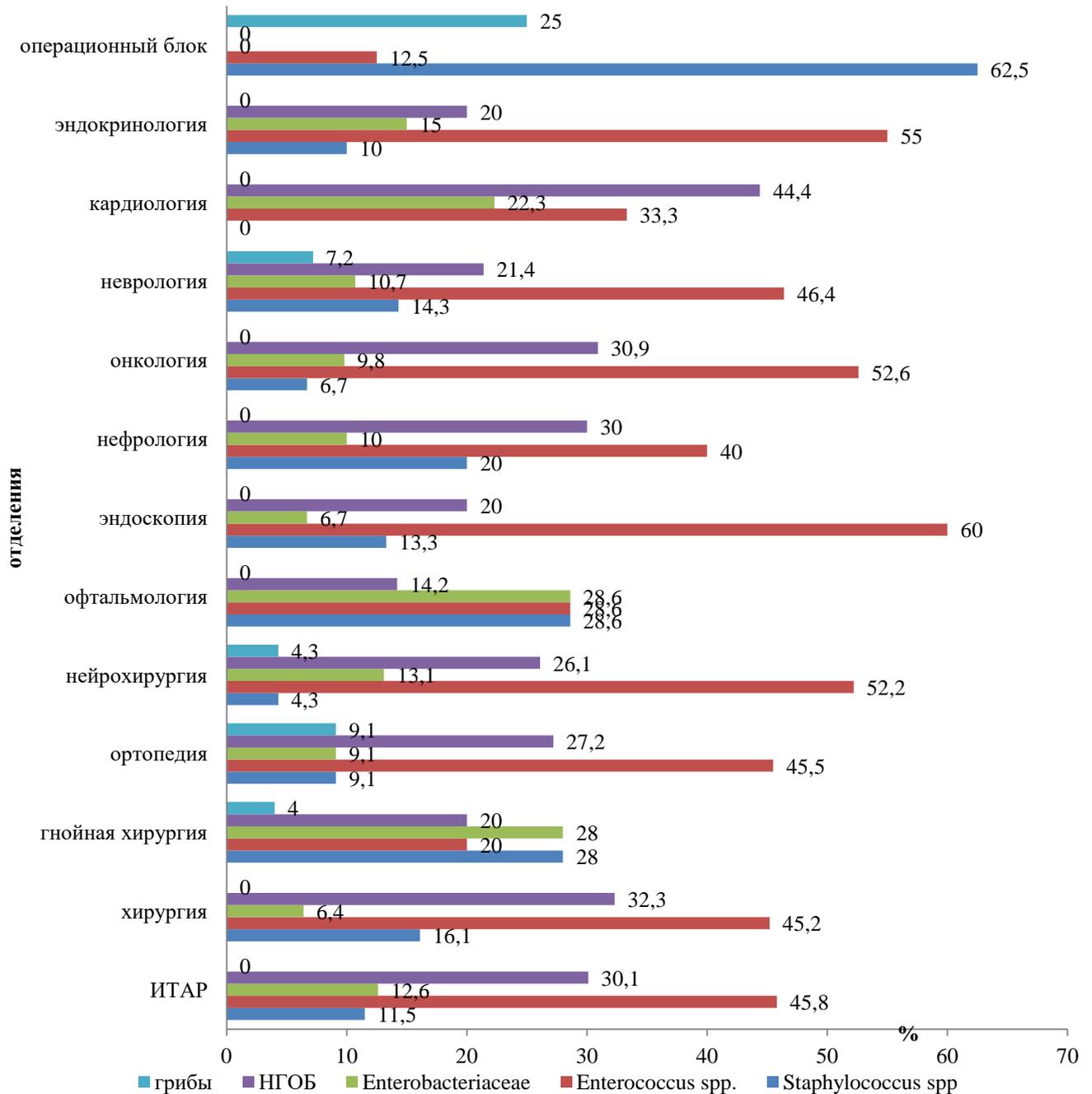


Рисунок 6.8 – Таксономическая характеристика микроорганизмов, выделенных из внешней среды различных отделений ГБУЗ ИГОДКБ (доля в %)

Самый широкий спектр микроорганизмов был характерен для микробного пейзажа ИТАР, онкологии и гнойной хирургии; самый узкий – для операционного блока.

Таким образом, проведенные исследования позволили оценить уровень микробной контаминации внутрибольничной среды крупной областной многопрофильной больницы, а также количественный и качественный состав выделенных микроорганизмов.

Необходимо отметить, что качество дезинфекционных мероприятий зависит не только от соблюдения технологии текущих и генеральных уборок, целостности и материалов обрабатываемых поверхностей, правильности использования антибактериальных средств, но и от чувствительности циркулирующих в стационаре микроорганизмов к применяемым дезинфицирующим препаратам. С этой целью нами были протестированы дезинфицирующие средства, относящиеся к различным химическим группам и наиболее чаще используемые в изучаемом стационаре. Проведенные исследования показали, что не все используемые ДС проявляли эффективность в рекомендуемых режимах в отношении циркулирующих бактериальных патогенов. Степень чувствительности микроорганизмов после обработки различными дезинфицирующими средствами в наиболее часто применяемых разведениях указана в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Результаты обеззараживания опытных поверхностей после обработки дезинфицирующими средствами

№ культуры	Микроорганизм	Чувствительность микроорганизмов	
		Режим (концентрация,% / экспозиция)	
<b>ДС 4</b>			
		0,015 % / 60 мин	0,03 % / 30 мин
1145/1	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
2105	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (ПЧ)
2157	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
209/1	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (ПЧ)
209/2	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
1340	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
579	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (НЧ)	Ч (ПЧ)
4353	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
522	<i>K.pneumoniae</i>	У	Ч (НЧ)
438	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
72	<i>A.baumannii</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
720	<i>A.baumannii</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)

## Продолжение таблицы – 6.2

№ культуры	Микроорганизм	Чувствительность микроорганизмов	
<b>ДС 2</b>			
		Режим (концентрация,% / экспозиция)	
		0,5 % / 15 мин	0,5 % / 30 мин
1145/1	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
2105	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
2157	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
1340	<i>K.pneumoniae</i>	У	У
438	<i>K.pneumoniae</i>	У	Ч (НЧ)
4353	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
522	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
579	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
634	<i>K.pneumoniae</i>	У	Ч (НЧ)
72	<i>A.baumannii</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
720	<i>A.baumannii</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
<b>ДС 1</b>			
		0,5 % / 30 мин	1,0 % / 15 мин
757	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
1145/1	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
2105	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
2157	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
2796	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (ПЧ)	Ч (НЧ)
209/1	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
259	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
3709	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (ПЧ)	Ч (НЧ)
329	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
431	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
1340	<i>K.pneumoniae</i>	У	У
4353	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
438	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
634	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
579	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
180	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
1031	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
309	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
522	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
209/2	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
3728	<i>A.baumannii</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
72	<i>A.baumannii</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
720	<i>A.baumannii</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
2745	<i>A.baumannii</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
754	<i>A.baumannii</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
926	<i>A.baumannii</i>	Ч (ПЧ)	Ч (ПЧ)
526	<i>A.baumannii</i>	Ч (НЧ)	Ч (ПЧ)
<b>ДС 3</b>			
		0,25 % / 30 мин	0,5 % / 15 мин
2796	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)

## Продолжение таблицы – 6.2

№ культуры	Микроорганизм	Чувствительность микроорганизмов	
		У	Ч (НЧ)
757	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	
3709	<i>P.aeruginosa</i>	У	У
1145/1	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
2105	<i>P.aeruginosa</i>	У	У
2157	<i>P.aeruginosa</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
1340	<i>K.pneumoniae</i>	Ч (НЧ)	Ч (НЧ)
579	<i>K.pneumoniae</i>	У	У

Условные обозначения: У – устойчивость Ч – чувствительность; ПЧ – полная чувствительность; НЧ – неполная чувствительность

Изучение дезинфекционной активности хлорсодержащего препарата (ДС 4) показало, что все исследуемые микроорганизмы оказались чувствительны к данному ДС в концентрации 0,03 % (экспозиция 30 мин), из них половина штаммов проявили полную чувствительность. Концентрация препарата 0,015 % (экспозиция 60 мин) была эффективна в 83,3 % случаев (рисунок 6.9.), из них полная чувствительность наблюдалась только в 27,3 %.

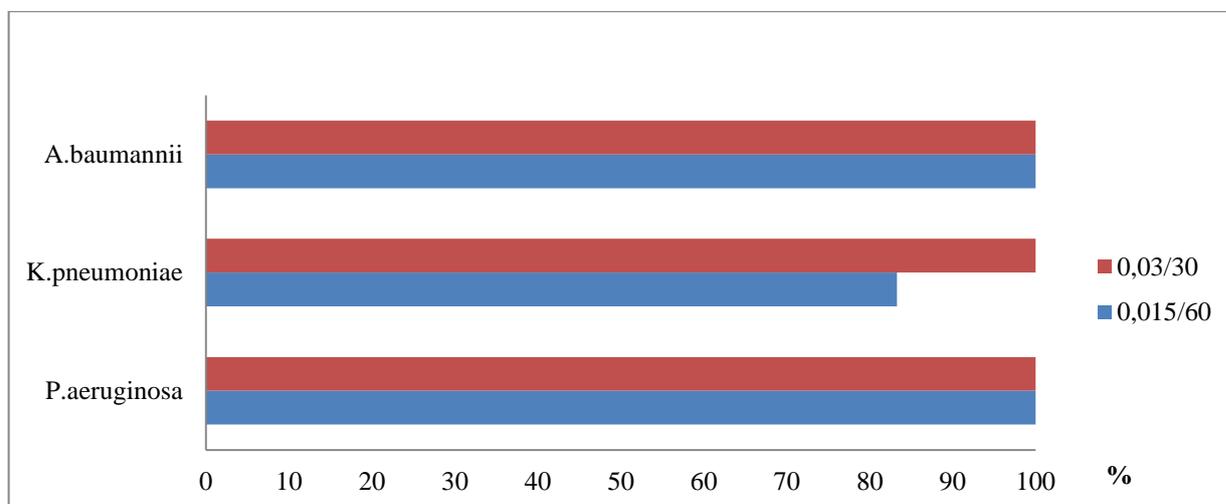


Рисунок 6.9 – Чувствительность изолятов, полученных от больных с ГГСИ, к ДС 4 (%)

Дезинфекционное средство 2 в концентрации 0,5 % при экспозиции 15 мин оказалось эффективным в отношении протестированных штаммов в 81,8 % случаев; а при режиме 0,5 % / 30 минут – в 90,9 % (рисунок 6.10). Лишь в 9,1 % установлена полная чувствительность изолятов (таблица 6.2).

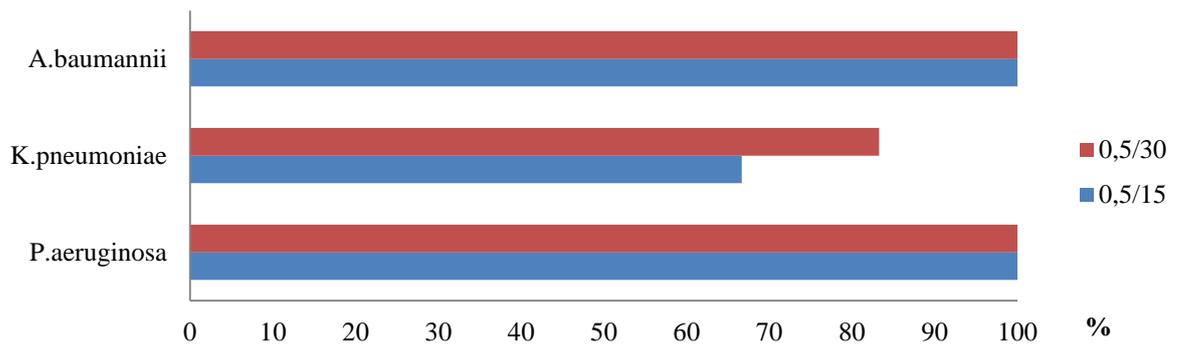


Рисунок 6.10 – Чувствительность изолятов, полученных от больных с ГГСИ, к ДС 2 (%)

Тестирование представителя кислородсодержащего дезинфектанта – ДС 1, позволило установить, что данный препарат был активен в концентрации 0,5 % (экспозиция 30 минут) и 1,0 % (экспозиция 10 минут), причем удельный вес штаммов с ПЧ составил 63,0 %. Устойчивость установлена лишь в 3,7 % случаев (1 штамм *K.pneumoniae*) (рисунок 6.11).

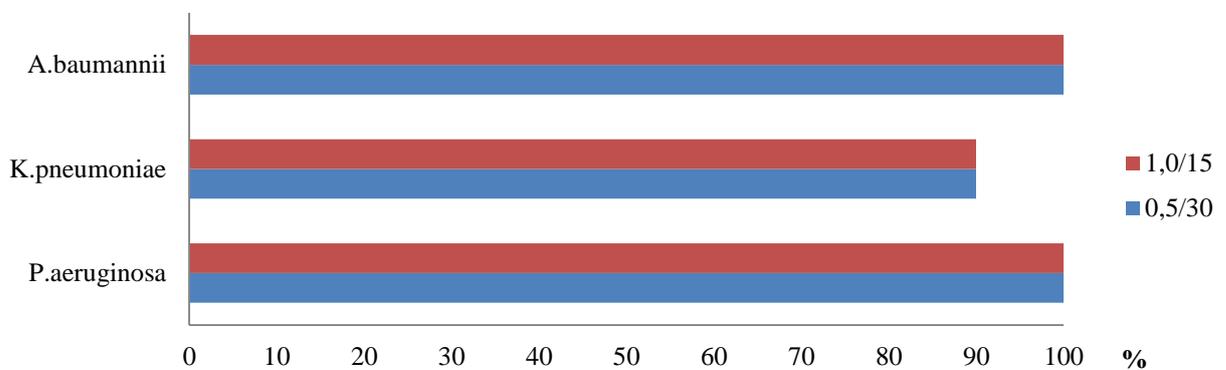


Рисунок 6.11 – Чувствительность изолятов, полученных от больных с ГГСИ, к ДС 1 (%)

ДС 3 обладало наименьшей активностью в отношении микроорганизмов, выделенных от больных с тяжелой инфекцией, и в обоих применяемых режимах (0,25 % / 30 мин и 0,5 % / 15 мин) было эффективно только в 62,5 % случаев (рисунок 6.12). Полную чувствительность не показал ни один тестируемый изолят.

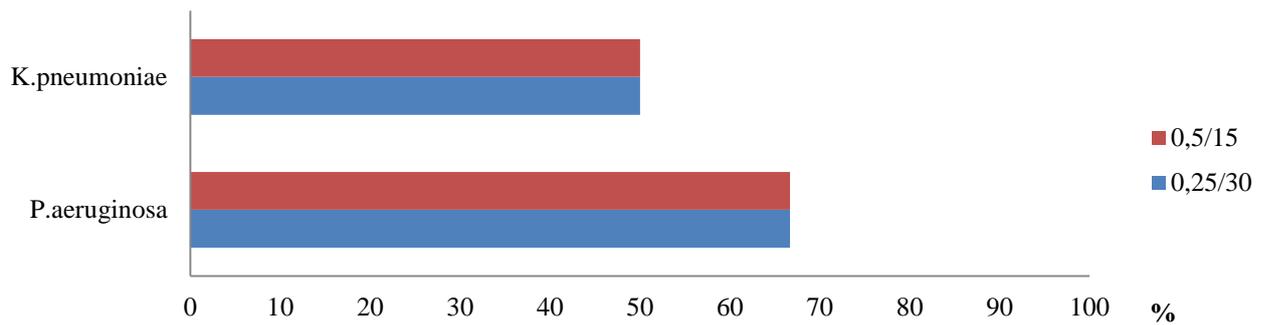


Рисунок 6.12 – Чувствительность изолятов, полученных от больных с ГГСИ, к ДС 3(%)

Наиболее чувствительными к применяемым препаратам оказались штаммы *A.baumannii* (100 % изолятов), наименее – *K.pneumoniae* (79,2 %) (рисунок 6.13).

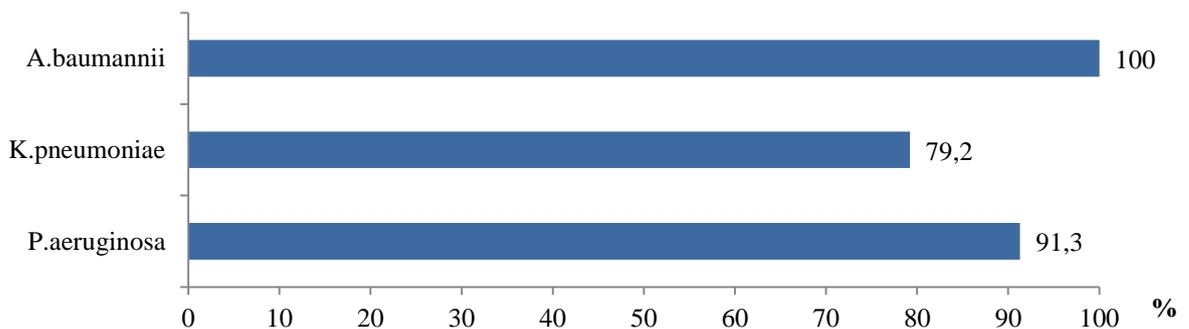


Рисунок 6.13 – Эффективность воздействия ДС на микроорганизмы, выделенные от больных ГГСИ (% чувствительных изолятов)

Таким образом, проведенные исследования показали, что штаммы микроорганизмов, выделенные от больных ГГСИ, проявили различную степень чувствительности к дезинфектантам. Наиболее чувствительными оказались представители *A.baumannii*. При этом установлено, что дезинфектанты разных классов оказывали различное воздействие на тестируемые микроорганизмы. Наиболее эффективными оказалось кислородсодержащее ДС 1, к которому были чувствительны большинство протестированных штаммов (96,3 %), с полным бактерицидным действием в 63,0 % случаев. Меньшим эффектом обладало ДС 3, устойчивость к которому выявлена у 37,5 % изолятов.

## ГЛАВА 7. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Как было отмечено в главе 1, существуют определенные сложности в регистрации случаев сепсиса в учреждениях здравоохранения, в связи с отсутствием общепринятого понятия «сепсис», четких критериев диагностики и классификации. В международной классификации болезней 10-го пересмотра, принятой в 1997 г., предусматривается применение шифров по данной нозологии преимущественно с учетом этиологического фактора: А 40, А 41, В 37.7, а также сепсис в перинатальном (Р 36.9) и послеродовом (О 85) периодах. Кроме того, в рубрике «синдром системного воспалительного ответа (SIRS)» имеются коды R 65.0 и синдром системного воспалительного ответа с органной дисфункцией R 65.1. Однако, причиной развития ССВО могут также выступать многие инфекционные и неинфекционные заболевания, такие как, термические ожоги, политравмы, пневмонии, при которых не будут требоваться лечебно-диагностические и противоэпидемические мероприятия, как при сепсисе. В определенной степени этот факт существенно повышает риск эпидемического неблагополучия в МО вследствие запоздалого проведения профилактических противоэпидемических мероприятий, которые назначаются обычно по регистрируемому случаю ГГСИ. В связи с этим, одним из важных, на наш взгляд мероприятий, является разработка и внедрение стандартного определения случая сепсиса, а в детских стационарах – с учетом возрастных критериев. Главным образом, от своевременности и правильности установления диагноза будет во многом зависеть успех комплекса лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий в очаге инфекционного заболевания.

## 7.1 Организация системы эпидемиологической безопасности

Детский многопрофильный стационар представляет собой сложную систему, на состояние которой оказывают действие как внутренние, так и внешние факторы. Стабильность этой системы во многом зависит от степени контроля за влиянием указанных факторов и своевременности принятия соответствующих управленческих решений при их существенном дисбалансе.

Конечно, современное санитарное законодательство регламентирует работу по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, утвержденная главным государственным санитарным врачом РФ 06.11.2011 г.). Однако, выявление особенностей течения эпидемического процесса в каждой конкретной МО, с учетом характеристики ее санитарно-технического состояния, финансово-экономической деятельности, применяемых методов лечебно-диагностического процесса, профиля пациентов, определяет уникальность учреждения, в котором должна разрабатываться самостоятельная система эпидемиологической безопасности оказания медицинской помощи.

Основополагающими направлениями в системе эпидемиологического надзора для МО, в том числе ГБУЗ ИГОДКБ, являются: организация системы выявления, регистрации ИСМП, ретроспективный и оперативный анализ инфекционной заболеваемости, планирование и организация противоэпидемического обеспечения учреждения в целом, стратегия дезинфекционной деятельности, адекватный микробиологический мониторинг, подготовка персонала.

В детском многопрофильном стационаре не редки заносные случаи традиционных инфекционных заболеваний, а при наличии отделений гнойной хирургии – пациентов с гнойно-септической патологией. В связи с этим, в учреждениях разрабатываются алгоритмы мероприятий по отдельным

нозологическим формам, направленные на локализацию очага инфекционного заболевания, воздействие на механизмы и пути распространения инфекции, а также на восприимчивый организм, в данном случае – пациентов и медицинский персонал, а также профилактические меры предупреждения возникновения и распространения инфекционных заболеваний. Вместе с тем, не смотря на ежегодное планирование мероприятий эпидемиологического обеспечения учреждения, в том числе и по отдельным нозологическим формам, данная система эпидемиологического надзора преимущественно направлена на оперативное реагирование по случившемуся факту инфекционного осложнения, вместо риск-ориентированного подхода к профилактике гнойно-септической патологии.

Необходимо отметить, что профилактика гнойно-септических осложнений в системе эпидемиологического надзора представляет одну из первостепенных задач. В отделениях стационара, имеющих высокие риски развития инфекционных осложнений у пациентов, к которым в первую очередь относится ИТАР, состояние пациентов зачастую требует проведения незамедлительной интенсивной терапии, при которой существенно меняются условия соблюдения санитарно-противоэпидемического режима персоналом в режиме ограниченного временного ресурса, значительно повышается риск передачи микроорганизмов от персонала к пациенту, от пациента к пациенту через руки персонала, контаминированные объекты окружающей среды. В связи с этим, особое внимание уделяется контролю и оценке качества дезинфекционных мероприятий, а также антисептической обработке рук медицинского персонала.

Для улучшения санитарно-эпидемиологического состояния больничной среды с 2014 г. в ГБУЗ ИГОДКБ в процессе ретроспективного и проспективного наблюдения организован комплекс мероприятий, который условно был разделен на три этапа:

1 этап. Анализ существующей, сложившейся в ГБУЗ ИГОДКБ организации дезинфекционных мероприятий, который предусматривал:

– изучение спектра применяемых в стационаре ДС (по действующему веществу, режиму), их ротация;

- определение чувствительности применяемых ДС к основным бактериальным патогенам, госпитальным штаммам;
- определение активности действующего вещества ДС в подразделениях;
- оценка навыков применения ДС медицинским персоналом, технологии и качества проводимых текущих и генеральных уборок.

2 этап. Определение критических точек (объектов) воздействия на качество дезинфекционных мероприятий. С этой целью проводилось:

- выявление отделений с наибольшим удельным весом неудовлетворительных проб исследования объектов внешней среды;
- выявление объектов внешней среды с наибольшей обсемененностью;
- определение ДС, резистентных к бактериальным патогенам.

3 этап. Оптимизация комплекса дезинфекционных мероприятий на основе полученных на 1-м и 2-м этапах данных, включающая:

- определение стратегии применения ДС в учреждении;
- разработку и утверждение алгоритма проведения текущих и генеральных уборок;
- обучение медицинского персонала технологии обработки рук, проведения текущих и генеральных уборок с последующим систематическим контролем выполнения;
- корректировку плана производственного контроля в части микробиологического мониторинга.

На первом этапе, при анализе организации дезинфекционных мероприятий было установлено, что в стационаре применялись ДС различных химических соединений, с преобладанием четвертично-аммониевых соединений (43,0 %) и хлорсодержащих препаратов (48,3 %), применялась ежеквартальная ротация ДС без учета замены их действующего вещества. Частая и нерациональная смена ДС нередко приводила к ошибкам в их использовании средним и младшим медицинским персоналом. Поэтому, основными критериями замены ДС стали считать следующие:

- появление неудовлетворительных результатов планового микробиологического мониторинга,
- выявление устойчивости микроорганизмов, циркулирующих и тестовых штаммов, к используемым ДС в стационаре,
- оптимальные физико-технические характеристики, антимикробная активность,
- принцип замены действующего вещества (ДВ) одной химической группы на другую, с предпочтением к композиционным составам ДС.

В процессе работы, на основе результатов многолетнего микробиологического мониторинга, были определены отделения с наибольшим риском контаминации объектов внешней среды. Первостепенно корректировка дезинфекционных мероприятий началась непосредственно в этих отделениях, как было показано и обсуждено в главе 3. В дальнейшем, подобная система дополнительных мер была экстраполирована на другие подразделения больницы.

В стационаре последовательно внедрены следующие мероприятия, оказывающие в той или иной степени позитивное влияние на его санитарно-эпидемиологическое состояние:

- в 2015 г. внедрена система применения ведер-диспенсеров для текущей дезинфекции с использованием рулонной одноразовой ветоши, исключая ежедневное разведение ДС разным персоналом, минимизирующая «человеческий фактор», то есть предполагающая приготовление дезинфицирующих растворов одним ответственным лицом в подразделении с динамическим контролем концентрации действующего вещества путем применения соответствующих экспресс-тестов;
- с 2016 г. в учреждении внедрена централизованная система утилизации опасных медицинских отходов, исключая этапы сортировки и обеззараживания отходов, а соответственно, минимизирующая контакты с потенциальными биологическими агентами, что, в свою очередь, могло оказывать влияние на контаминацию объектов внешней среды.

Проведенный комплекс указанных мероприятий позволил снизить долю неудовлетворительных проб по стационару за период с 2013 г. по 2018 г. в 3,7 раза ( $p=0,01$ ) (рисунок 7.1).

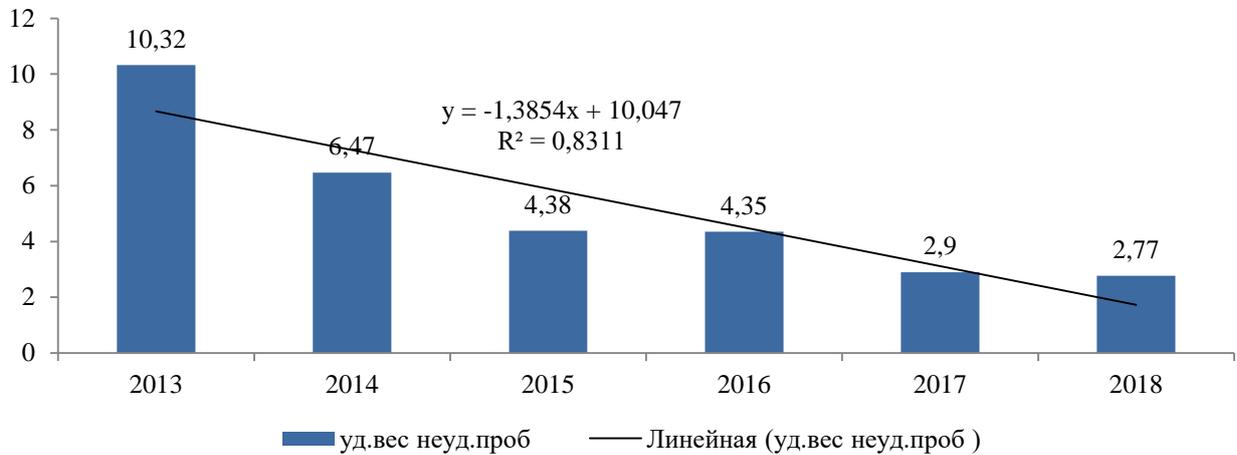


Рисунок 7.1 – Удельный вес неудовлетворительных проб с объектов внешней среды, %

Полученные данные свидетельствуют об эффективной организации мер, направленных на санитарно-эпидемиологическое благополучие больничной среды.

Анализ неудовлетворительных проб в разрезе подразделений стационара позволил применить дифференцированный подход к планированию производственного микробиологического контроля. Так, в отделениях со стабильно низкой обсемененностью объектов внешней среды мы сократили кратность обследования и количество отбираемых проб. Таким образом, в 1,6 раза сократилось ежегодное количество проб в рамках производственного контроля (с 2200 проб в 2013 г. до 1338 в 2018 г.), что позволило перераспределить ресурсы лаборатории на более значимые исследования.

Несомненно, основным фактором распространения инфекции в МО являются руки медицинского персонала. Многочисленные исследования показывают тесную корреляционную связь увеличения приверженности к гигиене рук персоналом и снижением заболеваемости ИСМП, а также формированием госпитальных штаммов [113,117].

Для повышения доступности к гигиенической обработке рук администрацией больницы организовано оснащение системами обеззараживания рук (дозаторами антисептиков) не только мест их привычной обработки (в режимных кабинетах), но и мест, имеющих важное эпидемиологическое значение (у санитарных комнат, при входе в реанимационные, онкологические палаты и палаты других клинических отделений, у лифтов, местах наибольшего скопления пациентов и т.д.). Средства для деkontаминации рук стали более доступными для пациентов и для персонала.

В системе профилактики ИСМП важным условием является качество обработки рук медицинским персоналом, которое зависит от владения медицинским персоналом техникой гигиенической и хирургической обработки рук, навыков применения на отдельных этапах оказания медицинской помощи и ухода за пациентами. Практика гигиены рук, как основной метод профилактики ИСМП, принята мировым сообществом, и входит, в обязательном порядке, в систему подготовки студентов и слушателей как первичного, так и последипломного медицинского образования. Однако, в повседневном режиме, модель поведения медицинского персонала в условиях сниженного контроля, не обеспечивает соблюдение этих критериев. Многие авторы показывают эффективность внедрения стратегии обработки рук в МО [65,78].

Нами, в рамках внедрения риск-ориентированного подхода профилактики ИСМП, было проведено изучение качества обработки рук персоналом всех структурных подразделений с использованием флуоресцирующего геля и применения специального устройства для тренингов по обработке рук. Одновременно проводили оценку знаний персоналом техники, длительности и методов обработки рук. Результаты исследований отражены в таблице 7.1.

Таблица 7.1 – Результаты оценки качества и знаний по гигиене рук медицинского персонала

Категория персонала	Численность группы	Некачественная обработка рук (%) по результатам исследований с применением флуоресцирующего геля-маркера		Неудовлетворительные знания (%)					
				По технике обработки рук		Длительности обработки		Методов обработки	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%
Врачи	38	18	47,4	8	21,1	2	5,3	3	7,9
Средний медицинский персонал	64	34	53,1	28	43,8	23	35,9	10	15,6
Всего	102	52	51,0	36	35,3	25	24,5	13	12,7

Полученные данные выявили низкое качество по гигиене рук у врачей и среднего медицинского персонала (47,4 и 53,1 % соответственно), в выборе метода обработки рук больше затруднялись средние медицинские работники (15,6 %). В учреждении были разработаны стандартные операционные процедуры по технике обработки рук, организованы обучающие тренинги, и внутренние аудиты не менее 1 раза в месяц, зачетные занятия.

После проведенного в течение 12 месяцев комплекса мероприятий значительно улучшились знания медицинских работников техники обработки рук (11 % неудовлетворительных результатов), длительности обработки рук (неудовлетворительных результатов не выявлено) и методами обработки рук (не владеют лишь 2 % респондентов). Кроме того, в учреждении увеличился расход кожных антисептиков на 28 % и жидкого антибактериального мыла на 34 %, что свидетельствует о росте приверженности сотрудников больницы к гигиене рук.

## **7.2 Оптимизация эпидемиологического мониторинга за гнойно-септическими инфекциями**

В современных условиях пересмотрены подходы к эпидемиологическому обеспечению медицинской деятельности и, в соответствии с рекомендациями федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и национальной

ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а также с учетом специфики конкретного учреждения активно внедряется риск-ориентированный подход [20].

Нами, в процессе оптимизации системы эпидемиологической безопасности в рамках проводимого исследования, выделены несколько направлений, на наш взгляд имеющих первостепенное значение в реализации мер профилактики ГСИ.

Персонифицирована ответственность персонала по разделам учета, своевременной регистрации и передачи экстренных извещений на случаи инфекционных заболеваний (приказ ГБУЗ ИГОДКБ от 17.09.2018 г. №219 «Об эпидемиологической безопасности»):

– организация системы обеспечения эпидемиологической безопасности в ГБУЗ ИГОДКБ возложена на заместителя главного врача по СЭР, а организация и контроль отдельных мероприятий:

– контроль эпидемиологической безопасности при сестринских манипуляциях на главную медицинскую сестру;

– обеспечение системы микробиологического мониторинга, организации передачи в санитарно-эпидемиологическую службу положительных результатов исследования на инфекционные, паразитарные заболевания, данные микробиологических исследований пациентов отделений реанимации и анестезиологии, онкологии и исследований пациентов при выявлении эпидемически значимых штаммов в других подразделениях – на заведующую клинико-диагностической лаборатории;

– обеспечение требований радиологической безопасности в ГБУЗ ИГОДКБ – на заведующую отделением лучевой диагностики;

– организация проведения ежегодных периодических медицинских осмотров сотрудников учреждения – на инженера по охране труда;

– эксплуатация (обслуживание), ремонт, очистка и дезинфекция системы вентиляции и кондиционирования в учреждении – на главного инженера;

– организация дезинфекционных мероприятий, контроль противоэпидемических мероприятий в очаге инфекционного (паразитарного) заболевания; организация

планирования и контроль выполнения иммунизации персонала учреждения согласно действующему законодательству – на врача-эпидемиолога;

– соблюдение мер эпидемиологической безопасности сотрудниками подведомственных подразделений и профилактике инфекционных рисков связанных с оказанием медицинской помощи – на заведующих подразделениями, старших медицинских сестер;

– выявление и своевременную передачу информации о выявлении (подозрении) инфекционного (паразитарного) заболевания среди пациентов, лиц, госпитализированных по уходу за больным, в санитарно-эпидемиологическую службу учреждения, передача экстренного извещения на инфекционное (паразитарное) заболевание; за проведение микробиологического (серологического) обследования всех пациентов с признаками инфекций, связанными с оказанием медицинской помощи на лечащих врачей;

– обеспечение контроля дезинфекционно-стерилизационных мероприятий в подведомственном подразделении; составление и обеспечение потребности подразделения в стерильных материалах, средствах индивидуальной защиты, и других медицинских изделиях для обеспечения эпидемиологической безопасности при оказании медицинской помощи – на старших медицинских сестер;

– соблюдение требований санитарного законодательства, в том числе гигиены рук, использования средств индивидуальной защиты, спецодежды – возложена персональная ответственность на работников учреждения.

Тем же приказом (№ 219 от 17.09.2018 г.) утверждены следующие разработанные приложения:

– Порядок обеспечения эпидемиологической (биологической, инфекционной) безопасности в ГБУЗ ИГОДКБ;

– Программа эпидемиологической безопасности в ГБУЗ ИГОДКБ;

– Программа производственного контроля ГБУЗ ИГОДКБ;

– Программа мероприятий по улучшению санитарно-эпидемиологического состояния ГБУЗ ИГОДКБ на 2018-2020 гг.

В рамках реализации данного приказа были определены основные направления по внедрению риск-ориентированного подхода к профилактике ГСИ. В частности, эпидемиологической службой больницы совместно с заинтересованными лицами были разработаны и внедрены в работу:

- стандартные определения случаев гнойно-септических инфекций,
- стандартные операционные процедуры (СОП) по технологии выполнения отдельных манипуляций, имеющих важное значение в предотвращении инфекционных осложнений,
- алгоритмы мероприятий в очагах гнойно-септических инфекций,
- определены факторы риска развития гнойно-септических осложнений, в том числе группы риска, отделения риска с последующей разработкой комплекса профилактических мероприятий,
- определен порядок микробиологического обеспечения вышеуказанных мероприятий, включая усиление внутреннего контроля на преаналитическом этапе с целью повышения результативности исследования клинического материала, определения показаний и сроков планового и внепланового бактериологического обследования отдельных категорий пациентов, своевременности реагирования при выявлении предвестников эпидемиологического неблагополучия,
- проведена оценка организации дезинфекционных мероприятий в учреждении, включая анализ применения ДС, подготовленности персонала, исследования чувствительности микроорганизмов к применяемым дезинфицирующим средствам.

Используя опыт отечественных исследователей в разработке современных направлений управления эпидемическим процессом в госпитальных условиях [20], нами оптимизирован и предложен следующий порядок эпидемиологического обеспечения в ГБУЗ ИГОДКБ с критериями оценки качества каждого раздела мероприятий:

1. Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинских технологий.

Основными показателями эффективности и качества мероприятий данного раздела являются: удовлетворительные результаты планового микробиологического контроля; высокий комплаенс гигиены рук; наличие утвержденных СОПов эпидемически значимых манипуляций и их практическое применение; четкое выполнение противоэпидемических и изоляционно-ограничительных мер при возникновении очага инфекционного заболевания.

## 2. Обеспечение эпидемиологической безопасности больничной среды.

В данном разделе профилактической деятельности наиболее важными качественными характеристиками являются: соблюдение порядка обращения с медицинскими отходами требованиям санитарного законодательства; адекватность проведения камерной дезинфекции постельных принадлежностей (охват 100 %); обеспечение дезинфицирующими средствами расчетному количеству и соответствие этих средств целевому назначению; обеспеченность моечно-дезинфекционным оборудованием; соблюдение графика, условий и качества проведения генеральных уборок помещений, имеющих важное эпидемиологическое значение, текущей, заключительной, профилактической дезинфекции.

## 3. Обеспечение эффективного микробиологического мониторинга.

Для оценки данного раздела наиболее значимыми критериями являются: охват микробиологическим исследованием клинического материала от пациентов с инфекционными, в том числе ГСИ во всех случаях; программное обеспечение для целей микробиологического мониторинга.

## 4. Обеспечение эпидемиологической диагностики.

Для этого вида деятельности критериями качества служат: фактическое применение стандартных определений случая ИСМП; выявлении и регистрация случаев нозокомиальных инфекций на уровне 100 %.

## 5. Обеспечение эпидемиологической безопасности больничного персонала.

Оценка качественных показателей: охват профилактическими прививками в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и прививок по эпидемиологическим показаниям; обеспеченность персонала

средствами индивидуальной защиты в соответствие с расчетными данными; внедрение и соблюдение эпидемиологически безопасных алгоритмов медицинских технологий; 100 % охват предварительными и периодическими медицинскими осмотрами персонала.

6. Кадровое обеспечение эпидемиологической безопасности.

Несомненно, укомплектованность медицинским персоналом и его профессиональная подготовка важны для обеспечения эпидемиологической безопасности. Для оценки данного раздела определены укомплектованность врачами, средним и младшим медицинским персоналом на уровне – не менее 60 %; врачами-эпидемиологами в соответствии со штатным расписанием; ежегодный охват не менее 95 % от числа подлежащих обучением на семинарах, конференциях по обеспечению эпидемиологической безопасности.

Таким образом, администрирование персональной ответственности, а также установление четких критериев на всех разделах эпидемиологического обеспечения позволило обеспечить контроль выполнения профессиональной деятельности персонала на каждом этапе ее выполнения в контексте обеспечения эпидемиологической безопасности.

### **7.3 Управление рисками**

На основании обсужденных в главе 3 рисков развития инфекционных осложнений в крупном детском многопрофильном стационаре, нами была разработана балльная система стратификации внутренних рисков развития ГГСИ у детей (в том числе неблагоприятных исходов). Предлагается проведение оценки по четырем показателям: возраст, основное заболевание, вид инфицирования и наличие (высев) критических микробных патогенов (таблица 7.2).

Таблица 7.2 – 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	Гемобластозы 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, – ранняя нозокомиальная (с 48 ч до 7 суток госпитализации)	2
	– поздняя нозокомиальная (более 7 суток госпитализации)	3
4. Критические патогены	Грамположительные возбудители, чувствительные к основным классам АБП	1
	Грамположительные возбудители: MRSA, VRE – Грамотрицательные возбудители, чувствительные к основным классам АБП – грибы	2
	Грамотрицательные возбудители, продуценты БЛРС, поли- и панрезистентные штаммы	3

Значение (балл) соответствовал степени частоты встречаемости и эпидемиологической значимости критерия по результатам эпидемиологического наблюдения. Таким образом, данные критерии 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)

Для наглядной оценки «работы» предложенной градации стратификации рисков, нами приведен пример оценки степени внутреннего риска развития ГГСИ на исход заболевания у 87 пациентов с диагнозом «Сепсис» за период 2013-

2018 гг. с использованием данных таблицы 7.2. Результаты исследования представлены в таблице 7.3.

Таблица 7.3 – Оценка рисков неблагоприятного исхода у пациентов с сепсисом

Оценка риска	Всего случаев	Летальный исход		Улучшение	
		(абс.)	Удельный вес (%)	(абс.)	Удельный вес (%)
Высокий (10-12 баллов)	38	27	71,1	11	28,9
Средний (7-9 баллов)	31	6	19,4	25	80,6
Низкий (4-6 баллов)	18	0	0,0	18	100,0
Всего	87	33		54	

Полученные данные свидетельствуют о высокодостоверной зависимости неблагоприятного исхода и группы риска ( $\chi^2=32$ ,  $p<0,01$ ). Удельный вес случаев летального исхода в группе высокого риска составляет 71,1 %, что в 3,7 раза выше, чем в группе со средним риском и отсутствует в группе с низким риском. Выявлена высокодостоверная зависимость улучшения (выздоровления) и группы риска ( $\chi^2=14$ ,  $p<0,01$ ). Так, в группе с низким риском все случаи закончились улучшением (выздоровлением), в группе среднего риска доля лиц с улучшением составила 80,6 %.

Данную методику оценки риска предлагается применять в первую очередь в отделениях риска, указанных в главе 3 (отделение реанимации и интенсивной терапии, онкологическое отделение) 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 7.4).

Таблица 7.4 – Стратификация потенциальных внешних рисков развития 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, наклейки для ЦВК, ПВК, катетеры, 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

Для оценки критериев предлагается использовать простое, достаточно субъективное ранжирование по трехбалльной системе от наименьшего значения к наибольшему.

Балльная оценка внешнего риска в предложенном варианте будет выглядеть следующим образом:

Менее 5 баллов – низкий риск (Н)

6-7 баллов – умеренный риск (У)

8-10 баллов – высокий риск (В)

Для комплексной оценки внешних и внутренних факторов риска предлагается применить матрицу степени угрозы риска: (рисунок 7.2).

		Внешние риски		
		Н	У	В
Внутренние риски	Н	I	I	II
	У	I	II	III
	В	II	III	III

Рисунок 7.2 – Матрица степени угрозы риска

Условные обозначения: В – высокий риск; У – умеренный риск; Н – низкий риск

На наш взгляд, целесообразно использование следующей комплексной оценки рисков:

I категория рисков (зеленая кодировка) – риски управляемые, вероятность развития ГГСИ и осложнения эпидемиологической ситуации не значительны;

II категория рисков (желтая кодировка) – последствия существенны, вероятность развития ГГСИ и осложнения эпидемиологической ситуации значительна;

III категория рисков (красная кодировка) – чрезвычайно высокий риск развития ГГСИ и осложнения эпидемиологической ситуации в стационаре.

Для каждого из критериев комплексной оценки нами предложены мероприятия управления рисками (таблица 7.5):

Таблица 7.5 – Комплекс мероприятий, направленный на снижение факторов риска

Мероприятия	Комплексный риск (категория риска)			Ожидаемый результат	Ответственный
	I	II	III		
<b>1. Изоляционные мероприятия</b>					
Изолировать пациента в отдельную палату	+	+	+	Снижение (прекращение) риска передачи патогенов: пациент-пациент	Заведующий подразделением
Выделить отдельный пост среднего и младшего медицинского персонала	±	+	+	Снижение (прекращение) риска передачи патогенов: пациент-пациент, пациент 1 – объекты внешней среды – пациент 2	Заведующий подразделением
<b>2. Микробиологический мониторинг</b>					
Бактериологическое обследование контактных	+	+	+	Выявление инфицирования контактных пациентов бактериальными патогенами	Заведующий отделением, эпидемиолог (заместитель главного врача по СЭР)
Бактериологическое обследование персонала			+	Выявление лиц, оказывающих лечебно-диагностические мероприятия, уход за больным	Заместитель главного врача по СЭР
Микробиологический мониторинг внешней среды (внеплановый)	+	+	+	Оценка качества дезинфекционных мероприятий, циркуляции бактериальных патогенов (госпитальных штаммов) во внешней среде	Заместитель главного врача по СЭР (эпидемиолог)
Исследование стерильности изделий медицинского назначения (внеплановое)		+	+	Контроль стерильности изделий медицинского назначения	Заведующая лабораторией
Исследование выделенных микроорганизмов на чувствительность к применяемым дезинфицирующим средствам			+	Оценка адекватности дезинфекционных мероприятий, замена ДС (по необходимости)	Заведующая лабораторией
3. Обеспечение необходимым оборудованием, при невозможности – перевод пациентов		+	+	Выполнение стандарта оказания медицинской помощи, снижение риска неадекватной дезинфекции используемой аппаратуры	Заместитель главного врача по профилю, главная медицинская сестра
4. Обеспечение лекарственными препаратами	+	+	+	Снижение риска неблагоприятного исхода	Заместитель главного врача по профилю

## Продолжение таблицы – 7.5

Мероприятия	Комплексный риск (категория риска)			Ожидаемый результат	Ответственный
	I	II	III		
5. Обеспечение изделиями медицинского назначения («закрытые» системы, наклейки для ЦВК, ПВК, катетеры, фильтры и т.д.)	+	+	+	Снижение риска возникновения катетер-ассоциированных инфекций, контаминации объектов внешней среды	Начальник отдела закупок, заведующий отделением
6. Обеспечение средствами дезинфекции, кожными антисептиками					
Использование кожных антисептиков на спиртовой основе с содержанием спирта не менее 70 %	+	+	+	Снижение контаминации рук персонала	Заместитель главного врача по СЭР (врач-эпидемиолог)
Обеспечение дезинфицирующими средствами, в т.ч. средствами быстрой дезинфекции, оборудованием для обеззараживания воздуха помещений	+	+	+	Отсутствие микроорганизмов на объектах внешней среды, достижение референтных значений чистоты воздуха помещений	Заместитель главного врача по СЭР, главная медицинская сестра, Начальник отдела закупок
7. Работа с кадрами					
Инструктаж с медицинским персоналом по инфекционной безопасности	+	+	+	Повышение настороженности персонала к работе с инфекционным больным, выполнение манипуляций, исключая возникновение ИСМП	Старшая медицинская сестра отделения, врач-эпидемиолог
Адекватная расстановка кадров в отделении, привлечение среднего медицинского персонала из других подразделений (при необходимости)		+	+	Распределение обязанностей, исключая вынос инфекции за пределы палаты, отделения	Главная медицинская сестра, заведующий отделением

Необходимо учесть, что появление двух и более случаев ГГСИ в одном подразделении одновременно (в том числе и заносные случаи) либо с высокой долей вероятности случаев, связанных между собой инкубационным периодом или одним этиологическим фактором, следует расценивать, как комплексный риск III категории.

В результате применения данной системной процедуры можно выявить вероятность осложнения эпидемиологической ситуации, а также исходов ГГСИ, и в необходимом объеме применить мероприятия, направленные как на управление данными рисками.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние проблемы генерализованных гнойно-септических инфекций на современном этапе диктует необходимость многостороннего подхода к диагностике, эпидемиологии, тактике лечебно-диагностических мероприятий. Высокая летальность, значительный социальный и экономический ущерб от этих патологических состояний, недостаточное изучение проблемы в педиатрической практике, определило выбор данного исследования. К сожалению, вплоть до настоящего времени крайне слабо представлено изучение проявлений сепсиса на популяционном уровне. Однако, изучение 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. Повышенное внимание различных медицинских сообществ к данной патологии в последнее время, позволило изменить ключевые подходы к диагностике, лечению сепсиса, и дает основу для дальнейшего изучения этой проблемы, накопления знаний и управления данным процессом.

Цель данной работы - эпидемиологическая оценка генерализованных гнойно-септических инфекций в крупном детском многопрофильном стационаре для оптимизации эпидемиологического надзора.

В связи со сформулированной целью, нами были проведены исследования, направленные на изучение распространенности ГГСИ, их место в структуре ИСМП детского многопрофильного стационара, изучение ведущих патогенов септических состояний с оценкой чувствительности выделенных микробов к антибактериальным препаратам и дезинфицирующим средствам, а также определение видов микроорганизмов, выделенных от пациентов с тяжелым течением инфекционного процесса, обладающих выраженным биопленкообразованием.

Показано, что среднемноголетний уровень заболеваемости ИСМП в Иркутской области превышает российский показатель в 2,4 раза и составляет  $41,94 \pm 2,04$  на 100000 населения (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, составившие в изучаемом периоде (2006-2017 гг.)  $65,8 \pm 0,4$  %. Однако, регистрация сепсиса в ИО, как и в РФ в целом, находится на низком уровне.

Установлено, что среднемноголетний уровень заболеваемости ГГСИ в ГБУЗ ИГОДКБ составил 1,4 на 1000 пролеченных. Нашими исследованиями отмечена тенденция к ее росту с 0,9 в 2013 г. до 1,6 на 1000 пролеченных в 2018 г. Рост, главным образом, обусловлен улучшением регистрации и изменением тактики постановки диагноза «сепсис», усилением эпидемиологического надзора за ГСИ в изучаемом стационаре. 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 противоэпидемических мероприятий позволяет предотвратить распространение инфекции в стационаре и за его пределами.

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. составило 1:4, и, на фоне отсутствия роста внутрибольничных ГГСИ ( $p=0,944$ ), заносные случаи значимо 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 ( $\chi^2=13,000$   $p<0,01$ ). В большей степени, это может быть связано с ведущими патогенами сепсиса, что нашло отражение в наших исследованиях.

В соответствии с поставленными задачами, были выявлены группы риска, отделения риска, а также определены приоритетные направления по оптимизации профилактических (противоэпидемических) мероприятий по типу риск-ориентированного подхода.

С использованием ретроспективного и проспективного методов исследования установлено, что наиболее уязвимыми возрастными группами по развитию септических состояний в педиатрии являются дети до года и от года до трех лет, показатель на 1000 госпитализированных составил 5,73 и 2,69 соответственно, а их общий удельный вес в структуре – 60,0 %, показана высокодостоверная зависимость развития ГГСИ от возраста ( $\chi^2=39,600$ ,  $p<0,01$ ). Летальность при данной патологии в указанных возрастных группах (52,4 и 38,7 % соответственно), также превышала аналогичные показатели в других возрастных категориях (от 5,74 до 23,0 %) ( $\chi^2=19,600$ ,  $p<0,01$ ).

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 (гемобласты, новообразования), удельный вес которых суммарно составил 33,3 %. Второе ранговое место заняли заболевания костно-мышечной системы (19,6 %), третье – врожденные аномалии развития (17,2 %). По данным наших исследований, в структуре коморбидности у детей с ГГСИ чаще отмечались органические поражения центральной нервной системы (29,4 %), заболевания органов дыхания (16,5 %), крови (12,9 %).

Не вызывает сомнений важность выявления факторов риска развития генерализованной инфекции с целью своевременного принятия комплекса изоляционно-ограничительных, лечебно-диагностических мероприятий, конечной целью которого является сохранение жизни пациента, и, немаловажно, недопущение риска внутрибольничного распространения гнойно-септических инфекций.

В изучаемом стационаре сепсис у пациентов с соматической патологией (54,0±5,34 %) встречался значительно чаще, чем у больных хирургического профиля

(46,0±5,34 %) ( $\chi^2=7,000$ ,  $p<0,01$ ). В структуре педиатрического сепсиса ГГСИ у пациентов онкогематологического профиля составили 53,2±7,28 %. Среди них преобладали ИСМП, составляя 88,0±6,50 % ( $\chi^2=18,000$ ,  $p<0,01$ ), преимущественно эндогенного характера на фоне иммуносупрессивной терапии. Хирургический сепсис в большей степени был представлен 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 % ( $p<0,01$ ).

Присоединение ИСМП в стационаре происходило в среднем на 14-е сутки (min – 5, max – 58 дней). Учитывая, что среднемноголетний показатель пребывания пациентов на круглосуточной койке составляет 11,7 койко-дней, можно полагать, что удлинение времени госпитализации пациента по основному заболеванию увеличивает риск развития инфекционного осложнения.

Выявленные факторы риска развития ГГСИ позволили нам охарактеризовать вероятный «портрет» заболевшего сепсисом (раздел 3.3, таблица 3.4).

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

Разработанные нами критерии оценки внутренних факторов риска по четырем показателям: возраст, основное заболевание, вид инфицирования и

наличие (высев) критических микробных патогенов (раздел 7.3, таблица 7.2), позволили предложить оценку прогноза тяжести и исхода заболевания. Данная методика оценки риска актуальна для применения в первую очередь в «отделениях риска», с целью управления рисками и принятия своевременных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий. Учет внешних факторов риска (раздел 7.3, таблица 7.4), включающих риски, связанные с оборудованием, расходным материалом, индивидуальными средствами защиты, лекарственными средствами и кадровым потенциалом, позволяет оценить вероятность осложнения эпидемиологической ситуации в стационаре.

Анализ результатов микробиологических исследований установил широкий спектр патогенов генерализованных гнойно-септических инфекций у пациентов Иркутского детского многопрофильного стационара, представленный 19 видами микроорганизмов. Ведущую роль ( $p < 0,01$ ) играли грамотрицательные микроорганизмы ( $49,8 \pm 2,4$  %), которые в различных странах мира в последние годы занимали лидирующее положение в этиологии сепсиса. Доля грампозитивной микрофлоры составила  $30,1 \pm 2,2$  %; грибов рода *Candida* –  $20,1 \pm 1,9$  %.

Доминирующим ( $p < 0,01$ ) возбудителем был определен *A.baumannii* ( $19,9 \pm 2,0$  %); к ключевым видам относились также: *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *E.faecium* и *S.albicans*. 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*.

В результате проведенных исследований показано, что микробный фактор с большой долей вероятности оказывает влияние на исход заболевания ГГСИ ( $\chi^2 = 6,000$ ,  $p < 0,05$ ). В структуре сепсисов, закончившихся летальным исходом, преобладала грамотрицательная микрофлора, преимущественно *P.aeruginosa* и *A.baumannii*. 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 *S.aureus*, значимо чаще заканчивались выздоровлением пациента ( $\chi^2=12,000$ ,  $p<0,01$ ). Аналогичная закономерность выявлена и для *C.albicans* ( $\chi^2=5,000$ ,  $p<0,05$ ).

В результате мониторинга антибиотикорезистентности выявлены особенности профилей устойчивости к АМП основных патогенов. Установлен высокий уровень резистентности *A.baumannii* к цефепиму ( $93,9\pm 4,1\%$ ), аминогликозидам II и III поколений (около 50 %). Выявлены карбапенем-резистентные штаммы (к имипенему устойчивость составила  $91,8\pm 3,9\%$ ; меропенему –  $87,2\pm 4,8\%$ ). Свойство мультирезистентности (MDR – Multi Drug Resistance) обнаружено у  $50,0\pm 6,8\%$  *A.baumannii*. Среди *P.aeruginosa* наибольшая устойчивость была отмечена к цефалоспориноу III поколения – цефтазидиму ( $65,6\pm 6,5\%$ ). Карбапенем-устойчивые штаммы составили около 57 %. Металло-бета-лактамазами обладали 44,4 % изолятов. К фосфомицину (так называемому «an old-new antibiotics») 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 цефалоспориноам I, II, III (на уровне 88-94 %) и IV (около 77 %) поколений, аминогликозидам II поколения (более 70 %), в то же время количество штаммов, резистентных к амикацину, не превышало 50 %. Самой низкой оказалась устойчивость к ципрофлоксацину (26,3 %). Выявлены карбапенем-устойчивые штаммы (3,2 %), БЛРС ( $62,9\pm 8,1\%$ ). MDR обнаружена у  $41,2\pm 8,4\%$  *K.pneumoniae*.

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

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

Сравнительная оценка (по непараметрическому критерию знаков) 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 *K.pneumoniae* и штаммы *P.aeruginosa*, обладающие металло-бета-лактамазами. Значимых различий в уровнях устойчивости внутрибольничных штаммов и при «заносах» к другим АМП не выявлено, а изменение показателей носило вариабельный характер.

Значительная колеблемость устойчивости к АБП, нарастание проблемы антибиотикорезистентности, частое изменение видового состава возбудителей ГГСИ свидетельствует о важности микробиологического мониторинга, как одного из основных компонентов системы эпидемиологического надзора.

Существенным направлением в профилактике заболеваемости ГСИ в детском многопрофильном стационаре является динамический контроль за состоянием больничной среды и своевременным реагированием на изменения динамики эпидемического процесса. 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. ( $p = 0,01$ ). Такая же динамика наблюдалась в «отделениях риска», которыми, по результатам нашим исследований, определены отделения реанимации и интенсивной терапии и онкологии.

Как было установлено многими авторами [31,36,73], способность большинства возбудителей гнойно-септических инфекций к биопленкообразованию оказывает влияние на эпидемический процесс, может значительно осложнить течение основной патологии у пациента и влиять на успех лечебных мероприятий. Для оценки региональных особенностей данного явления нами была изучена способность к образованию биопленок штаммов, выделенных от больных с ГГСИ.

Проведенные исследования показали, что большая часть микроорганизмов характеризовались умеренной и высокой способностью к биопленкообразованию. 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 возбудителей ИСМП – *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, 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 изученных ДС показана их эффективность в отношении планктонных популяций бактерий и недостаточная эффективность в отношении бактерий, существующих в биопленке. Это может быть связано, по всей видимости, с замедлением метаболизма бактериальных клеток, находящихся в БП, а также уменьшением проникновения ДС через матрикс БП. Скорее всего, устойчивость к ДС является результатом взаимодействия и кооперации бактерий в популяции. Следовательно, научные направления в области изучения биопленочных инфекций крайне актуальны и становятся в последнее время приоритетным направлением в инфектологии.

На основании проведенных исследований нами была предложена оптимизация системы профилактических 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 выполнения профессиональной деятельности персонала на каждом этапе ее выполнения в контексте обеспечения эпидемиологической безопасности.

Предложена и апробирована в рамках настоящего исследования система стратификации внутренних и внешних рисков позволяет выявить вероятность осложнения эпидемиологической ситуации, развития, а также исходов ГГСИ и в необходимом объеме применить мероприятия, направленные на управление рисками. Разработка алгоритмов оценки риска отдельных компонентов организации системы эпидемиологической безопасности является перспективным направлением обеспечения качества медицинской деятельности.

## 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 значимо 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 %. Большая часть микроорганизмов, изолированных из внешней среды, была выделена в тех же отделениях: ИТАР –  $30,0\pm 2,0$  % и онкологии –  $31,3\pm 1,9$  %,  $p<0,01$ .

5. Частота контаминации объектов больничной среды имеет значимое снижение с  $10,3\pm 0,3$  % в 2013 г. до  $2,8\pm 0,2$  % в 2018 г. Наибольший удельный вес

( $p < 0,01$ ) среди всех изолятов составили энтерококки ( $47,8 \pm 2,0$  %) и НГОБ ( $27,2 \pm 1,8$  %). 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* ( $19,9 \pm 2,0$  %), *C.albicans* ( $13,6 \pm 1,6$  %), *K.pneumoniae* ( $11,5 \pm 1,5$  %), *P.aeruginosa* ( $10,3 \pm 1,4$  %) и *E.faecium* ( $10,0 \pm 1,4$  %). В общей структуре микробиот наибольший удельный вес составляют грамотрицательные микроорганизмы ( $49,8 \pm 2,4$  %). Доля грампозитивной микрофлоры составила  $30,1 \pm 2,2$  %. Вместе с тем, в многолетнем аспекте, выявлено значимое возрастание роли грибов в 4,3 раза ( $p < 0,05$ ).

7. Более трети ( $35,2 \pm 2,9$  %) 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 ( $43,1 \pm 3,9$  % и  $22,8 \pm 4,1$  % соответственно). Сравнительная оценка показателей АБР 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 биоуплотнения. 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 противоэпидемических мер, направленных на минимизацию риска инфекционных осложнений. Использование стратифицированных показателей оценки рисков вероятности осложнения эпидемиологической ситуации, развития ГГСИ 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.

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, а соответственно и увеличения вероятности выживания пациентов с данной патологией.

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

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

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	–	антибактериальная терапия
АБП	–	антибактериальные препараты
АБР	–	антибиотикорезистентность
БП	–	биопленки
БЛРС	–	бета-лактамазы расширенного спектра
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГБУЗ	–	государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ИГОДКБ		Иркутская государственная областная детская клиническая больница
ГСИ	–	гнойно-септические инфекции
ГГСИ	–	генерализованные гнойно-септические инфекции
ДС	–	дезинфицирующее средство
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
ИО	–	Иркутская область
ИСМП	–	инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
ИТАР	–	отделение интенсивной терапии и реанимации
КБП	–	коэффициент биопленкообразования
МКБ-10	–	международная классификация болезней 10-го пересмотра
МО	–	медицинская организация
МПБ	–	мясо-пептонный бульон
НГОБ	–	неферментирующие грамотрицательные бактерии
ОКИ	–	острые кишечные инфекции
ОП	–	оптическая плотность
СМП	–	среднемноголетний показатель
ССВО	–	синдром системного воспалительного ответа
СОП	–	стандартная операционная процедура
ФГБНУ		ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
НЦ ПЗСРЧ		

ЧАС	–	четвертичные аммониевые соединения
ЭБ	–	эпидемиологическая безопасность
CoNS	–	коагулазоотрицательные стафилококки
MDR	–	Multi Drug Resistance – множественная лекарственная устойчивость
MRSA	–	метициллин-резистентные <i>S.aureus</i>
VRE	–	ванкомицин-резистентные энтерококки

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абелевич, А.И. Хирургический сепсис: современное состояние проблемы [Текст] / А.И. Абелевич // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С.135-139.
2. Авилова, Н.Д. Микробиологический мониторинг патогенов гнойно-септических заболеваний у онкологических больных [Текст] / Н.Д. Авилова, А.Ю. Миронов, С.Д. Митрохин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – № 2. – С.13-16.
3. Адарченко, А.А. Этиологическая структура внутрибольничных гнойно-септических инфекций и принципы их бактериологической диагностики [Текст] / А.А. Адарченко, Е.И. Гудкова, И.Н. Слабко, Т.М. Ласточкина, Л.И. Симоненко // Здоровоохранение. – 2003. – № 10. – С.39-40.
4. Анганова, Е.В. Способность патогенных и условно-патогенных энтеробактерий к формированию биопленок [Текст] / Е.В. Анганова, Е.Д. Савилов, О.А. Ушкарева, А.М. Аблов, А.В. Духанина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 5(99). – С.34-37.
5. Андреева, Е.Е. Управление рисками, обусловленными инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, на примере г. Москвы [Текст] / Е.Е. Андреева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2016. – № 4 (61). – С.4-8.
6. Анисимова, Н.Ю. Особенности функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета онкологических больных на фоне сепсиса [Текст] / Н.Ю. Анисимова, Е.Г. Громова, Л.С. Кузнецова, Н.А. Плужникова, М.В. Киселевский // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3 (45). – С.51-55.
7. Антонов, А.М. Морфология сепсиса у детей [Текст] / А.М. Антонов – Саратов, 1983. – 131с.
8. Асланов, Б.И. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи [Текст] / Б.И. Асланов, Л.П. Зуева

А.В. Любимова, Е.Н. Колосовская, А.А. Долгий, Т.В. Осьмирко // Федеральные клинические рекомендации. – М., 2014. – 58с.

9. Бабаев, М.А. Сепсис – терминология и критерии диагностики: эволюция взглядов на проблему [Текст] / М.А. Бабаева, Н.Ю. Тарасова, Т.М. Бирг, О.В. Дымова // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. – 2016. – № 2. – С.35-46.

10. Багненко, С.Ф. Распространенность инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе [Текст] / С.Ф. Багненко, С.А. Шляпников, В.В. Федорова, Л.П. Зуева, Е.Н. Колосовская, В.А. Савина // Инфекции в хирургии. – 2012. – Т. 10 – № 1. – С.3-7.

11. Белобородов, В.Б. Проблема антибактериальной терапии инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины [Текст] / В.Б. Белобородов // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. – № 1. – С.31-38.

12. Белобородов, В.Б. Сепсис - современная проблема клинической медицины [Текст] / В.Б. Белобородов. – М.: 1999. – 212с.

13. Беляков, В.Д. Избранные лекции по общей эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний [Текст] / В.Д. Беляков. – М., 1967. – 176с.

14. Билибин, А.Ф. Учебник инфекционных болезней. Второе издание стереотипное [Текст] / А.Ф. Билибин. – М., 1964. – 90с.

15. Блохина, Е.В. Кандидемии при гемобластозах. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.21 / Блохина Елена Валерьевна. – М., 2015 г. – 133 с.

16. Бокерия, Л.А. Инфекция в кардиохирургии [Текст] / Л.А. Бокерия, Н.В. Белобородова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 582 с.

17. Бочоришвили, В.Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии [Текст] / В.Г. Бочоришвили. – Тбилиси: Мецниереба, – 1988. – 806с.

18. Брегель, Л.В. Сепсис в педиатрической практике: учеб. пособие [Текст] / Л.В. Брегель, К.Н. Павленок, С.С. Позякина. – Иркутск: РИО ИГИУВа. 2008. – 72с.
19. Брико, Н.И. Критерии эпидемиологической безопасности медицинской помощи [Текст] / Н.И. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева, Г.Е. Ефимов, О.В. Ковалишена, В.Л. Стасенко, И.В. Фельдблюм // Медицинский альманах. – 2014. – № 4 (34). – С.8-13.
20. Брико, Н.И. Эпидемиологическая безопасность — важнейшая составляющая обеспечения качества и безопасности медицинской помощи [Текст] / Н.И. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева, Г.Е. Ефимов, О.В. Ковалишена, В.Л. Стасенко, И.В. Фельдблюм, В.В. Шкарин // Вестник Росздравнадзора. – 2014. – №3. – С.27-32.
21. Брусина, Е.Б. Управление риском инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (риск-менеджмент) [Текст] / Е.Б. Брусина, О.Л. Барбараш // Медицинский альманах. – 2015. – № 4(40). – С.33-35.
22. Брусина, Е.Б., Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики [Текст] / Е.Б. Брусина, О.В. Ковалишина, А.М. Цигельник // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 4(95) – С.73-80.
23. Велиев, Н.А. Системная воспалительная реакция и показатели органной дисфункции печени у больных при абдоминальном сепсисе [Текст] / Н.А. Велиев, В.Ф. Исмаилов // Клінічна хірургія. – 2011. – № 3 – С.38-40.
24. Венгеров, Ю.Я. Сепсис. В кн.: Лекции по инфекционным болезням [Текст] / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. Переизд. испр. М., 2008. – 478 – 500с.
25. Венгеров, Ю.Я. Сепсис в практике инфекциониста [Текст] / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, А.П. Угринова, А.П.Сафонова, С.В. Матосова, Т.С. Свистунова, О.Ю. Шипулина, Т.М. Коваленко, Т.Н.Молотилова, Д.В.Чернышов // Лечащий врач. – 2015. – № 12. – С.92–96.
26. Войно-Ясенецкий, В.Ф. Очерки гнойной хирургии [Текст] / В.Ф. Войно-Ясенецкий // М., 1946. – 360с.

27. Габриэлян, Н.И. К проблеме предупреждения госпитальных инфекций в условиях развития антибиотикорезистентности микроорганизмов [Текст] / Н.И. Габриэлян, Л.И. Арефьева, Е.М. Горская, И.В. Дрabbкина, Н.М. Есенова, Н.И. Романова, В.Г. Акимкин, Л.С. Федорова // ДД. – 2015. – № 2. – С.25-31.

28. Галкин, Д.В. Оптимизация антибактериальной терапии сепсиса в многопрофильных стационарах: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Галкин Дмитрий Валентинович. – Смоленск, 2005. – 26с.

29. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: клинико-патофизиологическая концепция, диагностика и интенсивная терапия [Текст] / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, Е.Б. Гельфанд // Хирургия. – 2017. – № 7(1). – С.8-14.

30. Гельфанд, Е.Б. Абдоминальный сепсис при перитоните: клиническая характеристика и эффективность антибактериальной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Гельфанд Елизавета Борисовна. – М., 1999. – 43с.

31. Глушанова, Н.А. Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека / Н.А. Глушанова, А.И. Блинова, Н.Б. Алексеева // Медицина в Кузбассе. – 2015. – № 2. – С.30-35.

32. Голуб, И.Е. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия: Учебное пособие / И.Е. Голуб, Л.В. Сорокина, Е.С. Нетесин. – Иркутск: ИГМУ, 2015. – 47с.

33. Голубкова, А.А. Клиническое значение микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в отделении реанимации и интенсивной терапии ожогового центра [Текст] / А.А. Голубкова, Ю.Ю. Трофимова, В.А. Багин // Медицинский альманах. – 2014. – № 4(34). – С.38-41.

34. Гончаров, А.Д. Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом и реанимационном отделении: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30 / Гончаров Артемий Евгеньевич. – СПб, 2005. – 24с.

35. ГОСТ Р ИСО 31000–2010. Менеджмент риска. Принципы и руководство. GOST R ISO 31000–2010. Menedzhment riska. Principy i rukovodstvo.

36. Гостев, В.В. Бактериальные биопленки и инфекции [Текст] / В.В. Гостев, С.В. Сидоренко // Журнал инфектологии. – 2010. – № 3(2). – С.4-15.
37. Григорьев, Е.Г. Хирургия тяжёлых гнойных процессов [Текст] / Е.Г. Григорьев, А.С. Коган. // – Новосибирск. 2000. – 313с.
38. Гринев, М.В. Сепсис. Полемические проблемы [Текст] / М.В. Гринев, М.И. Громов // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1997. – № 4. – С. 56–59.
39. Гринев, М.В. Хирургический сепсис [Текст] / М.В. Гринев, М.И. Громов, В.Е. Комраков. – СПб.; М., 2001. – 350с.
40. Грувер, К.П. Клиническое значение бактериемий у больных сепсисом [Текст] / К.П. Грувер, В.Б. Белобородов // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2011. – № 1. Т. 13. – С.90-97.
41. Давыдовский, И.В. Общая патология человека [Текст] / И.В. Давыдовский. - М.: Медицина, 1969. – 612с.
42. Дехнич, А.В. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования [Текст] / А.В. Дехнич, И.А. Эйдельштейн, А.Д. Нарезкина, Г.Е. Афиногенов, Л.И. Ахметова, Л.Г. Боронина, Е.Н. Гугуцидзе, Л.В. Гудкова, Д.Э. Здзитовецкий, В.Н. Ильина, О.И. Кречикова, Н.Е. Марусина, И.Г. Мултых, С.И. Пылаева, И.В. Смирнов, Т.Н. Суборова, В.К. Тарабан, Н.М. Фурлетова, С.Г. Хасанова, Е.В. Щетинин, Л.С. Страчунский // КМАХ. – 2002. – № 4(4). – С.325-336.
43. Европейский центр по профилактике заболеваний и борьбе с ними. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Европе 2013. Ежегодный доклад Европейской сети наблюдения за устойчивостью к противомикробным препаратам (EARS-Net). Стокгольм: ECDC; 2014.
44. Евсеев, М.А. Особенности антибактериальной терапии у больных с абдоминальным сепсисом [Текст] / М.А. Евсеев, Ю.М. Круглянский // РМЖ. – 2009. – Т.17. – № 25. – С.1642-1646.
45. Егорова, С.А. Штаммы энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и металло-бета-лактамазу NDM-1, выделенные

в стационарах Балтийского региона [Текст] / С.А. Егорова, Л.А. Кафтырева, Л.В. Липская, И.Б. Коноваленко, М.Ф. Пясецкая, Т.С.Курчикова, Н.Б. Ведерникова, О.Т. Морозова, М.В. Смирнова, Л.Н. Попенко, М.И. Любушкина, Ю.А. Савочкина, М.А. Макарова, Л.В. Сужаева, Ю.В. Останкова, М.Н. Иванова, А.М. Павелкович, П. Наабер, Э. Сепп С. Кыльялг, И. Мицюлявичене, А. Балоде // Инфекция и иммунитет. – 2013. – № 3(1). – С.29-36.

46. Зак, И.Р. Пути снижения материнской летальности при послеродовых инфекционных заболеваниях [Текст] / И.Р. Зак, Ф.А. Смекуна // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 10. – С.27-30.

47. Зузов, С.А. Анализ этиологии нозокомиальных и внебольничных интраабдоминальных инфекций у пациентов ОРИТ многопрофильного стационара [Текст] / С.А. Зузов, М.М. Петрова, О.И. Кречикова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – Том 11. – № 4. – С.348-355.

48. Илюкевич, Г.В. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов синегнойной палочки и оптимизация выбора антимикробной терапии в отделениях интенсивной терапии и реанимации [Текст] / Г.В. Илюкевич, В.М. Смирнов, Н.Н. Левшина // Инфекции и антимикробная терапия. – 2008. – Т. 5. – № 7. – С.18-21.

49. Кавкало, Л.Н. Прогнозирование и профилактика сепсиса в неотложной хирургии [Текст] / Л.Н. Кавкало, Е.П. Коновалов, А.А. Пляцок // Хирургия. – 1992. – № 7. – С.14-17.

50. Кевра, М.К. Сепсис: новый взгляд на старую проблему [Текст] / М.К. Кевра // Белорусский медицинский журнал.– 2003. – № 4. – С.25-32.

51. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических учреждениях Санкт-Петербурга. СПб., 2016. – 94с.

52. Ковалишена, О.В. Устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* к дезинфектантам: систематический обзор [Текст] / О.В.

Ковалишена, Л.А. Алебашина, Н.В. Саперкин // Журнал МедиАль. – 2014. – № 3(13). – С.72-77.

53. Ковалишена, О.В. Эколого-эпидемиологическая характеристика госпитальных инфекций и многоуровневая система эпидемиологического надзора: автореф. дис. ... док.мед. наук: 14.00.30 / Ковалишена Ольга Васильевна. – Нижний Новгород, 2009. – 49с.

54. Козлов, В.К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпретация, принципы и методология диагностики [Текст] / Козлов В.К. // Клин.-лабор. консилиум. – 2014. – № 2(49). – С.20-40.

55. Козлов, В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии [Текст] / В.К. Козлов – СПб: Диалект, 2008. – 296с.

56. Козлов, Р.С. Устойчивость к антибиотикам как одна из основных проблем современного здравоохранения [Текст] / Р.С. Козлов // Вестник Росздравнадзора. – 2017. – № 4. – С.28-33.

57. Коровина, Н.А. Современные дискуссионные вопросы сепсиса [Текст] / Н.А. Коровина, А.В. Чебуркин, А. Л. Заплатников // Педиатрия. – 2003. – № 3. – С. 54–56.

58. Костюченко, А.Л. Сепсис. Терминология и сущность [Текст] / А.Л. Костюченко // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1999. – № 3 – С.86-88.

59. Кочетков, А.В. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости [Текст] / А.В. Кочетков, М.С. Гудилов // Новости хирургии. – 2015. – № 1 (23). – С.105-111.

60. Красильников, А.П. Основные направления эволюции возбудителей внутрибольничных инфекций в хирургических стационарах [Текст] / А.П. Красильников, А.А. Адарченко, Л.С. Змушко, П.И. Булай и др. // Актуальные проблемы биологии и медицины: Тез. докл. – Минск, 1996. – Т. 3. – С.500-502.

61. Лабинская, А.С. Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика.

Составитель А.С. Лабинская, редактор Н.Н. Костюкова.-М.: Издательство БИНОМ. 2013. – 752с.

62. Лахтин, М.В. Биопленкообразование в биотопном микробиоценозе человека: модель для прогностических расчетов межмикробных взаимосвязей [Текст] / В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, А.Л. Байракова, В.А. Алешкин // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2015. № 3(103). – С.56-61.

63. Лекманов, А.У. Комментарии к материалам SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN–012 [Текст] / А.У. Лекманов, Миронов П.И. // Росс.вестник дет. хирургии, анест. и реаним. – Том 3. – № 2. – 2013. – С.48-55.

64. Лыткин, М.И. О патогенезе и принципах лечения сепсиса [Текст] / М.И. Лыткин // Воен. - мед.журн. – 1981. – № 4. – С.26-30.

65. Любимова, А.В. Внедрение адаптированных рекомендаций ВОЗ для улучшения гигиены рук в учреждениях здравоохранения России [Текст] / А.В. Любимова, И.Г. Техова, Б. Литси, Мельбарде-Кельмере, О. Асперваль, А. Гамбреус // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – № 1(74). – С.58-62.

66. Мартинович, А.А. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, в России [Текст] / А.А. Мартинович // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Том 12. – №2. – С.96-105.

67. Мор, Л.Дж. Сепсис в общей хирургии: смертельное осложнение [Текст] / Л.Дж. Мор, Ф.А. Мор, С.Л. Джонс // Русский медицинский журнал. – 2010. – Том 18. – № 21. – С.1261-1264.

68. Найговзина, Н.Б. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [Текст] / Н.Б. Найговзина, А.Ю. Попова, Е.Е. Бирюкова, Е.Б. Ежлова, Е.П. Иголина, В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, А.В. Тутельян, Н.В. Шестопапов, С.А. Краевой, Н.А. Костенко, Н.Н. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева, И.В. Фельдблюм, В.В. Шкарин и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – № 1. – С.6-14.

69. Накашидзе, И. Протокол искусственной вентиляции легких у пациентов с респираторным дистресс-синдромом при тяжелом сепсисе и септическом шоке [Текст] / И. Накашидзе, Н. Цинцадзе, Н. Кобаладзе, Ш. Поцхишвили // Аллергология и иммунология, 2012. – Том 13. – № 3. – С.252-254.

70. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, 2011. [электронный ресурс] <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70000121/>.

71. Неотложные состояния: принципы коррекции [Текст] / Н. Купер, К. Форрест, П. Крэмп: пер. с англ. Е.В. Суслин, В.Ю. Мартов, О.Е. Сатишур. – М.: Медицинская литература, 2008. – 216с.

72. Перитонит: практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, М.И. Филимонова. – М.: Литтера, 2006. – 208с. – (Серия «Практические руководства»).

73. Петрухина, М.И. Эпидемиологическое значение бактериальных пленок [Текст] / М.И. Петрухина, Г.В. Ющенко, Н.Г. Политова // Медиаль. 2015. – № 3(17). – С.9-16.

74. Плоткин, Л.В. Абдоминальный сепсис: обоснование выбора мониторинга и интенсивной терапии: дисс. ...док.мед. наук: 14.00.37 / Плоткин Леонард Львович. – Екатеринбург. – 2009. – 210с.

75. Покровский, В.И. Пути совершенствования лабораторной диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [Текст] / В.И. Покровский, В.Г.Акимкин, Н.И. Брико, Е.Б. Брусина, Ю.А. Захарова, Л.П. Зуева, О.В. Ковалишена, В.Л. Стасенко, А.В. Тутельян, И.В. Фельдблюм, В.В. Шкарин // Медицинский альманах. – 2012. – № 2(21). – С.12-16.

76. Полушин, Ю.С. Комментарии к номеру. Удастся ли в России реализовать современные подходы к лечению сепсиса? [Текст] / Ю.С. Полушин, И.В. Шлык // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 2. – Том 12. – С. 3-6.

77. Предложения (практические рекомендации) по организации системы внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в

медицинской организации (стационаре). – ФГБУ «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» Росздравнадзора. – М., 2015. – 114с.  
<http://www.cmkee.ru/activities/internal-control/>.

78. Разумова, Д.В. Пути повышения приверженности персонала медицинской организации навыкам правильной обработки рук [Текст] / Д.В. Разумова, Я.А. Накатис, В.Н. Болехан, А.Н. Петров, С.А. Свистунов, В.С. Коскин, А.В. Денисов, Т.Н. Суборова // Вестник военно-медицинской академии. – 2015. – №2(50). – С.121-124.

79. Рациональная антимикробная фармакотерапия [электронный ресурс]: руководство для практикующих врачей / под ред. С.В. Яковлева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2015. – 1040с.

80. Решедько, Г.К., исследовательская группа РОСНЕТ. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности [Текст] / Г.К. Решедько, Е.Л. Рябкова, А.Н. Фаращук, Л.С. Страчунский // КМАХ. – 2006. – № 8. – С. 232–248.

81. Ронко, К. Эндотоксемия и эндотоксический шок [Текст] / К. Ронко, П. Печчини, М.Г. Рознер // Патогенез, диагностика и лечение. – Москва: И.В. Балабанов, 2012. – 130с.

82. Руднов, В.А. Анализ соблюдения современной стратегии по ведению пациентов с сепсисом и профилактике инфекций на этапе интенсивной терапии. Результаты многоцентрового исследования [Текст] / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 2. – Том 12. – С.7-13.

83. Руднов, В.А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования [Текст] / В.А. Руднов, Д.В. Бельский, А.В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Том 13. – № 4. – С.294-303.

84. Руднов, В.А. Рекомендации по классификации, диагностике, профилактике и лечению сепсиса [Текст] / В.А. Руднов // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Том. 4. – № 1. – С.20.

85. Руднов, В.А Сепсис. Современный взгляд на проблему [Текст] / В.А. Руднов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Том. 2. – № 1. – С.4-10.
86. Руднов, В.А. Сепсис-3: Обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги [Текст] / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 4. – Том 13. – С.4-11.
87. Руководство по хирургическим инфекциям / под редакцией И.А.Ерьюхина, Б.Р.Гельфанда, С.А. Шляпникова. –2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2006. – 736с.
88. Савельев, В. С. Перитонит и эндотоксиновая агрессия / В. С. Савельев, В. А. Петухов. – М., 2012. – 326с.
89. Савилов, Е.Д. Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения окружающей среды [Текст] / Е.Д. Савилов, С.В. Ильина // Новосибирск. – 2010. – 248с.
90. Савилов, Е.Д. Коморбидность в эпидемиологии – новый тренд в исследованиях общественного здоровья [Текст] / Е.Д. Савилов, С.И. Колесников, Н.И. Брико // ЖМЭИ. – 2016. – № 4. – С.66-75.
91. Савилов, Е.Д. Риск – Базовая концепция эпидемиологии [Текст] / Е.Д. Савилов, С.Н. Шугаева, Н.И. Брико, С.И. Колесников // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74 (1). – С. 54-60.
92. Савилов, Е.Д. Фактор риска: теория и практика применения в эпидемиологических исследованиях [Текст] / Е.Д. Савилов, С.Н. Шугаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – № 22 (6). – С.306-310.
93. Савилов, Е.Д. Эпидемиологический анализ [Текст] / Е.Д. Савилов, В.А. Астафьев, С.Н. Жданова, Е.А. Заруднев // Новосибирск. – 2011. – 155с.
94. Савилов, Е.Д. Эпидемиологический риск: систематизация видов и их оценочные характеристики [Текст] / Е.Д. Савилов, С.Н. Шугаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – № 23(4). – С.199-203.

95. Савина, В.А. Актуальные вопросы эпидемиологии сепсиса [Текст] / В.А. Савина, Е.Н. Колосовская, В.Ф. Лебедев // Медицинский альманах. – 2014. – № 4(34). – С.20-22.
96. Саенко, Л.С. Показания к проведению экстракорпоральной детоксикации у больных с абдоминальным сепсисом: дисс. ...канд. мед. наук: 14.01.20 / Саенко Людмила Сергеевна. – М., 2014. –110с.
97. Самсыгина, Г.А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии [Текст] / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2003. – № 3. – С.35-45.
98. Светличная, Ю.С. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями [Текст] / Ю.С. Светличная, Е.Н. Колосовская, Л.А. Кафтырева, М.Г. Дарьина и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – № 1(74). – С.9-14.
99. Сепсис в начале XXI века: Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под редакцией Б.Р.Гельфанда. – М.: Литтерра. – 2017. – 408с.
100. Сепсис (этиология, патогенез, клиника, диагностика, терапия): краткое справ. руководство / С.Н. Соринсон. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА. – 2000. – 64с.
101. Совершенствование профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса [Электронный ресурс]. Всемирная организация здравоохранения. Исполнительный комитет. Сто сороковая сессия. EB 140/2 от 9 января 2017 г. Режим доступа: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB140/B140\\_12-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-ru.pdf)
102. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – изд. НИИАХ СГМА. 2002. – 350с.
103. Страчунский, Л.С. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии: пособие для врачей [Текст] /

Л.С. Страчунский, Г.К. Решедько, Е.Л. Рябкова // Клин. микробиол., антимикробная химиотер. – 2002. – № 4. – С. 379-390.

104. Сурков, Д.Н., Эпидемиология неонатального сепсиса: анализ работы отделений интенсивной терапии для новорожденных [Текст] / Д.Н. Сурков, А.Д. Суркова, Д.О. Иванов // Вестник совр. клин.медицины, 2014. – Том 7 (6). – С.56-61.

105. Сухорукова, М.В., Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015-2016» [Текст] / М.В. Сухорукова, М.В. Эйдельштейн, Н.В. Иванчик, Е.Ю. Склеенова, Э.Р. Шайдуллина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – №. 2. – С.143-155.

106. Тепаев, Р.Ф. Клинические рекомендации по диагностике сепсиса у детей / Р.Ф. Тепаев // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 12(2). – С.205-208.

107. Хирургические болезни: учебник / под ред. М.И.Кузина. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 784с.

108. Ходарева, И.В. Эпидемиологические и клинико-микробиологические аспекты сепсиса: дисс. ... канд. мед.наук: 14.00.30 / Ходарева Ирина Владимировна. – Кемерово, 2005. – 186с.

109. Шляпников, С. А. Проблемы классификации, диагностики и лечения сепсиса [Текст] / С.А. Шляпников // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. Т. 4. – № 1. – С.18-23.

110. Шпрыкова, О.Н. Микробиологические и эпидемиологические особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических исследованиях: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.30 / Шпрыкова Ольга Николаевна. – Н. Новгород, 2004. – 23с.

111. Шугаева, С.Н. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий [Текст] / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 6(97). – С.73-78.

112. Эйдельштейн, М.В. исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. [Текст] / М.В. Эндельштейн, Л.С. Страчунский // КМАХ. – 2005. – № 7. – С.323-336.

113. Alp, E. Evaluation of the effectiveness of an infection control program in adult intensive care units: A report from a middle-income country [Text] / E. Alp, D. Altun, F. Cevahir, S. Ersoy, S. Ersoy, O. Cakir, M.L. Laws // Am J Infect Control. – 2014. – N 42(10). – P.1056-1061.

114. Angus, D.C. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [Text] / D.C. Angus, W.T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J.A. Carcillo, M.R. Pinskyet // Crit. care Med. - 2001. - Vol. 29 (7). - P. 1303-1310.

115. Ani, C. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008 [Text] / C. Ani, S. Farshidpanah, S.A. Bellinghausen, H.B. Nguyen] // Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 43, N1. – P.65-77.

116. Arendrup, M. Diagnostic issues, clinical characteristic, and outcomes for patients with candidemia [Text] / M. Arendrup, S. Sulim, A. Holm, S.D. Nielsen, J.D. Knudsen, N.E. Drenck, J.J. Christensen, H.K. Johansen // J Clin Microbiol. – 2011. – N 49. – P.3300-3308.

117. Barrera, L. Effectiveness of a hand hygiene promotion strategy using alcohol-based handrub in 6 intensive care units in Colombia [Text] / L. Barrera, W. Zingg, F. Mendez, D. Pittet // Am J Infect Control. – 2011. – N 39(8). – P.633-639.

118. Billström, H. Virulence and antimicrobial resistance in clinical *Enterococcus faecium* [Text] / H. Billström, B. Lund, Å. Sullivan, C.E. Nord // Int J Antimicrob Agents. – 2008. – N 32(4). – P.374-377.

119. Bjerklund Johansen, T.E. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments [Text] / T.E. Bjerklund Johansen, M. Cek, K. Naber, L. Stratchounski, et al. // Eur Urol. – 2007. – Vol. 51. – P.1100-1112.

120. Bohen, J.M.A. Abdominal sepsis [Text] / J.M.A. Bohen. – 1997. – P.431-440.

121. Bone, R.C. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure [Text] / R.C. Bone, W.J. Sibbald, C.L. Sprung // *Chest*. – 1992. – N 101(6). – P.1481-1483.
122. Bone, R.G. The patogenesis of sepsis [Text] / R.G. Bone // *Ann Intern Med.* - 1991. –Vol. 115. – P. 457-458.
123. Boyce, J.M. Controlling vancomycin-resistant enterococcus [Text] / J.M. Boyce, L. Mermel, M.J. Zevos. // *Infect. Control. Hosp. Epidmiol.* – 2001. – Vol. 16. – P.634-637.
124. Brandley S.F. Issues in the management of resistant bacteria in Long-Term-Care- Facilities [Text] / S.F. Brandley // *Infect. Contr. and Hosp. Epidem.* – 1999. – Vol. 20, N5. – P.362-366.
125. Chalupka, A.N. The economics of sepsis [Text] / A.N. Chalupka, D.S. Talmor // *Crit. Care Clin.* – 2012. – Vol. 28(1). – P.57-76.
126. Chan, G.J. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis [Text] / G.J. Chan,A.C. Lee, A.H. Baqui, J. Tan, R.E. Black // *PLoS Med.* – 2 013. – Vol. 10(8). – e1001502.
127. Charlesworth, R. Comparson of four methods for detection of teicoplanin resistance in meticillinresistant *Staphylococcus aureus* [Text] / R. Charlesworth, M. Warner, D.M. Livermore, A.P. Wilson // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – Vol. 58. – P.186-189.
128. Chen, C.J. Clinical features and genotyping analisis of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Taiwanese children [Text] / C.J. Chen, Y.C. Huang, C.H. Chiu, L.H. Su, T.Y. Lin // *Pediatr Infect Dis J.* – 2005. – Vol. 24(1). – P.40-45.
129. Costa, E.L. The lung in sepsis: guilty or innocent? [Text] / E.L. Costa, I.A. Schettino, G.P. Schettino // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* – 2006. – Vol. 6(2). – P.213-216.
130. Cybéle, L.A. Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock – When Are Two Drugs Better Than One? [Text] / L.A. Cybéle, Safdar Nasia // *Crit Care Clin.* – 2011. – Vol. 27. – P.215-227.

131. Despond, O. Pediatric sepsis and multiple organ dysfunction syndrome [Text] / O. Despond, F. Proulx, J.A. Carcillo, J. Lacroix // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2001. – Vol. 13. – P.247-253.

132. Dombrovskiy, V.Y. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993–2003 [Text] / V.Y. Dombrovskiy, A.A. Martin, J. Sunderram, H.L. Paz // *Crit. Care Med.* – 2007. – N 35. – P.1244-1250.

133. Eze, E.C. *Acinetobacter baumannii* biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments [Text] / E.C. Eze, H.I. Chenia, M.E. E. Zowalaty // *Infect. Drug Resist.* – 2018. – Vol. 11. – P.2277-2299.

134. Figlioni, C. Should the American Thoracic Society Guidelines be used to guide initial antimicrobial therapy (IAT) for patients with late on-set VAP [Text] / C. Figlioni, K. Arvanti, M. Wolff et al. // 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA, Sept 26–9, 1999.

135. Fujishima, S. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines [Text] / S. Fujishima, S. Gando, D. Saitoh, T. Mayumi // *J. Infect. Chemother.* – 2014. – Vol. 20, N 2. – P.115-120.

136. Goff, D. A. Ertapenem: no effect on aerobic gram-negative susceptibilities to imipenem [Text] / D.A. Goff, J.E. Mangino // *J Infection.* – 2008. – Vol. 57. – P.123-127.

137. Goldstein, B. Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics [Text] / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // *Pediatr Crit Care Med.* – 2005. – N 6. – P.2-8.

138. Günther, F. MRSA Decolonation Failure - are Biofilms The Missing Link? [Text] / F. Günther, B. Blessing, E. Tacconelli, N.T. Mutters // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* – 2017. – Vol. 6. – P.32.

139. Gupta, T.T. Sterilization of biofilm on a titanium surface using a combination of nonthermal plasma and chlorhexidinedigluconate [Published online] / T.T. Gupta, S.B. Karki, J.S. Matson, D.J. Gehling, H. Ayan // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – P.6085741. <https://doi.org/10.1155/2017/6085741>.

140. Hall-Stoodley, L. Evolving concepts in biofilm infections [Text] / L. Hall-Stoodley, P. Stoodley // *Cell Microbiol.* – 2009. – Vol. 11, N 7. – P.1034–1043.

141. Harrison, D.A. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database [Text] / D.A. Harrison, C.A. Welch, J.M. Eddleston // *Critical Care.* – 2006. – N 10. – P.42.

142. Hartman, M.E. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis [Text] / M.E. Hartman, W.T. Linde-Zwirble, D.C. Angus, R.S. Watson // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2013. – N14(7). – P.686-693.

143. Hass, W. Two component regulator of *Enterococcus faecalis* cytolysin responds to quorum-sensing autoinduction [Text] / W. Hass, B.D. Shepard, M.S. Gilmore // *Nature.* – 2002. – N 415(7). – P.84-87.

144. Iskander, K.N. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding [Text] / K.N. Iskander, M.F. Osuchowski, D.J. Stearns-Kurosawa, D. Stepien, C. Valentine, D.G. Remick // *Physiol Rev.* – 2013. – N 93(3). – P.1247-1288.

145. Jafari, H.S. Sepsis and septic shock: a review for clinicians [Text] / H.S. Jafari, G.H. Jr. McCracken // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1992. – Vol. 11. – P.739-749.

146. Jaramillo-Bustamante, J.C. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study [Text] / J.C. Jaramillo-Bustamante, A. Marín-Agudelo, M. Fernández-Laverde, J. Bareño-Silva // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012. – Vol. 13, N 5. – P.501-508.

147. Jarvis, W.R. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States [Text] / W.R. Jarvis, J.R. Edwards, D.H. Culver, J.M. Hughes, T. Honar, T.G. Emeri, S. Baneryee, J. Tolson, T. Henderson, R.P. Gaynes // *Am J Med.* – 1991. – Vol. 91(suppl 3B). – P.185S-191S.

148. Johani, K. Characterization of microbial community composition, antimicrobial resistance and biofilm on intensive care surfaces [Published online] / K. Johani, D. Abualsaud, D.M. Costa, H. Hu, G. Whiteley, A. Deva, K. Vickery // *J. Infect. Public Health.* – 2018. – V. 11, N3. – P.418-424. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.10.005>.

149. Jurgens, D.J. Chloraminated drinking water does not generate bacterial resistance to antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms [Text] / D.J. Jurgens, S.A. Sattar, T.F. Mah // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2008. – N46 (5). – P. 562-567.

150. Kamaruzzaman, N.F. Targeting the Bacterial Protective Armour; Challenges and Novel Strategies in the Treatment of Microbial Biofilm [Published online] / N.F. Kamaruzzaman, L.P. Tan, A.J. Gibson // *Materials.* – 2018. – V. 11, N 9. – P.1705. <https://doi.org/10.3390/ma11091705>.

151. Kreger, B.E. Gram-negative bacteremia IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients [Text] / B.E. Kreger, D.E. Craven, W.R. McCabe // *Am J Med.* – 1980. – Vol. 68. – P.344-355.

152. Kwan, A. Transcriptional instability during evolving sepsis may limit biomarker based risk stratification [Text] / A. Kwan, M. Hubank, A. Rashid, N. Klein M.J.Peters // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(3). – e60501.

153. Lagu, T. The relationship between hospital spending and mortality in patients with sepsis [Text] / T. Lagu, M.B. Rothberg, B.H. Nathanson, P.S. Pekow, J.S. Steingrub, P.K. Lindenauer // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 171, N 4. – P.292-299.

154. Levin, H.G. Gram -Negative Sepsis: Detection of Endotoxemia with the Limulus Test [Text] / H.G. Levin, T.E. Poore // *Ann. Intern. Med.* – 1972. – V. 76, N 1. – P.1-7.

155. Levy, M.M. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [Text] / M.M. Levy, M.P. Fink, J.C. Marshall et al. // *Crit. Care Med.* 2003. – Vol. 31. – P.1250-1256.

156. Macintire, D.K. Bacterial translocation clinical implications and prevention [Text] / D.K. Macintire, T.L. Bellhorn // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2002. – V. 32(5). – P.1165-1178.

157. Martin, G.S. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [Text] / G.S. Martin, D.M. Mannino, S. Eaton // *N Engl J Med.* 2003. – V. 17. – Vol. 348(16). – P.1546-1554.

158. Marx, G. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study [Text] / G. Marx, SepNet Critical Care Trials Group // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42(12). – P.1980-1989.

159. Mathias, B. Pediatric Sepsis [Text] / B. Mathias, J. Mira, S.D. Larson // *Curr Opin Pediatr.* – 2016. – N 28(3). – P. 380-387.

160. Melamed, A. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data [Text] / A. Melamed, F.J. Sorvillo // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, N 1. – P.R28.

161. Modia, J. High - Dose Intravenous Fluoroguinolones in the treatment of Severe Infections [Text] / J. Modia // *J. Chemotherapy.* – 1999. – Vol. 11. – P.478-485.

162. Mohamed, J.A., Huang D.B. Biofilm formation by enterococci [Text] / J.A. Mohamed, D.B. Huang // *J Med Microbiol.* – 2007. – N 56. – P.1581-1588.

163. Mohamed, S.H. Antibacterial and antibiofilm activity of cinnamaldehyde against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Egypt: In vitro study [Published online] / S.H. Mohamed, D. Salem, M. Azmy, N.S. Fam // *J. Appl. Pharm. Sci.* – 2018. – V. 8, N 11. – P.151-156. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.81121>.

164. Odetola F.O. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis [Text] / F.O. Odetola, A. Gebremariam, G.L. Freed // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 119. – P.487-494.

165. O'Toole, G.A. Biofilm formation as microbial development [Published online] / G.A. O'Toole, H.B. Kaplan, R. Kolter // *Ann. Rev. Microbiol.* – 2000. – Vol. 54. – P.49-79. doi:10.1146/annurev.micro.54.1.49.

166. Pajman, Danai. Epidemiology of sepsis: Recent advances [Text] / Danai Pajman, Greg S. Martin // *Current Infectious Disease Reports*. September. – 2005. – Vol. 7(5). – P.329-334.

167. Patel, G.P. New treatment strategies for severe sepsis and septic shock [Text] / G.P. Patel, D.P. Gurka, R.A. Balk // *Curr Opin Crit Care*. – 2003. – Vol. 9(5). – P.390-396.

168. Pittoni, G.M. Economics and outcome in the intensive care unit [Text] / G.M. Pittoni, A. Scatto // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 22, N 2. – P.232-236.

169. Proulx, F. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children [Text] / F. Proulx, M. Fayon, C.A. Farrell, J. Lacroix, M. Gauthier // *Chest*. – 1996. – Vol.109. – P.1033-1037.

170. Kubler, A. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003-2009 [Text] / A. Kubler, W. Gaszynski, E. Karpel, W. Duszynska // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* – 2015. – Vol. 47, N1. – P.7-13.

171. Robson, W.P. The sepsis Six: helping patients to survive sepsis [Text] / W.P. Robson, R. Daniel // *Br. J. Nurs.* – 2008. – Vol. 17, N 1. – P.16-21.

172. Rudolf, C.D. (Eds): *Rudolph's Pediatrics*. C.D. Rudolf, A.M. Rudolph 21st Edition. New York, McGraw-Hill, 2002.

173. Ruth, A. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database [Text] / A. Ruth, C.E. McCracken, J.D. Fortenberry, M. Hall, H.K. Simon, K.B. Hebbard // *Pediatr Crit Care Med*. – 2014. – 15(9). – P.828-838.

174. Saez-Llorens, X. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patient with severe systemic infections [Text] / X. Saez-Llorens, S. Vargas, F. Guerra, I. Coronado *Pediatr Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 14. – P.557-561.

175. Salvo, J. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock [Text] / J. Salvo, W. e Cian, M. Musicc, M. Langer, R. Piadena, A. Wolfler, C. Montani, E. Magni // *Intensive Care Med.* – 1995. – Vol. 21. – P.244-249.

176. Sands, K.E. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers [Text] / K.E. Sands, D.W. Bates, P.N. P.S. Lanken Graman, P.L. Hibberd, K.L. Kahn, J. Parsonnet, R. Panzer, E.J. Orav, D.R. Snyderman, E. Black, J.S. Schwartz, R. Moore, B.L. Jr Johnson, R. Platt // JAMA. – 1997. – V. 278(3). – P.234-240.

177. Schottmuller, H. Die septische Erkrankungen [Text] / H. Schottmuller, K. Bingold // Handbuch der inneren Medizin. – Berlin: Verlag Springer. – 1925. – Bd. 1, N 2 – S.776-954.

178. Shime, N. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan [Text] / N. Shime, T. Kawasaki, O. Saito, Y. Akamine, Y. Toda, M. Takeuchi, H. Sugimura, Y. Sakurai, M. Iijima, I. Ueta, N. Shimizu, S. Nakagawa // Int. Care Med. – 2012. – Vol. 38. – P.1191-1197.

179. Silva, E. Do established prognostic factors explain the different mortality rate in ICU septic patients around the world? [Text] / E. Silva, A.B. Cavalcanti, D.D. Bugano J.M. Janes, B. Vallet, R. Beale, J.L. Vincent // Minerva Anesthesiol. – 2012. – V. 78(11). – P .1215-1225.

180. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [Text] / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour // JAMA. – 2016. – T. 315. – N 8. – P.801-810.

181. Simpson, S.Q. New sepsis criteria: a change we should not make [Published online] / S.Q. Simpson // Chest. – 2016. doi:10.1016/j.chest.2016.02.653

182. Sims, C.R. Could biomarkers direct therapy for the septic patient? [Published online] / C.R. Sims, T.C. Nguyen, P.R. Mayeux // J Pharmacol Exp Ther. – 2016. – 357(2). – P.228-239. doi: 10.1124/jpet.115.230797

183. Sprung, C. An evaluation of SIRS signs in the sepsis occurrence in acutely ill patients [Text] / C. Sprung, Y. Sakr, J.L. Vincent, J-R. Le Gall, K. Reinhart, V.M. Ranieri, H. Gerlach, J. Fielden, C. B. Groba, D. Payen // Intensive Care Med. – 2006. – V. 32. – P.421-427.

184. Tang, R. Relationship between regional lung compliance and ventilation homogeneity in the supine and prone position [Text] / R. Tang, Y. Huang, Q. Chen, X.

Hui, Y. Li, Q.Yu, H. Zhao, Y. Yang, H. Qiu // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2012. – Vol. 56. N 9. – P.1191-1199.

185. Tortorano, A.M. Epidemiology of candidemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study [Text] / A.M. Tortorano, J. Peman, H. Bernhardt, L. Klingspor, C.C. Kibbler, O. Faure, E. Biraghi, E. Canton, K. Zimmermann, S. Seaton, R. Grillot // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2004. – V. 23. – P.317-322.

186. Vincent, J.L. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? [Text] / J.L. Vincent, D.R. Nelson, M.D. Williams // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, N 5. – P.1050-1055.

187. Vincent, J.L. International study of prevalence and outcomes of infection in ICU [Text] / J.L. Vincent, J. Rello, J. Marshal, E. Silva, A. Anzueto, C.D. Martin, R. Moreno, J. Lipman, C. Gomersall, Y. Sakr, K. Reinhart // *JAMA.* – 2009. – V. 302. – P.2323-2329.

188. Watson, R.S. The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States [Text] / R.S. Watson, J.A. Carcillo, W.T. Linde-Zwirble [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2003. – Vol. 167. – P.695-701.

189. Wazait, H. Catheter-associated urinary tract infections: prevalence uropathogens and pattern antimicrobial resistance a UK hospital, 1996-2001 [Text] / H. Wazait, H. Patel, V. Veer, M. Kelsey, J.H. Van Der Meulen, R.A. Miller, M..Emberton // *BJU Int.* – 2003. – V. 91. – P.806-809.

190. Weiss, S.L. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study [Text] / S.L. Weiss, J.C. Fitzgerald, J. Pappachan, D. Wheeler, J.C. Jaramillo-Bustamante, A. Salloo, S.C. Singhi, S. Erickson, J.A. Roy, J.L. Bush, V.M. Nadkarni, N.J. Thomas // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. – V. 191(10). – P.1147-1157.

191. White, L.E. Surgical sepsis and organ crosstalk: the role of the kidney [Text] / L.E. White, R. Chaudhary, L.J. Moore, F.A. Moore , H.T. Hassoun // *J Surg Res.* – 2011. – Vol.167. N 2. – P.306–315.

192. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection Worldwide. A systematic review of the literature. – World Health Organization, 2011. – 40p.

193. Wisplinghoff, H. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study [Text] / H. Wisplinghoff, T. Bischoff, S.M. Tallent, R.P. Wenzel // Clin Infect Dis. – 2004. – V. 39. – P.309-317.

194. Young, L.S. Gram - negative sepsis [Text] / L.S. Young // Principles and Practices of Infectious Diseases 3 ed – New York: Churchill Livingstone, 1990. – P.6111-6636.

195. Yu, W. Interplay between antibiotic efficacy and drug-induced lysis underlies enhanced biofilm formation at subinhibitory drug concentrations [Published online] / W. Yu, K.M. Hallinen, K.B. Wood // Antimicrob. Agents Chemother. – 2018. – V. 62. N 1. – e1603-1617. <https://doi.org/10.1128/AAC.01603-17>

196. Zaoutis, T.E. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001-2003 [Text] / T.E. Zaoutis, P. Toltzis, J. Chu, T. Abrams, M. Dul, J. Kim, K.L. McGowan, S.T. Coffin // Pediatr Infect Dis J. – 2006. – V. 25(4). – P.343-348.