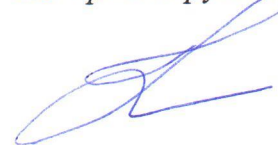


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*



**КУТЛАЕВА Юлия Юрьевна**

**ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ  
В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ  
ОЖОГОВОГО ЦЕНТРА, ФАКТОРЫ РИСКА И ИНСТРУМЕНТЫ  
УПРАВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ**

14.02.02 – эпидемиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Голубкова Алла Александровна

Екатеринбург - 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ИСМП). КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГОВОЙ ТРАВМОЙ.....	15
1.1. Современное состояние проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).....	15
1.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика ИСМП у пациентов с ожоговой травмой .....	21
1.3. Этиология гнойно-септических инфекций у пациентов с ожоговой травмой. Микробиологический мониторинг. Дефиниции и критерии диагностики госпитальных штаммов.....	24
1.4. Технологии эпидемиологического контроля гнойно-септических инфекций среди пациентов с тяжелой ожоговой травмой.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
2.1. Материалы исследования .....	35
2.2. Методы исследования .....	36
2.2.1. Эпидемиологический метод .....	36
2.2.2. Микробиологический метод .....	37
2.2.3. Клинический метод .....	39
2.2.4. Экспериментальный метод.....	39
2.2.5. Статистический метод.....	40
ГЛАВА 3. ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ В ОРИТ ОЖОГОВОГО ЦЕНТРА.....	46
3.1. Клинико - демографическая характеристика пациентов ОРИТ ожогового центра.....	46
3.2. Заболеваемость ГСИ в ОРИТ ожогового центра .....	49
3.3. Структура ГСИ и её особенности у пациентов с ожоговой травмой.....	51

3.4. Заболеваемость отдельными нозологическими формами ГСИ.....	54
3.5. Факторы риска ГСИ у пациентов ОРИТ.....	61
ГЛАВА 4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В СТРУКТУРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ИСМП В ОРИТ ОЖОГОВОГО ЦЕНТРА	
.....	64
4.1. Характеристики микрофлоры из биотопов пациентов .....	64
4.2. Резистентность к антибиотикам микроорганизмов, выделенных из патологических локусов пациентов.....	72
4.3. Характеристики микрофлоры, выделенной с объектов больничной среды, рабочей одежды, кожи рук медицинского персонала.....	78
ГЛАВА 5. ТЕХНОЛОГИИ КОНТРОЛЯ ИСМП В ОРИТ ОЖОГОВОГО ЦЕНТРА.....	83
5.1. Аэрозольная дезинфекция воздуха и объектов больничной среды помещения .....	83
5.2. Клининг больничной среды, с применением моющих пробиотиков.....	85
5.3. Оценка эффективности вакцины «Псевдовак».....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	95
ВЫВОДЫ .....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	111
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 .....	130

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

По эпидемиологии гнойно-септических инфекций (ГСИ), составляющих до 75,0% в структуре ИСМП в ОРИТ ожоговых центров, не так много публикаций за рубежом и практически нет таковых в России [107, 127, 142]. Несмотря на значимость проблемы ГСИ в комбустиологии практически нет исследований по изучению суммарной заболеваемости ГСИ у этой категории пациентов (ИОР, ИНДП, в том числе у лиц с ИВЛ, КАИК и КАИМВП). Сложности эпидемиологической диагностики в отсутствие унифицированных клинико-эпидемиологических стандартов определения случая (СОС). Так, например, в отечественной эпидемиологии нет единого стандарта случая ИОР, что делает результаты отдельных исследований несопоставимыми. Несмотря на то, что в зарубежной литературе разработаны несколько критериев диагностики ИОР - СОС Centers for Disease Control and Prevention, Атланта, American burn association и French Burn Association, в них предлагаются сложные для использования в рутинной практике эпидемиолога и клинициста признаки.

Большее число исследований посвящены изучению микробного пейзажа биотопов пациентов с ожогами. Часть из них посвящена этиологии ИОР [37, 107, 127] и инфекций кровотока, в частности КАИК [64, 107], тогда как этиология ИНДП и КАИМВП исследованы недостаточно. В публикациях большинства отечественных и зарубежных учёных последние годы больше внимания уделяется изучению механизмов формирования резистентности к антибиотикам штаммов микроорганизмов, выделяемых из биоматериала отдельных локусов пациентов [4, 58, 62, 81, 128]. Однако и в этих публикациях данные представлены фрагментарно и не систематизированы. Так микроорганизмы, выделенные из отдельных биотопов, не приведены в соответствие с международными критериями

характеристики штаммов (MDR – multidrug resistance, XDR – extensively drug resistance и PDR – pandrug resistance), что имеет немаловажное значение. В большей части публикаций дана характеристика микроорганизмов, выделенных из отдельных локусов пациентов [43, 67, 97, 107], в других - с объектов внешней среды и кожи рук персонала [9, 129, 134], и только в работах О.В. Ковалишеной (2015г.) сформировано представление о стационаре как единой экосистеме. Помимо этого, требует детальной проработки необходимая для эпиддиагностики структура и полнота проведения микробиологического мониторинга, отсутствуют данные о тождестве и различиях пейзажа микроорганизмов, выделенных от всех сочленов экосистемы ОРИТ - пациенты, среда и персонал, что имеет значение для понимания конкретных путей распространения инфекций, а также правильного выбора направлений профилактики.

Не в полной мере определены направления для эпидемиологического контроля ГСИ в ОРИТ ожоговых центров. Так [13, 14, 22, 40, 84, 125] перспективные методы профилактики видели в применении современных дезинфицирующих средств и дезинфектологических технологий. Однако эти исследования не имели отношение к специализированным ОРИТ ожоговых центров. Еще одним направлением, которому недостаточно уделялось внимание, является специфическая профилактика, т.е. мероприятие на третье звено эпидемического процесса ГСИ. В этом плане представляют интерес работы [47, 82, 100], которые были посвящены использованию специфической профилактики ГСИ с помощью вакцин с антисинегнойной активностью. Таким образом, несмотря на значительное количество клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований, посвященных профилактике ГСИ в хирургии, мы вынуждены констатировать, что такие исследования в комбустиологии практически не проводились.

## Степень разработанности темы

Эпидемиологии ГСИ в ОРИТ ожоговых центров и отделений посвящено не так много публикаций зарубежных авторов, и практически нет публикаций в России [37, 50, 70, 97, 112]. Несмотря на значимость проблемы ГСИ в комбустологии, по сию пору недостаточно изучена совокупная заболеваемость отдельными нозологическими формами ГСИ, такими как ИОР, ИНДП, в том числе связанными с ИВЛ, и также КАИК и КАИМВП. В отечественной эпидемиологии не определен стандарт случая ИОР. В зарубежной литературе разработано несколько критериев ИОР, среди которых, на наш взгляд, предлагаются сложные для использования в рутинной практике эпидемиолога и клинициста критерии centers for disease control and prevention, Атланта, а также критерии american burn association и french burn association [35, 83, 137]. Несмотря на большое количество исследований, посвящённых изучению микробного пейзажа биотопов пациентов с ожогами, большая их часть была посвящена этиологии ИОР [37, 97, 119, 136] и инфекций кровотока, в частности КАИК, [64, 95, 131] тогда как этиология ИНДП и КАИМВП изучена недостаточно. В публикациях отечественных и зарубежных авторов гораздо большее внимание уделялось резистентности к антибиотикам штаммов микроорганизмов, выделяемых из биоматериала локусов пациентов, [2, 9, 47, 48, 58, 62] однако в основной части публикаций этот анализ представлен в разрозненном виде и не систематизирован. Исследованные штаммы не сгруппированы по уровням антибиотикорезистентности согласно международному критерию (MDR – multidrug resistance, XDR – extensively drug resistance и PDR– pandrug resistance) [2, 9, 47, 48, 58, 62]. В большинстве публикаций представлены данные либо по характеристике возбудителей, выделенных из локусов пациентов [2, 9, 47, 48, 58, 62], либо с объектов внешней среды и кожи рук персонала [9, 65, 126, 134]. Требуется детальной проработки необходимая для эпиддиагностики структура и полнота проведения микробиологического мониторинга, отсутствуют данные о

тождестве и различиях пейзажа микроорганизмов, выделенных от всех сочленов экосистемы ОРИТ - пациент, среда и персонал, что имеет значение для понимания конкретных путей распространения инфекций, а также правильного выбора направления профилактики ГСИ.

Несмотря на значительное количество клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований, посвященных профилактике ГСИ в хирургии, мы вынуждены констатировать, что такие исследования в комбустологии практически не проводились. Работы Fisher M.W., Devlin H.B., Gnabasik F.J., 1969; Alexander J.W., Fisher M.W., MacMillan B.G. 1971, Олански В, 1992, были посвящены оценке специфической профилактики с помощью вакцин с антисинегнойной активностью, в том числе «Псевдовак», хотя и не были завершены. Другие авторы Голубкова А.А., Краюхин Д.В., Путырский В.П., Ямпольский В.П., 2010 [14]; Корначёв А.С., Ребешенко А.П., Катаева Л.В., Вакарина А.А., 2013 [40]; Vandini A, Frabetti A, Antonioli P, Platano D, Branchini A, et al., 2014 [125]; La Fauci V, Costa GB, Anastasi F, Facciola A, Grillo OC, et al., 2015 [84]; Ильякова А.В., Федорова Л.С., Белова А.С., 2019 [22], считали перспективными методами профилактики применение современных дезинфицирующих средств и технологий. Однако эти исследования не имели достаточного уровня доказательности и отношения к специализированным отделениям ожоговых центров.

**Цель исследования** – на основании изучения факторов риска развития ИСМП у пациентов с ожоговой травмой определить направления совершенствования системы инфекционной безопасности с позиции мультимодальной стратегии профилактики.

## Задачи исследования

1. Проанализировать заболеваемость ИСМП у пациентов с ожоговой травмой по данным официальной регистрации и результатам ретроспективного эпидемиологического наблюдения.
2. Изучить микробный пейзаж возбудителей выделяемых из патологических локусов пациентов, объектов окружающей среды, рук и одежды персонала, и их резистентность к антимикробным препаратам.
3. Установить факторы риска, определяющие частоту, скорость и интенсивность колонизации биотопов пациентов микрофлорой, циркулирующей в ОРИТ и ведущие патогены.
4. Апробировать ряд технологий контроля безопасности внешней среды и пациентов ОРИТ и оценить степень их влияния на заболеваемость ИСМП у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.
5. Дать рекомендации по совершенствованию системы инфекционной безопасности в ОРИТ ожогового центра с позиции мультимодальной стратегии.

## Научная новизна

Впервые с использованием стандартных определений случая (СОС) проведен углубленный анализ распространенности основных нозологических форм ИСМП у пациентов с ожоговой травмой, проанализирована их структура и этиология. Разработанное универсальное клинико-эпидемиологическое СОС ИОР у пациентов с ожоговой травмой, позволило установить истинный уровень её распространенности.

Получены новые данные об этиологии отдельных нозологических форм ИСМП, времени колонизации локусов пациентов микроорганизмами,



циркулирующими в ОРИТ, характеристике госпитальных штаммов и их роли в развитии ИСМП.

Дана оценка эффективности ряда технологий, обеспечивающих безопасность пациентов (вакцинация) и внешней среды ОРИТ (дезинфектологические практики). Обоснована необходимость внедрения инновационных технических средств и технологий в мультимодальной стратегии профилактики ИСМП.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретической значимостью работы является разработанный и апробированный в практике СОС ИОР, а также сформированная система bundles в мультимодальной стратегии профилактики в виде микробиологического мониторинга и анализа микрофлоры биотопов пациентов, объектов больничной среды, рук и рабочей одежды персонала, характеристики «госпитального штамма», с учетом резистентности к антимикробным препаратам, технологии специфической и неспецифической профилактики ИСМП и системы оценки эффективности предлагаемых мероприятий.

Представление о фактической распространенности ИСМП в ОРИТ ожогового центра на основе комплексного подхода к анализу всех их клинических, в том числе сочетанных проявлений ГСИ, и оценка значимости факторов риска их возникновения и распространения позволяют структурировать систему эпидемиологического надзора за ИСМП и сформировать ключевые направления для ее совершенствования. Полученные данные расширяют представления об особенностях проявлений эпидемического процесса ИСМП в ОРИТ ожогового центра.

Практическая ценность исследования во внедрении в практику работы ОРИТ городского ожогового центра технологий контроля ГСИ (акты внедрения

№№ 3431, 3432, 3433 от 20.07.2020 г.). Полученные в исследовании результаты могут быть использованы госпитальными эпидемиологами, клиницистами-комбустиологами и специалистами учреждений Роспотребнадзора в процессе осуществления эпидемиологического надзора и инфекционного контроля за ГСИ в ОРИТ ожоговых центров (акт внедрения № 77-51-100\19-1909-2020 от 20.07.2020 г.; акт внедрения № 451\19-1909-2020 от 20.07.2020 г.; акты внедрения №№ 469-248/005, 470-248/005, 471-248/005 от 06.07.2020 г.; акты внедрения №№ 560, 561, 562 от 31.08.2020 г.; акты внедрения №№ 5043, 5044, 5045, 5046 от 08.07.2020 г.; акт внедрения № 4003 от 01.09.2020 г.; акты внедрения № 975, 976 от 31.08.2020 г.).

### **Методология и методы исследований**

Методологической основой настоящего исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых-эпидемиологов, основные положения теории эпидемического процесса.

При разработке дизайна исследования были использованы общенаучные подходы и методы, включающие эпидемиологический (описательно-оценочный и аналитический), микробиологический (определение видовой принадлежности и биологических характеристик микроорганизмов, определение особенностей антибиотикорезистентности клинически значимых микроорганизмов), клинический (оценка тяжести состояния пациентов, определение степени тяжести ингаляционной травмы), экспериментальный метод (оценка эффективности аэрозольной дезинфекции воздушной среды, поверхностей и оборудования, эффективности моющих пробиотиков при генеральной уборке и одноцентровое, пилотное, проспективное, рандомизированное, параллельное исследование оценки эффективности вакцины «Псевдовак») и современные статистические методы исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Официально регистрируемая заболеваемость ИСМП в ОРИТ ожогового центра не соответствует её фактической распространенности, установленной в процессе ретроспективного эпидемиологического наблюдения с использованием СОС. Существующая система эпиднадзора требует совершенствования в части информационной и диагностической подсистем.

2. Гнойно-септические инфекции в ОРИТ ожогового центра характеризуются полиэтиологичностью, наличием нескольких одномоментно или последовательно возникающих очагов, интенсивной контаминацией биотопов пациентов и объектов больничной среды микроорганизмами с признаками госпитального штамма, что требует постоянной корректировки эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии.

3. Профилактика ИСМП у пациентов с тяжелой ожоговой травмой основана на мультимодальной стратегии включающей в систему bundles, наряду с эпидемиологическим мониторингом, оценкой риска инфицирования пациента и минимизацией риска, мероприятия по обеспечению безопасности больничной среды для пациентов и персонала и специфическую защиту пациентов, путем применения лечебных вакцин против ведущих возбудителей ГСИ.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной научно-исследовательской темы «Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), эпидемиологический надзор, контроль и профилактика», номер

государственной регистрации НИР № АААА-А18-118022790023-5 от 27.02.2018 г.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена достаточным объемом проанализированных данных, применением современных методов исследования, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных и соблюдением основных постулатов доказательной медицины.

Диссертационная работа апробирована на заседании Проблемной научной комиссии по инфекционным болезням, эпидемиологии и микробиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 07.10.2020 г.)

По материалам исследования подготовлено и доложено 15 докладов на научно-практических конференциях, в том числе на: III международном конгрессе по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (Москва, 2013); всероссийских научно-практических конференциях молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2014, 2015); Форуме медицинских и фармацевтических ВУЗов России «За качественное образование» (Екатеринбург, 2014, 2015); всероссийской научно – практической конференции специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с международным участием (Москва, 2014); втором Евразийском конгрессе «Медицина, фармация и общественное здоровье» с международным участием (Екатеринбург, 2015); ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Обеспечение эпидемиологической безопасности и профилактики инфекций в хирургии» (Казань, 2016); ежегодном Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2016)» (Москва, 2016); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии ИСМП (теоретические, методические и организационные аспекты эпиднадзора и контроля)» (Екатеринбург, 2016); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы

инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (Екатеринбург, 2017); юбилейной научно – практической конференции «Кафедра эпидемиологии УГМУ. Прошлое, настоящее и будущее» (Екатеринбург, 2014); Ежегодной конференции «Зислинские чтения УГМУ» (Екатеринбург, 2015); IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов "Актуальные вопросы хирургии: от теории к практике", посвященной памяти профессора Шулутко М. Л. (Екатеринбург, 2016); заседании секции госпитальных эпидемиологов (Екатеринбург, 2016г); Всероссийской научно-практической конференции специалистов по контролю ИСМП с международным участием (Екатеринбург, 2019); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Екатеринбург, 2019).

Основные результаты данного исследования опубликованы в 26 печатных работах, в том числе 4 статьи в изданиях, входящих в перечень, рекомендованный ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен обзор научной литературы по теме диссертации, сбор, анализ и статистическая обработка полученных данных, разработаны практические рекомендации. Автор принимала участие в определении цели, задач настоящей работы и методологии исследования, формулировании выводов. В целом, личный вклад в выполнение творческой части исследования в пределах 90%.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах компьютерной верстки; состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, литературы и 2 приложений. Список литературы включает 144 источника, в том числе 80 отечественных и 64 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 15 рисунками.

# **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

## **ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ИСМП). КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГОВОЙ ТРАВМОЙ**

### **1.1. Современное состояние проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП)**

Несмотря на очевидные достижения в области медицинских технологий, снижение агрессивности лечебно-диагностических процедур, современные практики антиинфекционной защиты, внедрение стационарозамещающих технологий, сокращающих продолжительность госпитализации пациентов, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), по-прежнему остаются одной из глобальных мировых проблем [21, 56, 65, 78, 79]. В Российской Федерации по данным официальной регистрации (форма №2 ФСН) каждый год выявляется до 28,5 тыс., или 0,8‰ новых случаев ИСМП. Однако по данным экспертов их истинное количество составляет не менее 2-2,5 млн, а их распространенность в различных медицинских организациях колеблется от 3 до 10 и более на каждые 100 госпитализированных [16, 44, 45]. В странах Европы ежегодно ИСМП возникают более чем у 4 млн. пациентов, а в США у 1,7 млн., что соответствует 4,5% от числа получивших различные виды медицинской помощи [16, 44, 45]. В развивающихся странах частота ИСМП еще выше и составляет от 5,7 до 19,1%, значительно превышая таковую в развитых странах Европы и США. По данным систематического обзора, проведенного Benedetta Allegranzi et al. в 2011г. [90], инцидентность ИСМП в развивающихся странах составляет 15,5 на 100 пациентов [95% ДИ 12,6-18,9]. При этом плотность инцидентности ИСМП у пациентов в ОРИТ соответствует 47, 9 на 1000 пациенто-суток [11, 16, 21, 31, 45, 144].

В многочисленных исследованиях показано, что время пребывания пациентов с ИСМП в стационаре увеличено в 2-3 раза по сравнению с пациентами без инфекции, что повышает риски летального исхода в 5-7 раз и увеличивает стоимость лечения в 3-4 раза [4, 12, 21, 56, 55]. В многоцентровом исследовании ЭРГИНИ также подтверждено, что при ИСМП, как правило, регистрируются более тяжелые клинические формы, в том числе тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью у 43,8%, а септический шок у 12,5% пациентов против 16,3% и 2,9%, соответственно при внебольничных инфекциях [48].

Экономические потери от ИСМП в Европе составляют около 7 млрд. евро, в США - 6,5 млрд. долларов [12, 21, 56, 65].

В Российской Федерации отсутствуют обобщенные статистические данные о конкретных экономических потерях от ИСМП, есть лишь представления об их масштабе, в соответствии с которыми по данным разных источников, они составляют от 10-15 млрд. до 500 млрд. рублей в год [12, 31, 65]. Помимо этого, госпитальные инфекции значительно снижают качество жизни пациента и имеют негативные последствия для персонала медицинских организаций, приводя к потере репутации учреждения здравоохранения [12, 31, 65]. В России проблема ИСМП на государственном уровне впервые была обозначена в 1999 г. в программном документе «Концепция профилактики внутрибольничных инфекций», разработанном под руководством академика РАМН В.И. Покровского, были определены основные направления их профилактики. В 2011 г. в новой редакции была утверждена ныне действующая «Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», утвержденная Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко. В том же году было подписано международное соглашение о поддержке нашей страной инициативы по контролю ИСМП [12, 42]. В последние годы модернизация системы здравоохранения привела к широкому распространению высокотехнологичной медицинской помощи и интенсивному развитию инвазивных методов



диагностики - что оказало значительное влияние на основные характеристики эпидемического процесса ИСМП [1, 3, 12, 72, 42].

Эксперты CDC и авторы многочисленных публикаций, посвящённых проблеме ИСМП, считают, что эти инфекции наиболее актуальны для хирургических стационаров ИСМП в которых занимают наибольшую долю из всех официально зарегистрированных [50, 77, 117]. В других исследованиях [3, 30, 80] авторы обращают внимание на то, что в современных условиях более 90,0% случаев ИСМП приходится на высокотехнологичные специализированные и крупные многопрофильные стационары. То, что наиболее часто ИСМП регистрируются в отделениях неотложной и абдоминальной хирургии, травматологии, урологии, учреждениях родовспоможения, нашло подтверждение в исследованиях и других авторов [140]. Hogberg, L.D. et al. [85] считают, что подразделениями повышенного риска заражения в МО являются операционные, перевязочные и палаты интенсивной терапии. Особое значение проблема ИСМП приобретает в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Именно в таких отделениях эпидемический процесс нозокомиальных инфекций находится в непрерывном преобразовании, а также в зависимости от состояния его паразитарной системы и воздействия на нее агрессивных факторов больничной среды. Пациенты, госпитализированные в ОРИТ, как правило, пребывают на ИВЛ с установленными катетерами, которые нарушают целостность кожного покрова и слизистых и создают условия для проникновения микроорганизмов из внешней среды во внутренние, в том числе стерильные среды организма. В этих обстоятельствах формируется экологическая ниша для селекции субпопуляций микроорганизмов с новым набором генетической устойчивости к факторам внешней среды и высокой вирулентностью. [2, 9, 37]. По данным [85] доля пациентов с ИСМП различной локализацией инфекционного процесса и разной степенью его тяжести составляет в ОРИТ около одной трети (34,1 %) с колебанием в зависимости от профиля стационара от 6,4% до 83,3% и таким образом, проблема внутрибольничного инфицирования наиболее актуальна для пациентов ОРИТ хирургических стационаров.

Прогресс медицинских технологий, внедрение новых материалов и устройств позволили сохранять жизнь и здоровье пациентам, для которых благоприятный исход ранее был проблематичным. Однако это увеличило число иммунокомпрометированных пациентов, которые нуждаются в интенсивной терапии и проведении реанимационных мероприятий. Для этой категории пациентов любые условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) из состава микрофлоры большинства биотопов организма представляют опасность в плане развития ИСМП.

У УПМ при распространении в популяции иммунокомпрометированных лиц появилась возможность реализовать такие генетически заложенные свойства, как продукция ферментов, разрушающих антибиотики и другие антимикробные препараты (АМП). Другими их характеристиками стали способность к образованию биопленок, дормантных (спящих) форм микроорганизмов, чем объяснялось их «ускользание» от действия защитных иммунных реакций организма человека, и колонизация нетипичных для них локусов [97]. Нерациональное применение антибиотиков способствует селекции неповторимой для каждого конкретного отделения стационара микрофлоры. Вследствие этого формируется особый микробный пейзаж со скудным видовым составом, обладающим высокой резистентностью к применяемым антибактериальным препаратам [2, 9, 37]. Проблемой на рубеже веков стало нарастание резистентности у микроорганизмов к антимикробным препаратам, что большинство ученых и практиков оценивают, как угрозу национальной безопасности страны [126].

В настоящее время изучение механизмов формирования резистентности у микроорганизмов необходимо для управления эпидемическим процессом при ИСМП [50]. В целом, экосистема стационара представлена разнообразными микроорганизмами, однако эпидемическую ситуацию определяет достаточно ограниченный спектр возбудителей, среди которых большинство исследователей называют *Pseudomonas spp.*; *Acinetobacter spp.*; *Enterobacteriaceae spp.*; *Staphylococcus spp.*; *Enterococcus spp.* [12, 42, 68]. Эти возбудители входят в

группу так называемых ESKAPE-патогенов - этиологических агентов основных нозологических форм ИСМП. Появление некоторых клинических форм ИСМП связано с конкретной инвазивной процедурой или манипуляцией. К ним относится вентиляторассоциированная инфекция дыхательных путей (вентиляторассоциированные пневмония и бронхит), обусловленная интубацией и длительной искусственной вентиляцией легких; катетерассоциированная инфекция кровотока (КАИК), связанная с катетеризацией кровеносных сосудов, катетерассоциированная инфекции мочевыводящих путей (КАИМВП), возникающая вследствие длительной катетеризации мочевого пузыря и ряд других ИСМП, ассоциированных с лечебно-диагностическим процессом [9, 42, 65].

Отечественные и зарубежные ученые в своих публикациях единогласно отмечают, что в структуре всех ИСМП лидирующие позиции занимают гнойно-септические инфекции (ГСИ), доля которых составляет в среднем 70,0-75,0% среди всех [12, 42, 68].

Ведущими формами ГСИ являются четыре основные группы инфекций, классифицированные по локализации патологического процесса: инфекции мочевого тракта (ИМТ), инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) и инфекции кровотока (ИКР).

Помимо так называемой «большой четверки» структура ИСМП по локализации, как и распределение случаев ИСМП по другим переменным, может варьировать в значительной степени в зависимости от многообразия факторов, определяющих риск возникновения ИСМП в специфических условиях конкретной медицинской организации. Так, в европейских странах в структуре «большой четверки» ИСМП примерно от 10,0% до 21,4% приходится на ИОХВ, от 24,0% до 33,0% - на ИНДП, 30,0% - на инфекции мочевого тракта и 4,8% - инфекции кровотока [51, 65, 90].

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» [16, 44,

45] в 2016 – 2018 гг. в структуре ИСМП на первое ранговое место впервые вышли внутрибольничные пневмонии, тогда как до 2015 г. первое место принадлежало ИОХВ, которые составляли до 24,1 % от общего числа зарегистрированных случаев ИСМП. Доля других инфекционных заболеваний, в том числе гриппа и острых кишечных инфекций, в структуре ИСМП была незначительной. Аналогичная структура представлена в многоцентровых исследованиях, проведённых в России в 2011-2016 гг. («ЭРГИНИ» и «МАРАФОН») [4, 5, 6, 7, 58].

Проблема госпитальных инфекций как в России, так и в Мире, стоит достаточно остро. При этом, наиболее значимыми в специализированных стационарах и особенно в их ОРИТ являются ИСМП. В общей структуре ИСМП наибольшее значение имеют ГСИ, вызванные мультирезистентными (MDR – multi drug resistance), экстремально резистентными (XDR – extensively drug resistance) и панрезистентными (PDR – pan drug resistance) к антибиотикам штаммами микроорганизмов. Полностью исключить риск возникновения ИСМП невозможно, но его можно минимизировать путем проведения в медицинских организациях (МО) эффективных противоэпидемических мероприятий [61].

Следует констатировать, что в последние годы на территории России проведены достаточно глубокие научные исследования по проблеме ИСМП. В настоящее время есть представление об их фактической распространенности в МО, структуре нозологических форм, факторах риска, зависимости от манипуляционной нагрузки, структуре эпидемиологически значимых микроорганизмов, условиям и механизмам формирования резистентности. В системе эпидемиологического надзора за ИСМП отработаны технологии получения информации об их распространенности, для ряда инфекций разработаны стандарты определения случая, а также внедрены стандарты определения случая, предложенные CDC [137]. В ряде исследований последних лет изучена роль отдельных возбудителей из группы ESKAPE-патогенов. Показано, что в системе профилактики ИСМП наибольшая эффективность принадлежит мультимодальной стратегии, реализуемой через интегрирование

нескольких компонентов (bundle), что позволило структурировать систему эпидемиологического надзора за ИСМП в части его управленческой подсистемы [124, 142].

Несмотря на значительное количество клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований, посвященных различным аспектам хирургической инфекции, можно констатировать, что в отечественных публикациях представлены только единичные исследования по ИСМП при ожоговой травме, тогда как все авторы едины во мнении, что ожоговая травма имеет достаточно тяжелые последствия по своим исходам [50, 77, 101].

## **1.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика ИСМП у пациентов с ожоговой травмой**

Ожоговая травма – одна из главных причин смертности и социально-экономических потерь в обществе [27, 32, 66, 143]. В структуре наиболее часто встречаемых видов травм ожоговая травма находится после дорожно-транспортных происшествий, падений и травм вследствие насилия. По данным ВОЗ ежегодно за медицинской помощью с ожогами обращаются примерно 6 млн. человек. При этом частота ожогов в странах Организаций экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) в настоящее время достигает 1:1000 населения в год [104, 133]. В России ежегодно регистрируется более 0,5 млн. пациентов с ожогами, из которых 71,5% приходится на лиц старше 18 лет. В последние годы отмечена тенденция к увеличению пострадавших с обширными и глубокими ожогами среди других возрастных групп, а именно детей до 3-х лет и лиц пожилого возраста [69].

В некоторых странах разработаны специальные госпитальные регистры пациентов с ожогами. Регистр пациентов с ожогами состоит из подробной информации о характеристиках травмы, осложнений и способах лечения. Данные

национальных и межнациональных регистров активно применяются для определения возможностей организационной доступности и повышения качества стационарного лечения пациентов с ожоговой травмой. Наиболее известными являются такие регистры как NBR (National Burn Repository), объединяющий данные ожоговых центров Канады и США, а также Bi-NBR (Bi-National Burn Registry) - регистр Австралии и Новой Зеландии. В России единого регистра пациентов с ожоговой травмой нет, хотя и существуют отчеты о деятельности отдельных ожоговых центров [71].

Ожоговая травма имеет наиболее неблагоприятные клинические исходы. Так, например, смертность от ожоговой травмы на 100 тыс. жителей в США составляет от 3,9 до 4,5, в Европе этот показатель колеблется от 2,8 до 35,4, на северо-востоке Азии она составляет 18,4. Другой показатель - госпитальная летальность, которая при глубоких ожогах тела в Российской Федерации составляет примерно 8,7% [1, 71]. Аналогичные результаты приводит и группа исследователей из Гарварда, которые проанализировали частоту летальных исходов среди пациентов с ожогами в отделении хирургии Массачусетской больницы общего профиля и установили, что при ожоговой травме она составляет  $8,4 \pm 2,6\%$ . Факторами риска смерти от осложнений ожоговой травмы являются возраст старше 60-ти лет, площадь ожога более 40% поверхности тела и наличие ингаляционной травмы [89, 140]. В последние годы благодаря совершенствованию протоколов ведения пациентов с ожоговой травмой частота летальных исходов постоянно снижается. Так по данным регистра NBR, в период с 2001 г. по 2010 г. выявлена тенденция к снижению летальности от ожогов с 5,7% до 3,3% [71, 116]. В одном из ожоговых центров Турции летальность составляла 7,5% и различалась среди пациентов разных возрастных групп. Так среди детей она составляла 3,9%, среди пациентов от 18 до 64 лет - 12% и в группе лиц старше 65 лет - 24%, при  $p < 0,001$  [97]. В.А. Самарцев с соавторами в [50, 61] отмечали еще более высокую, до 75,0%, частоту летальных исходов после получения термической травмы в связи с присоединением инфекционных осложнений. Одной из основных причин летального исхода у пациентов с

термической травмой является инфекция [8, 19, 117]. При присоединении нозокомиальной инфекции и развитии сепсиса летальность по данным отечественных авторов может составлять до 41,9% [8, 104]. В.Б. Туркутюков с соавт. [70] установили, что гнойно-септические инфекции (ГСИ) имеют место у 45,0% пациентов ожогового центра, что свидетельствует о постоянной опасности контаминации ожоговой раны условно-патогенной микрофлорой. Н.В.Новицкая с соавторами в [43] указывали на то, что заболеваемость ГСИ в ОРИТ ожоговых центров была существенно выше заболеваемости в ОРИТ других хирургических отделений и составляла  $339,8 \pm 9,0\%$ .

По данным ряда европейских клиник [111] частота госпитальных инфекции у пациентов с ожоговой травмой составляет в среднем 12,0%. В других источниках подтверждено значение инфекционных осложнений как причины неблагоприятных исходов у пациентов с ожоговой травмой и представлена частота возникновения наиболее распространенных инфекционных состояний [50, 97, 112]. По данным большинства авторов [37, 97, 119, 136] среди ГСИ у пациентов с термической травмой наибольшая доля в структуре приходится на ИОР (38,6%). Так Joseph A. Posluszny Jr at al. показали, что доля ИОР в среднем составляет 38,0%, при этом среди прооперированных пациентов заболеваемость составляла 4,38%, а среди пациентов, не подвергавшихся оперативному вмешательству - 1,55%, при  $p=0,012$  [136]. По мнению [37] дебют ИОР приходится на 5-7 сутки пребывания пациента в отделении.

Другим наиболее частым осложнением у пациентов с ожоговой травмой является внутрибольничная пневмония, которая по мнению [77] возникает у 26,1% пациентов, что совпадает с данными INICC [131]. У пациентов ОРИТ ожоговых центров с ИВЛ частота ВАП составляет 22,2% (95%ДИ 4,5 - 63,7) и более чем в 2 раза превышает таковую в ОРИТ хирургического профиля - 11,0% (95%ДИ 9,7-12,5).

Инфекции кровотока по данным ряда европейских клиник [111] в показателях плотности инцидентности составляют 3 за 1000 дней госпитализации или 11,7 за 1000 дней катетеризации сосудов. Сатосова Н.В. [64] в своей

диссертации показала, что у пациентов ОРИТ ожогового центра Санкт-Петербурга заболеваемость КАИК составляла 80,3 % (95%ДИ 70,9-90,6). По данным отчетов INICC [131] частота КАИК в ОРИТ ожоговых отделений составляет не более 0,004% (95%ДИ 0,002-0,01), а КАИМВП 5,0 % (95%ДИ 0,6–17,9). Специалисты центра контроля за инфекционными заболеваниями (США) [95] сравнили частоту различных ИСМП среди пациентов в ОРИТ ожоговых клиник и пациентов, не находившихся в ОРИТ, и установили, что частота КАИК у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, была в 4 раза выше, чем среди пациентов других отделений ожоговых центров, - 3,7 % (95%ДИ 1,2-5,8) против 0,8%. В то время как КАИМВП среди пациентов ожогового отделения возникали чаще (4,8%), чем среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ - 4,1 % (95%ДИ 2,8-9,6). Факторами риска развития КАИК, по мнению [64] были: ингаляционная травма OR=1,81 (95%ДИ 1,03-3,2) p=0,02, повторная катетеризация сосудов OR=7,93 (95%ДИ 3,73-17,31) p=0,001, хронический алкоголизм - OR=5,01 (95%ДИ 1,87-18,18) p=0,001. Также автором был проведен корреляционный анализ, который показал, что частота КАИК зависела от длительности госпитализации (r=0,592, p=0,001), глубины ожога (r=0,625, p=0,001) и его площади (r=0,438, p=0,001). Дебют КАИК приходился на 7-8 сутки от момента госпитализации, а медиана длительности пребывания в ОРИТ пациентов с КАИК составляла 18 дней (от 2 до 152 дней), тогда как без неё - в среднем 7 дней (от 20 до 51 дня).

### **1.3. Этиология гнойно-септических инфекций у пациентов с ожоговой травмой. Микробиологический мониторинг. Дефиниции и критерии диагностики госпитальных штаммов**

Ожоговая травма нарушает целостность кожного покрова и слизистых, вызывая коагуляционный некроз эпидермиса, различных слоев дермы и рядом



находящихся тканей. Отделяемое ожоговой раны является идеальной средой для развития микроорганизмов, что приводит к массивной микробной инвазии как эндогенной (нормальной) микрофлорой пациента в результате нарушения естественных барьеров, так и экзогенной микрофлорой, в том числе госпитальными штаммами [33, 50, 59]. Подавляющее большинство авторов указывает на то, что в микробном «пейзаже» возбудителей ИСМП в ОРИТ преобладают условно-патогенные, грамотрицательные микроорганизмы (78,5%) из числа НГОБ, такие как *P.aeruginosa* и *A.baumannii* [33, 37, 50, 59, 76]. Частота внутрибольничных инфекций, обусловленных *Pseudomonas spp.* в ОРИТ составляла от 14,7% до 28,9% в зависимости от географического региона [108].

Инфицирование ожоговой раны пациентов с термической травмой чаще происходит условно патогенными микроорганизмами, которые в связи с их природной устойчивостью к факторам среды сформировали в том числе и резистентность к антибиотикам. В настоящее время нет единого мнения о том, какие микроорганизмы чаще являются этиологическими агентами ИОР. Ряд авторов [19, 20, 33, 61, 75, 76] в своих публикациях приводят данные, что в этиологии ИОР ведущая роль принадлежит грамположительной микрофлоре, которая, по мнению [75], составляет 63,2% (95%ДИ 59,8-66,6%) в посевах биоматериала из ожоговой раны. Среди грамположительных микроорганизмов лидируют бактерии рода *Staphylococcus spp.* – *S. aureus* и *S.epidermidis*, и реже энтерококки *E.faecalis* и *E.faecium* [19, 20, 33, 50, 61, 75]. Другие авторы отмечают тенденцию к увеличению в этиологии ИОР грамотрицательных микроорганизмов, при снижении этиологической роли грамположительных бактерий [56, 70, 76]. В публикации [49] авторы указывают и на равнозначную роль в этиологии ИОР грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Среди грамотрицательных бактерий наиболее значимыми в этиологии ИОР считаются НГОБ, такие как *P. aeruginosa*, *A. baumannii* [15, 19, 20, 33, 50, 61, 75, 102]. При относительно небольшом удельном весе микроорганизмов семейства энтеробактерий в этиологии ИОР, среди них прослеживается тенденция к увеличению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [20, 75, 76].

Авторы отмечают, что среди энтеробактерий, контаминирующих ожоговую рану, лидирующие позиции принадлежат бактериям рода *Klebsiella*, доля которых соответствовала 47,2%, в том числе 89,0% из них составляла *K. pneumoniae*. Другие представители этого семейства выделялись значительно реже, например, *E. coli* в 9,8 %, а другие - еще реже. Участие *K. pneumoniae* в развитии ИОР до недавнего времени не было актуальным, однако в последние годы ИОР, ассоциированные с *K. pneumoniae*, становятся самостоятельной проблемой не только в силу увеличения частоты обнаружения этого возбудителя в ожоговой ране, но и в связи с наличием у 89,7% штаммов *K. pneumoniae* антибиотикорезистентности, обусловленной продукцией *ESBL* [20].

Другие авторы в большей мере склоняются к тому, что ИОР этиологически не может быть связана с каким-то одним микроорганизмом и чаще вызвана их ассоциацией [33, 49, 61, 50]. Наиболее часто ИОР была обусловлена сочетанием *S. aureus* с НГОБ (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) и семейством *Enterobacteriaceae* - *K. pneumoniae*, *E. coli*. Мы согласны с этими авторами, хотя считаем, что в ассоциации могут быть не только бактерии, но и другие представители микромира: грибы, вирусы и простейшие. В других публикациях [33, 49, 76] показано, что в составе ассоциаций 60,0% составляют грамотрицательные микроорганизмы. В процессе лечения ожоговых больных в связи с длительностью их нахождения в стационаре и воздействием множества инвазивных диагностических и лечебных процедур, возможна вторичная контаминация ожоговой раны, в том числе и госпитальными экovarями. Установлено, что замедленная элиминация возбудителей из ожоговой раны и развитие смешанной и суперинфекции является характерной особенностью инфекционных осложнений в комбустиологии [50].

При ИНДП микрофлора также имеет специфические особенности. Так по данным Лазаревой Е.Б. с соавт. [38] в ее структуре преобладают НГОБ, среди которых чаще встречаются бактерии рода *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, а также *Klebsiella spp.* При этом среди НГОБ и энтеробактерий, как правило, преобладают полирезистентные штаммы [38].

В исследовании [64], посвящённом КАИК в ОРИТ ожогового центра, было установлено, что в их этиологии ведущими были *S.aureus* в 26,8% и в 12,0% случаев - *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

Другой актуальной проблемой для ОРИТ ожоговых центров является устойчивость микроорганизмов к антибиотикам. В силу особенностей течения инфекционного процесса, различных сроков госпитализации, операций и существования микроорганизмов в виде биопленок, микрофлора трансформируется и часто становится высоковирулентной, мультирезистентной и даже панрезистентной к большинству применяемым в лечении антибиотиков. Parviz Owlia et al. провели исследование антибиотикоустойчивости штаммов *A. baumannii* среди взрослых пациентов с ожогами, госпитализированных в клиники Ирана [120]. Авторы отметили высокую распространенность *A. baumannii* устойчивого к карбапенемам, в частности к имипенему в 85,0%. Также крайне высокие показатели устойчивости отмечены к фторхинолонам (ципрофлоксацину) - 95,1%, и аминогликозидам (амикацину) – 93,0%. В несколько меньшей степени проявлялась устойчивость к гентамицину (62,0%) и тобрамицину (58,0%) [120]. По данным Н.А. Гординской с соавт. уровень антибиотикорезистентности штаммов *A. baumannii*, выделенных из ожоговой раны пациентов, был ниже, чем у Parviz Owlia et al. [120], и составлял 58,9% к меропенему, 53,5% к имипенему и 88,5% к ципрофлоксацину. По данным INICC и US NHSN от 30,5% до 42,1% штаммов *P. aeruginosa* были устойчивы к антибиотикам из группы фторхинолонов, к пиперациллину/тазобактаму – от 20,2% до 36,2%, к имипенему/меропенему – от 23,0% до 47,2%, к цефепиму – от 12% до 100% [132]. По данным исследований РЕВАНШ и РИОРИТА, проведённых в России, частота выделения *P.aeruginosa* в ОРИТ среди всех грамотрицательных микроорганизмов достигает 29,9-34,6%, при этом штаммы, резистентные к ципрофлоксацину составляют 65,1%, пиперациллину/тазобактаму – 42,4%, имипенему – 39%, и цефепиму – 58,6% [60, 63].

По данным [64] в ходе изучения эпидемического процесса КАИК, вызванного *S.aureus*, *P.aeruginosa* и *A.baumannii*, было проведено генетическое

типирование штаммов микроорганизмов, выделенных не только из крови пациентов, но и из больничной среды, рук, одежды медицинского персонала и воздуха палаты реанимации. Ведущими факторами внутрибольничного инфицирования КАИК были руки персонала, объекты внешней среды. Важным фактором передачи штаммов *S.aureus* в ОРИТ автор считала руки и одежду персонала. Для *P.aeruginosa* основными в передаче были объекты внешней среды - раствор для санации трахеобронхиального дерева, процедурный столик. Объектами для распространения *A.baumannii* - поверхности дыхательного контура, оборудование для зондового питания, створки кондиционеров в палате, чистые простыни и матрасы, поверхности стола в операционной, клинок для интубации. В этом же исследовании был проведен анализ резистентности штаммов микроорганизмов, выделенных из крови пациентов к антибиотикам. Полученные данные свидетельствовали о принадлежности микроорганизмов к госпитальным штаммам и необходимости проведения микробиологического мониторинга для определения так называемого «микробиологического портрета» отделения, что позволяет сформировать стратегию антибактериальной терапии на основании выявления пациентов с повышенным риском возникновения КАИК, а также определить схему эмпирической терапии совместно с клиническим фармакологом [64]. Автор выявила такие закономерности в работе персонала, влияющие на возникновение КАИК, как многократное использование одноразовых расходных материалов (зонд и раствор для санации трахеобронхиального дерева, шприц для санации мочевого пузыря); отсутствие, либо несоблюдение алгоритмов по уходу за ЦВК, МК, дыхательным контуром; отсутствие, либо несоблюдение алгоритмов сборки системы и подготовки растворов для внутривенных инъекций и инфузий, забора крови на анализ из ЦВК. Такого рода процедуры также способствуют реализации контактного механизма и прямого пути передачи возбудителя КАИК от источника восприимчивому пациенту. Автор считала, что основной механизм передачи возбудителей КАИК - контактный, а основной фактор – руки медицинского персонала. Для своевременного выявления источников и установления путей

передачи ГСИ автор рекомендовала проведение проспективного эпидемиологического наблюдения за пациентами с ожоговой травмой с применением стандартного определения случая [64].

Проведение в медицинских организациях риск-ориентированных противоэпидемических мероприятий позволяет минимизировать вероятность развития ИСМП, хотя полностью устранить её невозможно. Эти мероприятия должны быть направлены на разрыв отдельных звеньев этой цепи, а именно на источник возбудителя инфекции, пути передачи и восприимчивые контингенты, т.е. на пациентов и персонал МО [25, 33, 70, 78, 79].

В нашей стране на современном этапе развития системы здравоохранения имеет место сокрытие случаев внутрибольничного инфицирования. Для значительной части госпитальных инфекций, например, таких как ИОР, не разработаны протоколы стандартного определения случая, нет возможности обеспечить индивидуальную изоляцию пациентов с нозокомиальными инфекциями, особенно вызванными мультирезистентными госпитальными штаммами микроорганизмов [33, 35, 70]. Большинство авторов считает, что наиболее перспективными мероприятиями контроля госпитальных инфекций являются меры, направленные на второе и третье звено эпидемического процесса [33, 70]. При этом необходимо учитывать особенности ведения пациентов с ожогами в ОРИТ ожогового центра, а именно открытое ведения ожоговых ран и активное применение девайсов, посредством которых патогенные микроорганизмы проникают в локусы пациентов, способствуя развитию гнойно-септических инфекций [2, 18, 42]. Несмотря на необходимость оценить эффективность технологии контроля ГСИ, направленных на второе звено эпидемического процесса в части их влияния на пути передачи инфекции, такие исследования практически не проводились ни в нашей стране, ни за рубежом.

#### **1.4. Технологии эпидемиологического контроля гнойно-септических инфекций среди пациентов с тяжелой ожоговой травмой**

Еще В. Олански [47] в 1992г. в своей диссертационной работе указывал на катастрофически быстрое формирование резистентности *P.aeruginosa* к антибиотикам, которые используются для лечения госпитальных инфекций, и предлагал в качестве альтернативных у пациентов с нарушенным иммунитетом применение иммуномодуляторов и других препаратов профилактической направленности.

При нарастающей проблеме антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов – возбудителей нозокомиальных инфекций, врачи столкнулись с дефицитом эффективных антибактериальных препаратов, вследствие этого актуальными становятся альтернативные способы борьбы с ИСМП. Первые исследования в этом направлении были опубликованы в начале 1960-х годов, и это были вакцины против синегнойной инфекции. Большинство вакцин, используемых для иммунокоррекции, представляли собой суспензию ослабленных синегнойных палочек. Так в клиническом исследовании Feller [99] была подтверждена эффективность иммунотерапии синегнойной инфекции у ожоговых больных. Лечение приводило к снижению смертности, уменьшало частоту сепсиса, вызванного синегнойными бактериями, и сроки пребывания пациентов в стационаре. В работах De Fejardo и Laborde [98] также была подтверждена эффективность активной иммунизации у детей с различными формами синегнойной инфекции. Первые крупные исследования в этом направлении были проведены американскими учеными в 1964 году [82]. В этих работах использовались очищенные липополисахариды синегнойных бактерий, полученные от семи иммунотипов по методу, описанному Fisher et al. [100]. В клинических исследованиях у ожоговых больных изучали изменение концентрации антител в плазме крови, влияние иммунизации на активность фагоцитоза и зависимость между уровнем антител и клиническими симптомами инфекции, что подтвердило эффективность иммунотерапии у таких пациентов [93]. Отдельного упоминания заслуживают работы японских и британских ученых. Японская вакцина против инфекции, вызванной *P.aeruginosa* помимо эндотоксина ОЕР (исходный эндотоксический протеин) содержала неактивные

протеазы, в том числе эластазу. Вакцину вводили пациентам, кроме того ее применяли у животных на крупных фермах [106, 109, 114, 123]. Для формирования активного иммунитета к синегнойной инфекции фирма IBSS Biomed выпускает поливалентную вакцину «Псевдовак», которая содержит 8 активных веществ, которые представляли собой надосадочные жидкости, содержащие структурные и внеклеточные антигены инактивированных штаммов *P.aeruginosa*, принадлежавших к 7 иммунотипам по классификации Фишера. Отобранные штаммы взяты из коллекции госпитальных штаммов Центральной лаборатории сывороток и вакцин в Варшаве [23]. Рандомизированное плацебо контролируемое исследование клинической эффективности и безопасности вакцины, проведенное в 1984 году Sakiel S at all. среди взрослых пациентов с ожоговой травмой показало, что после применения вакцины имело место увеличение титра антител к *P.aeruginosa* и ускорялось время заживления ран [86]. В. Олански в проведенном им исследовании типа случай-контроль при вакцинации детей с обширными ожогами и другими хирургическими заболеваниями показал, что после постановки вакцины «Псевдовак» увеличился титр антисинегнойных антител, и наблюдался положительный терапевтический эффект [47]. 3. Дзядур-Голдштайн с соавторами в исследовании по эффективности вакцины «Псевдовак» среди детей с ожоговой травмой показали снижение частоты встречаемости *P. aeruginosa* в биологическом материале после 6 перевязок [26]. В широкомасштабном исследовании (Cieslik K et al., 2008) по вакцине «Псевдовак», включающим 244 пациента, было показано ускоренное заживление ожоговой раны, уменьшение длительности госпитализации и затрат на лечение, а также снижение риска бактериемии, сепсиса и смерти [53].

Следовательно, применение лечебных вакцин с целью усиления иммунного ответа на определённый возбудитель (*P.aeruginosa*) у иммунокомпрометированных пациентов можно считать перспективным, хотя таких исследований в нашей стране не проводилось. Учитывая высокий уровень контаминации внешней, в том числе воздушной среды, большой процент положительных результатов смывов с объектов в окружении пациента и

особенности ведения пациентов с ожогами в ОРИТ, а именно, открытое ведения ожоговых ран и активное применение девайсов, посредством которых патогенные микроорганизмы проникают в локусы пациентов, в последние годы стали разрабатываться технологии и технические средства, направленные на оздоровление внешней среды [2, 42]. В медицинских организациях стали активно применять аэрозолирование воздуха и объектов больничной среды [41]. При аэрозольном способе дезинфекции для распыливания дезсредств используются генераторы, позволяющие производить аэрозольные частицы разной степени дисперсности, которые не только оседают на поверхности, но и некоторое время находятся в воздухе [36, 41]. Корначёв А.С. с соавт. провели исследования, в котором сравнили эффективность метода аэрозольного распыления дезинфицирующих средств и рутинного метода орошения поверхностей дезинфектантом. Авторы установили, что при аэрозольной дезинфекции количество положительных находок с ООС было в 2,2 раза ниже по сравнению с методом орошения поверхностей. Кроме того, была отмечена статистически значимая результативность в способности минимизировать активность механизмов формирования и распространения госпитальных штаммов, в том числе НГОБ [39, 40]. Голубкова А.А. с соавт. в своих публикациях [13, 14] показали, что при дезинфекции путем мелкодисперсного распыливания дезинфицирующих средств формировался аэрозоль высокой степени дисперсности, способный проникать в труднодоступные для обычной обработки поры поверхностей. Авторы установили, что преобразование раствора дезинфектанта в мельчайшую аэрозоль увеличивало непосредственный контакт дезинфицирующего средства с мицелием и спорами грибов, находящимися в воздухе обрабатываемых помещений, что приводило к снижению концентрации плесневых грибов по сравнению с первоначальным уровнем в 30 — 50 раз или до единичных КОЕ в м<sup>3</sup> [13, 14]. В других публикациях [124] было показано, что аэрозольная дезинфекция позволяла не только сократить общее количество бактерий на поверхностях предметов и оборудования, но и снижала частоту госпитальных инфекций, вызванных *S.aureus* (MRSA) с 7,22‰ до 0,77‰



( $p < 0,0001$ ) и инфекций вызванных *A.baumannii* - с 6,92‰ до 0,77‰ ( $p = 0,002$ ) [124]. Несмотря на формирование нового направления в обеспечении безопасности воздушной среды до сих пор не показана степень влияния аэрозолирования воздушной среды на заболеваемость ИСМП, так как она лишь часть комплекса мероприятий в системе эпидемиологического контроля ИСМП в МО.

Другой технологией профилактики ИСМП стало применение моющих средств с использованием пробиотических бактерий. В основе технологии лежит принцип биологической конкуренции, при котором происходит не уничтожение патогенных микроорганизмов, присутствующих на поверхностях, а препятствие их размножению [84]. Пробиотические бактерии, используемые для «биологической дезинфекции», представляют собой споры *Bacillus spp.*, которые считаются безопасными микроорганизмами, поскольку в отличие от дезинфицирующих средств они не оказывают биоцидного действия. Эти бактерии способны колонизировать поверхности, препятствуя размножению и выживанию других, в том числе патогенных бактерий за счет механизма «конкурентного исключения» (закон Гаузе) [84]. Так в публикациях La Fauci V et al., описано исследование, проведенное в многопрофильном стационаре, в котором на поверхности объектов больничной среды наносили раствор, содержащий пробиотические бактерии *B.subtilis*, *B.pumilus* и *B.megaterium* для освобождения поверхностей от патогенных микроорганизмов, таких как *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *E.faecalis*, *P.aeruginosa*, *C.albicans* и *S.aureus*. После обработки поверхностей моющими пробиотиками было отмечено снижение количества патогенных микроорганизмов, либо их исчезновение. Авторы показали, что через 6 часов после обработки с поверхностями не высевались такие патогены, как *A.baumannii*, *E.faecalis*, *P.aeruginosa* и *C.albicans*. Однако для полного освобождения объектов больничной среды от *S. aureus* потребовалось дополнительное время 24 часа, а для *K. pneumoniae* – 27 часов.

В исследовании, проведенном Vandini A et al. [125] в одной из университетских клиник Италии, показано статистически значимое снижение

количества потенциально патогенных видов микроорганизмов (*P.aeruginosa*, *C.albicans* и *S.aureus*) после обработки препаратом на основе пробиотиков. Еще в одном исследовании, проведенном Vandini A et al. в трех независимых клиниках: одна в Бельгии и две в Италии, было показано, что применение моющего средства с пробиотическим эффектом как части ежедневной уборки поверхностей больничной среды, привело к снижению количества положительных высевов возбудителей ГСИ на 50-89% [125]. В России изучение эффективности моющих пробиотиков в контроле безопасности больничной среды практически не проводилось. Только в одном исследовании [22] проведена сравнительная оценка *In vitro* антагонистической активности штаммов *Bacillus spp.* в отношении грамотрицательных (*E.coli*, *P.aeruginosa*, *S.typhimurium*), грамположительных (*S.aureus*, *E.hire*) бактерий и грибов (*C.albicans*, *T.mentagrophytes*, *A.brasiliensi*), и установлена бактерицидная и фунгицидная активность пробиотиков в отношении патогенных микроорганизмов. В связи с выше изложенным анализ эффективности применения препаратов с пробиотическим эффектом в полевых условиях является насущной потребностью времени, что особенно значимо для ожоговых отделений.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре эпидемиологии, гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России и ОРИТ ожогового центра МАУЗ «Городская клиническая больница №40», г. Екатеринбурга. Лабораторными базами настоящего исследования были бактериологическая лаборатория МАУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбурга и клинико-диагностическая лаборатория МАУЗ «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбурга.

### 2.1. Материалы исследования

Материалы и объем исследований представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Материалы и объем исследований.

Раздел научной работы	Материалы исследования	Объем
1	2	3
Оценка проявлений эпидемического процесса ИСМП в ОРИТ ожогового центра	Карта стационарного больного (учетная форма №003/у) за 2010-2018 гг.	556 карт
Микробиологический мониторинг	Биологический материал, из локусов пациентов, за 2010-2016 гг.	2 986 проб
	Смывы с объектов больничной среды, одежды медицинского персонала и кожи рук медицинского персонала, за 2010-2015 гг.	717 проб
	Результаты оценки чувствительности антибиотикам микроорганизмов, выделенных из биотопов пациентов, за 2010-2016 гг.	1 572 исследований
Оценка эффективности аэрозольной дезинфекции	Смывы с объектов внешней среды до и после дезинфекции	124 пробы
Оценка эффективности клининга больничной среды с применением моющих средств с пробиотическим эффектом	Смывы с объектов внешней среды до и после уборки.	123 пробы
Оценка эффективности применения вакцины «Псевдовак»	Карта стационарного больного (учетная форма 003/у), за 2017-2018гг.	48 карт

Данные из историй болезни были внесены в карту сбора материала, которая содержала информацию о паспортных данных пациента, его маршрутизации, продолжительности пребывания в ОРИТ, характеру ожоговой травмы, манипуляционной нагрузке, специфике лечебно-диагностического процесса и исходах болезни (Приложение 2).

## **2.2. Методы исследования**

В работе были использованы эпидемиологический, микробиологический, клинический и статистический методы исследования.

### **2.2.1. Эпидемиологический метод исследования**

Эпидемиологический метод исследования включал описательно-оценочный и аналитический приемы. Были проанализированы данные официальной регистрации случаев ИСМП за 2010-2018 гг. Для выявления истинного уровня заболеваемости, её структуры и динамики эпидемического процесса ИСМП в ОРИТ ожогового центра в период с 2010 по 2018 гг. был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ.

Для выявления предполагаемых факторов риска ИСМП было выполнено аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай-контроль». Опытную группу составили 213 пациентов с ИСМП, контрольную - 186 без таковых. Были проанализированы 12 возможных факторов риска таких, как возраст, пол, количество баллов прогностических индексов SOFA и ИТП, площадь поражения кожного покрова, в том числе глубоких ожогов, оперативные

вмешательства, катетеризация центральных вен, мочевого пузыря, искусственная вентиляция легких и количество дней госпитализации в ОРИТ.

Стандартное определение случая ИНДП, которые включали в себя ИНДП, связанные с ИВЛ и ИНДП, несвязанные с ИВЛ, а также КАИМВП, соответствовало критериям American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns [24]. Стандартное определение случая КАИК – соответствовало клиническим рекомендациям «Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК)» [25]. Для выявления ИОР мы руководствовались разработанным лично автором в процессе исследования стандартным определением случая ИОР.

### **2.2.2 Микробиологический метод исследования**

Микробиологический метод исследования применялся при анализе микрофлоры, выделенной из локусов пациентов, с объектов больничной среды, со спецодежды и кожи рук медицинского персонала.

Выделение штаммов микроорганизмов устанавливали в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения СССР от 22 апреля 1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Санитарно-микробиологические исследования объектов больничной среды ОРИТ были проведены в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории», МУ 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях».

Видовую принадлежность микроорганизмов оценивали на биохимическом автоматическом анализаторе «VITEK 2 Compact» (BioMérieux, Франция).

Особенности антибиотикорезистентности клинически значимых микроорганизмов, выделенных из различных локусов пациентов, изучали после удаления из базы данных повторных высевов и микроорганизмов с концентрацией в биологическом материале пациентов менее  $10^5$ . Анализ резистентности микроорганизмов был проведен по отношению к антибиотикам из основных групп, используемых в ОРИТ ожогового центра. Так у штаммов *P.aeruginosa* и *A.baumannii* определяли резистентность к ципрофлоксацину (фторхинолон II поколения), амикацину (аминогликозид III поколения), цефтазидиму (цефалоспорин III поколения), пиперациллину/тазобактаму (ингибиторозащищенный пенициллин), имипенему (карбапенем). Штаммы *S.aureus* исследовали на резистентность к цефазолину (цефалоспорин II поколения) и оксациллину (пенициллин полусинтетического происхождения). Штаммы *K.pneumoniae* исследовали на резистентность к амикацину (аминогликозид III поколения), цефтриаксону (цефалоспорин III поколения), ампициллину (пенициллин полусинтетического происхождения), имипенему (карбапенем). Устойчивость выделенных штаммов микроорганизмов идентифицировали на анализаторе «VITEK 2 Compact» и диско-диффузионным методом (агар Мюллера–Хинтона, фирмы «OXOID», Великобритания), диски с антибиотиками OXOID (Великобритания), Е-тестами (М.І.С.Е.-полосками OXOID) и методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтона (OXOID).

Этиологию ИСМП определяли по количественному критерию, а именно выделению микроорганизма из биоматериала в диагностически значимом титре или в диагностически значимом количестве колониеобразующих единиц (КОЕ). Так при ИОР, ИНДП и КАИМВП микроорганизмы считали этиологическим агентом при выделении их из биоматериала в титре равном или более  $10^5$ . КАИК диагностировали при наличии бактериемии у пациента с внутрисосудистым катетером и системными проявлениями инфекции такими, как лихорадка, озноб, и/или гипотермия, без наличия видимых альтернативных источников

бактериемии за исключением катетера. Диагноз КАИК должен был обязательно сочетаться с выделением более 15 КОЕ на катетер при исследовании подкожного или внутрисосудистого сегмента катетера по D. Maki.

### **2.2.3. Клинический метод исследования**

Тяжесть состояния пациентов определяли с учетом общей площади ожоговой поверхности, площади глубоких ожогов (III степень по МКБ-10), а также индексу Баух, который рассчитывали, как сумму площади поверхности ожогов в процентах и возраста в годах, наличие ингаляционного поражения. Бронхоскопию проводили пациентам с признаками ингаляционной травмы (ожоги в области лица, головы, осиплость голоса, кашель). Наличие и тяжесть ингаляционного поражения определяли по критериям Endorf F.W. et. al.: степень 0 – нет поражения, 1 – легкое, 2 – средней степени, 3 – тяжелое, 4 – массивное поражение дыхательных путей. В нашем исследовании диагнозу “Ингаляционная травма” соответствовала эндоскопическая картина 1-4 степени поражения. Индекс коморбидности оценивался по Charlson; при его расчете суммировали баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляли один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом возраста 49 лет.

### **2.2.4. Экспериментальный метод исследования**

Для эксперимента по оценке эффективности аэрозольной дезинфекции воздушной среды, поверхностей и оборудования помещения ОРИТ применяли генератор аэрозоля, который генерировал частицы со средне-медианным размером 1,9 мкм (средним диаметром 1-2 мкм), что позволяло проводить

обработку, как поверхностей, так и воздуха в помещении, без удаления дорогостоящего оборудования. Использовалось дезинфицирующее средство в виде раствора, содержащее в качестве действующих веществ перекись водорода и нитрат серебра.

Для эксперимента по оценке эффективности моющих пробиотиков во время генеральной уборки помещений ОРИТ использовался раствор моющих средств с пробиотическим эффектом, который содержал споры *Bacillus vallismortis* и *Bacillus subtilis/amyloiqnefaciens/atrophagens* в соответствии с инструкцией по применению.

Оценка эффективности вакцины «Псевдовак» была проведена в одноцентровом, пилотном, проспективном, рандомизированном, параллельном исследовании, критериями включения в которое были: возраст старше 18 лет, необходимость в госпитализации в ОРИТ, площадь ожогов от 10% до 60% поверхности тела и предполагаемая длительность госпитализации в ОРИТ не менее 10 суток.

Первичному скринингу были подвергнуты 68 пациентов, из них 48 полностью соответствовали критериям включения в исследование (Рисунок 2.1.). Все пациенты или их родственники подписали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных. Все 48 пациентов были подвергнуты рандомизации методом конвертов: 24 пациента получили курс вакцины «Псевдовак» и составляли опытную группу, а 24 пациента – контрольную.

Схема постановки вакцины соответствовала инструкции по применению от производителя: в 1 сутки - 0,2 мл; 4 сутки - 0,4 мл; 6 сутки - 0,6 мл; 8 сутки - 0,8 мл; 10 сутки – 1,0 мл. Вакцину вводился внутримышечно в верхнелатеральный квадрант ягодичной области или переднелатеральную поверхность бедра.

Оценку тяжести состояния пациентов проводили с учетом общей площади ожоговой поверхности, площади глубоких ожогов (III степень по МКБ-10), индексу Ваух, наличию ингаляционной травмы.



Первичная клиническая оценка течения заболевания была проведена по частоте нозокомиальных инфекций, колонизации ожоговой раны и верхних дыхательных путей, обусловленных *P.aeruginosa* и другими микроорганизмами, по срокам начала внутрибольничного суперинфицирования и по длительности госпитализации в ОРИТ.



Рисунок 2.1 - Алгоритм скрининга пациентов и формирования групп

Так же была проведена оценка особенностей антимикробной терапии в обеих группах с оценкой длительности антимикробной терапии, количества дней свободных от антибиотикотерапии и потребления антибиотиков, которое рассчитано по методологии АТС/DDD, рекомендуемой ВОЗ.

### 2.2.5. Статистические методы исследования

Статистическая обработка материала проводилась с учетом характера распределения данных. При количестве исследований менее 50 использовался критерий Шапиро-Уилка, при количестве исследований более 50 - критерий Колмогорова-Смирнова, также использовали показатели асимметрии и эксцесса.

Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, описывали как медиану (Me), нижний и верхний квартиль (Q1-Q3).

При сравнении количественных данных совокупности, которых были распределены нормально, использовали t-критерий Стьюдента по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (1)$$

где:  $M_1$  и  $M_2$  – сравниваемые средние величины,  $m_1$  и  $m_2$  – стандартные ошибки средних величин, соответственно.

Значения t-критерия Стьюдента сравнивали с критическими значениями, различия показателей считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

При сравнении количественных данных независимых совокупностей, которые были распределены не нормально, использовали U-критерий Манна-Уитни, по формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (2)$$

где  $n_1$  – количество элементов в первой выборке,  $n_2$  – количество элементов во второй выборке,  $n_x$  – количество элементов в большей выборке,  $T_x$  – сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, а также признавалась статистическая значимость различий.

Номинальные данные описывались как абсолютные значения и процентные доли.

Номинальные данные сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия  $\chi^2$  по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (3)$$

где  $i$  – номер строки (от 1 до  $r$ ),  $j$  – номер столбца (от 1 до  $c$ )  $O_{ij}$  – фактическое количество наблюдений в ячейке  $ij$ ,  $E_{ij}$  – ожидаемое число наблюдений в ячейке  $ij$ .

Значение критерия  $\chi^2$  сравнивалось с критическими значениями для  $(r - 1) \times (c - 1)$  числа степеней свободы. Статистическая взаимосвязь между фактором риска и исходом имела место, если значение критерия  $\chi^2$  превышало критическое.

Точный критерий Фишера использовался для оценки уровня значимости различий, если число наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, он рассчитывался как:

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!} \quad (4)$$

где  $A, B, C, D$  – фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности,  $N$  – общее число исследуемых,  $!$  – факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Статистически значимые различия были при  $p < 0,05$ .

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (odds ratio), который рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C} \quad (5)$$

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \text{Нижняя граница 95\% ДИ} &= e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \\ \text{Верхняя граница 95\% ДИ} &= e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \end{aligned} \quad (6)$$

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Для сравнения данных, характеризующих связанные совокупности в экспериментах по оценке эффективности аэрозольной дезинфекции и моющих средств с пробиотическим эффектом, использовали тест МакНемара. При этом для двух зависимых переменных выясняли, происходят ли какие-либо изменения в структуре распределения их значений. Критерий рассчитывался по следующей формуле:

$$Q = \frac{(b - c)^2}{b + c} \quad (7)$$

где Q – критерий МакНемара, b – число исследований с отрицательным результатом при первом наблюдении и положительным – при втором, c – число исследований с положительным результатом при первом наблюдении и отрицательным – при втором.

Критерий МакНемара Q сравнивали с критическими значениями.

При статистической обработке данных, полученных в исследовании эффективности вакцины «Псевдовак», оценивались особенности антимикробной терапии с определением длительности антимикробной терапии, количества дней, свободных от антибиотикотерапии и потребления антибиотиков.

Лекарственная нагрузка антибиотиками на пациентов была представлена как количество DDD (NDDD – Number of Defined Daily Dose) на 1000 койко-дней пребывания в ОРИТ и рассчитана по формуле:

$$\text{NDDD на 1000 койко-дней} = \frac{(\text{NDDD за расчетный период} \times 1000)}{\text{общее количество койко-дней за расчетный период}} \quad (8)$$

Источником информации о величине DDD служил специализированный сайт ВОЗ – WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [18].

Кумуляция, обобщение, и систематизация данных, а так же визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

### **ГЛАВА 3. ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ В ОРИТ ОЖОГОВОГО ЦЕНТРА**

Отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) было открыто после капитального ремонта в феврале 2010 г. для оказания экстренной и неотложной помощи пациентам с ожоговой травмой. Коечный фонд отделения составил 6 коек. Оно было оснащено современной дыхательной и следящей аппаратурой и укомплектовано сотрудниками. Операции проводили в операционной, имеющей специальную систему очистки и кондиционирования воздуха.

В настоящей главе представлены материалы, характеризующие заболеваемость ГСИ в ОРИТ ожогового центра с момента его открытия и до 2018 г., по данным официальной регистрации и материалам ретроспективного эпидемиологического анализа.

Официальная регистрация ГСИ у пациентов ОРИТ ожогового центра была организована только с 2011 г., в то время как ретроспективный эпидемиологический анализ историй болезни пациентов был проведен начиная с момента открытия отделения в 2010 г.

#### **3.1. Клинико - демографическая характеристика пациентов ОРИТ ожогового центра**

При ретроспективном эпидемиологическом анализе 556 историй болезни было установлено, что в период с 2010 г. по 2018 г. в ОРИТ ожогового центра госпитализировали пациентов только в возрасте старше 18 лет. В их возрастной структуре четвертую часть составляли лица в возрасте 30-39 лет - 25,3% (95%ДИ 23,4-27,7) и достоверно меньше было пациентов 50-59 лет – 19,0% (95%ДИ 17,2-21,4), 20-29 лет - 18,0% (95%ДИ 16,1-20,3), 40-49 лет - 12,0% (95%ДИ 10,9-15,2),

60-69 лет - 10,5 (95%ДИ 9,3-12,7). Пациентов в возрасте до 20 лет было 2,3% (95%ДИ 0,4-4,1), 70-79 лет - 9,1% (95%ДИ 7,9-11,6) и старше 80 лет – 3,8% (95%ДИ 1,1-4,9). Большая часть пострадавших были мужчины – 76,4% (95%ДИ 73,6-79,1), женщин было в 3,2 раза меньше – 23,6% (95%ДИ 21,8-25,3),  $p > 0,05$ . При анализе историй болезни удалось определить социальную характеристику пациентов с ожогами только у 83,2% (95%ДИ 80,5-86,1) госпитализированных. Среди лиц с тяжелой ожоговой травмой наибольшее количество составляли рабочие – 43,1% (95%ДИ 40,8-46,1) и пенсионеры – 28,3% (95%ДИ 26,5-28,3). Доля неработающих граждан соответствовала 16,9% (95%ДИ 11,1-15,3), а учащихся и студентов - 11,7% (95%ДИ 8,6-13,1).

У половины пациентов - 49,1% (95%ДИ 47,5-51,2), ожоги были вызваны пламенем, у каждого четвертого - 24,8% (95%ДИ 21,9-26,7) горячим паром, и у 18,0% (95%ДИ 15,7-20,4) кипятком. В единичных случаях ожоги были следствием воздействия вольтовой дуги - 5,3% (95%ДИ 3,3-6,8) и ультрафиолетового излучения - 0,3% (95%ДИ 0,1-0,7).

Данные об обстоятельствах ожоговой травмы были указаны в 84,2% (95%ДИ 80,1-86,5) историй болезни. Наиболее типичными были ожоги, полученные в быту - 66,4% (95%ДИ 48,7-73,8), меньшую долю занимали ожоги, полученные на производстве - 5,7% (95%ДИ 4,3-7,2) и во время отдыха - 27,9% (95%ДИ 12,8-42,1).

Практически у половины пациентов, получивших ожоги пламенем 45,5% (95%ДИ 42,3-48,1), имело место сочетание ожога кожи с поражением дыхательных путей, или, так называемое, термоингаляционное поражение (ТИП). У 40,9% (95%ДИ 37,4-42,3) пациентов ТИП было средней степени тяжести, у 39,2% (95%ДИ 36,3-42,0) его расценивали как тяжелое.

Среди пациентов ОРИТ наиболее многочисленную группу 26,1% (95%ДИ 24,2-28,5) составляли лица с площадью ожога от 20% до 29% поверхности тела. Практически в равных долях были представлены пациенты с площадью ожогов от 10% до 19% и от 30% до 39% поверхности тела - 18,8% (95%ДИ 16,8-20,5) и 19,3% (95%ДИ 17,5-21,1) соответственно. Лиц с ожогами 40%-49% поверхности

тела было 15,3%(95%ДИ 13,9-17,5). Значительно реже поступали пациенты с более обширными ожогами. Так доля пациентов с ожогами 50-59% поверхности тела составляла 8,0% (95%ДИ 6,7-10,1), 60%-69% – 2,3% (95%ДИ 1,5-3,0), с поражением 70%-79% и 80%-89% поверхности тела - по 1,8% (95%ДИ 0,6-2,5).

Глубокие ожоги имели место у 361 пациента, или у 64,9% (95%ДИ 60,9-71,6). В том числе с площадью до 5% у 22,8% (95%ДИ 20,8-24,0), 6-10% у 27,1% (95%ДИ 25,6-29,3), 11%-20% у 31,8% (95%ДИ 29,9-33,4) и от 21% до 30% у 10,3% (95%ДИ 9,3-12,6). Самой малочисленной группой были пациенты с площадью глубоких ожогов более 30%, таких было 8,0% (95%ДИ 6,6-10,2).

Учитывая значительную площадь и глубину поражения у 40,9% (95%ДИ 17,7-43,2) пациентов индекс тяжести поражения (ИТП) составлял от 31 до 60 баллов, а в каждом четвертом случае (27,1% (95%ДИ 25,6-29,0)) он был более 90 баллов. Индекс полиорганной недостаточности (SOFA) у самой многочисленной группы 46,6% (95%ДИ 38,1-43,2)) составлял от 6 до 10 баллов, у 35,8% (95%ДИ 33,7-37,4) он был ниже 5 баллов, у 17,6% (95%ДИ 9,1-23,9) пациентов выше 11 баллов.

Продолжительность пребывания в ОРИТ в среднем составляла 12 (5; 22) суток.

Летальный исход был у 18,2% (95%ДИ 16,9-20,5), или у 101 пациента.

Для пациентов ОРИТ была характерна высокая манипуляционная нагрузка, в том числе с применением различных инвазивных устройств таких, как ИВЛ - у 40,5% (95%ДИ 39,7-42,5) пациентов, установка центрального венозного катетера (ЦВК) у 56,1% (95%ДИ 54,3-57,9) и мочевого катетера (МК) у 61,7% (95%ДИ 59,9-63,5). Среди госпитализированных в ОРИТ, были пациенты с несколькими инвазивными устройствами. Так доля пациентов с ИВЛ и с установленным ЦВК составляла 31,1%, а с установленным МК-33,1%. Применение инвазивных устройств было одним из факторов риска возникновения ИСМП, таких как ИНДП, КАИК и КАИМВП.



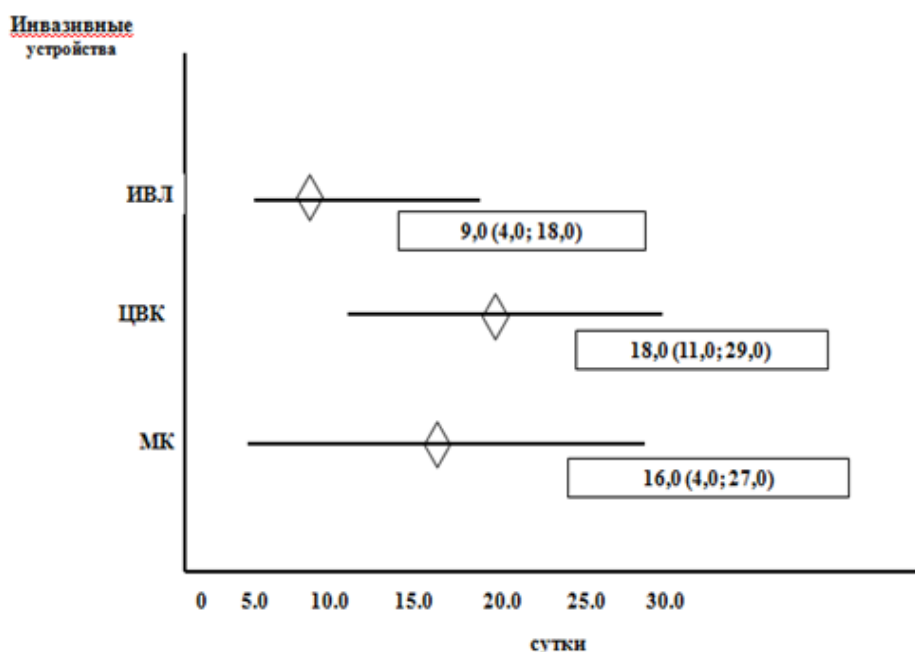


Рисунок 3.1 - Продолжительность применения инвазивных устройств у пациентов ОРИТ ожогового центра, Me (Q1; Q3)

На частоту ИСМП у пациентов влияли интервенции, продолжительность которых при искусственной вентиляции легких составляла 9,0 (4,0; 18,0) сут., катетеризации центральных вен – 18,0 (11,0; 29,0) сут., и катетеризации мочевого пузыря – 16,0 (4,0; 27,0) сут. (Рисунок 3.1).

### 3.2. Заболеваемость ГСИ в ОРИТ ожогового центра

По данным официальной регистрации в период с 2011 г. по 2018 г. в ОРИТ были учтены 199 случаев ГСИ, показатель заболеваемости составил 234,7<sup>0</sup>/<sub>00</sub> (95%ДИ 187,4-240,5).

Изучение фактической распространенности ГСИ было проведено в процессе углубленного клинико-эпидемиологического анализа истории болезни (ф.№003/у) пациентов, госпитализированных в ОРИТ с ожоговой травмой.

Ретроспективно были проанализированы 556 истории болезни пациентов, находившихся в ОРИТ более 2-х суток. Из их числа клинические проявления инфекции имели 336 пациентов, то есть заболеваемость ГСИ фактически составляла 604,3‰ (95%ДИ 594,6-612,8), и более чем в 2,5 раза превышала данные официальной регистрации - 234,7‰ (95%ДИ 187,4-240,5),  $p < 0,05$ .

Наиболее высокий её уровень был в 2017 г. - 887,3‰ (95%ДИ 744,0-976,5) и наименьший (269,2‰ (95%ДИ 224,5-374,8)) в 2010 г., то есть в первый год, после открытия отделения,  $p < 0,05$ .

По данным ретроспективного эпидемиологического анализа (РЭА), заболеваемость ГСИ в анализируемые годы имела неблагоприятную тенденцию к росту, со средним темпом прироста 12,2% в год, что в 2,3 раза превышало таковой, по данным официальной регистрации – 5,4%. (Рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 - Заболеваемость гнойно-септическими инфекциями пациентов ОРИТ ожогового центра за 2010-2018 гг., по данным официальной регистрации и РЭА, ‰

Дебют ГСИ у пациентов отделения приходился преимущественно на 10 (7; 15) сутки пребывания в ОРИТ, в том числе наиболее ранний - 9,0 (7,0 ;14,0) сутки при ИОР и наиболее поздний - 17,5 (15,3; 20,8) сутки при КАИК (Рисунок 3.3).

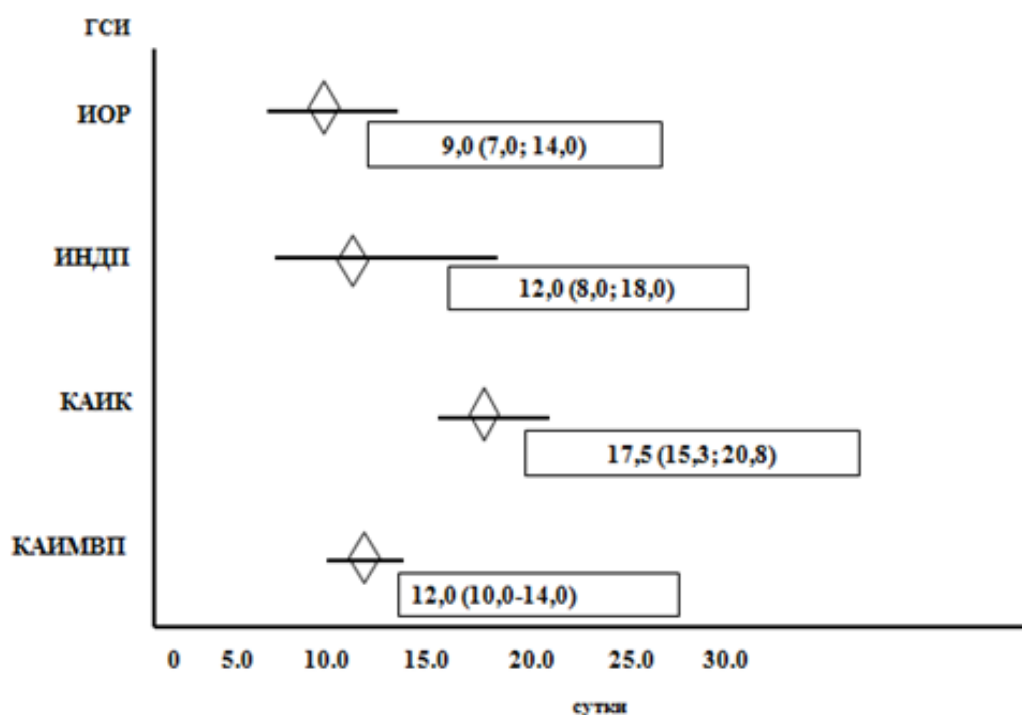


Рисунок 3.3 - Время возникновения отдельных нозологических форм ГСИ у пациентов ОРИТ ожогового центра, Me (Q1; Q3)

### 3.3. Структура ГСИ и её особенности у пациентов с ожоговой травмой

В структуре ГСИ у пациентов с тяжелой ожоговой травмой практически половина случаев или 48,8% (95%ДИ 37,5-53,7) приходилась на ИОР, которая занимала лидирующие позиции в течение всех лет наблюдения. ИНДП, которые включали инфекции связанные и не связанные с ИВЛ, были зарегистрированы у каждого четвертого пациента. Их доля в структуре всех ГСИ составляла 25,3% (95%ДИ 19,4-32,1) и была достоверно меньше чем ИОР,  $p < 0,001$  (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Структура гнойно-септических инфекций в ОРИТ, по данным РЭА, %

Годы	ИОР		ИНДП		КАИК		КАИМВП		Сочетанные инфекции		Всего	
	абс. пок-ль	% (95 %ДИ)	абс. пок-ль	% (95 %ДИ)	абс. пок-ль	% (95 %ДИ)	абс. пок-ль	% (95 %ДИ)	абс. пок-ль	% (95 %ДИ)	абс. пок-ль	% (95 %ДИ)
2010	6	42,9 (31,8-54,1)	6	42,9 (38,4-60,2)	1	7,1 (4,6-9,6)	0	0	1	7,1 (2,5-11,8)	14	100,0
2011	9	40,9 (31,4-60,5)	6	27,3 (18,1-36,3)	2	9,1 (3,6-12,1)	2	9,1 (3,7-12,8)	3	13,6 (6,5-17,1)	22	100,0
2012	13	52,0 (40,1-59,3)	7	28,0 (27,2-36,9)	1	4,0 (2,1-6,5)	0	0	4	16,0 (11,4-21,1)	25	100,0
2013	18	52,9 (43,5-61,7)	10	29,4 (19,5-35,4)	1	2,9 (0,9-3,2)	0	0	5	14,7 (8,4-17,4)	34	100,0
2014	15	51,7 (49,2-61,2)	7	24,1 (16,9-37,3)	1	3,4 (0,8-5,4)	0	0	6	20,7 (13,6-25,4)	29	100,0
2015	21	53,8 (48,6-65,5)	7	17,9 (9,8-26,5)	2	5,1 (2,4-7,4)	1	2,6 (0,3-4,1)	8	20,5 (14,5-26,9)	39	100,0
2016	25	48,1 (35,8-63,2)	12	23,1 (18,6-30,7)	4	7,7 (6,4-8,3)	0	0	11	22,0 (16,5-28,3)	52	100,0
2017	30	47,6 (34,4-61,8)	14	22,2 (17,1-28,9)	4	6,3 (5,3-7,2)	0	0	15	23,8 (17,8-30,1)	63	100,0
2018	27	46,6 (35,3-60,1)	16	27,6 (19,1-33,4)	3	5,2 (4,1-6,2)	0	0	12	20,7 (14,9-17,1)	58	100,0
Всего	164	48,8 (37,5-53,7)	85	25,3 (19,4-32,1)	19	5,7 (3,5-6,9)	3	0,9 (0,2-3,3)	65	19,3 (17,4-20,4)	336	100,0

По данным официальной регистрации, в структуре ГСИ также преобладали ИОР, доля которых составляла 51,8% (95%ДИ 47,1-69,8). На долю ИНДП приходилось 43,2% (95%ДИ 39,1-59,9), что свидетельствует о предпочтении их учета при официальной регистрации ГСИ. Помимо этого, официальная регистрация не предусматривала отдельного учета ИНДП, связанных и не связанных с ИВЛ, тогда как при ретроспективном анализе в структуре ИНДП преобладали инфекции, связанные с ИВЛ - 61,7% (95%ДИ 56,4-73,2), хотя в отдельные годы (2010 г. и 2011 г.) их регистрировали в равных долях, по 50,0%.

При ретроспективном анализе КАИК были выявлены у 5,7% (95%ДИ 3,5-6,9) пациентов (19 человек), а КАИМВП - только в единичных случаях.

Особенностью официального учёта ГСИ в ОРИТ является регистрация только первичного очага инфекции без последующих.

В связи с тем, что вторичные очаги возникали у пациентов позже первично зарегистрированных, на них не подавали новое экстренное извещение, следовательно, учет сочетанных инфекций практически отсутствовал, что не позволяло сформировать представление об истинной распространенности ГСИ у пациентов ОРИТ. При анализе историй болезни особое внимание мы уделили изучению частоты встречаемости и структуре сочетанных очагов инфекции.

В процессе анализа сочетанные очаги были выявлены у 19,3% (95%ДИ 17,4-20,4) пациентов. Наименьшее количество таких пациентов - 7,1% (95%ДИ 2,5-11,8) было в первый год работы отделения (2010 г.). В последующие годы их доля увеличилась, и в 2017 г. она составила 23,8% (95%ДИ 17,8-30,1) (Таблица 3.1). У одного пациента одновременно или последовательно выявляли до трех очагов ГСИ. В динамике по годам доля сочетанных очагов ГСИ у одного пациента увеличивалась практически в 2-3 раза.

В структуре сочетанных очагов наибольшую долю составляли сочетания ИОР с ИНДП - 61,5% (95%ДИ 28,1-76,9) и с КАИК 26,2% (95%ДИ 21,4-35,3). У 10,8% (95%ДИ 5,2-16,2) пациентов ИОР была в сочетании с ИНДП и КАИК, и только у одного пациента (1,5%(95%ДИ 0,8-3,4)) имело место сочетание ИОР с ИНДП и КАИМВП.

### 3.4. Заболеваемость отдельными нозологическими формами ГСИ

Представляло интерес установить эпидемиологические особенности ГСИ у пациентов с ожоговой травмой. С этой целью по ф. №003 была проанализирована заболеваемость по так называемой группе «большой четверки», в которую входят ИОР, ИНДП, КАИК и КАИМВП.

В связи с отсутствием отечественного стандарта определения случая (СОС) ИОР и сложностью клинической диагностики данной формы ГСИ был разработан эпидемиологический стандарт определения случая.

#### Стандарт определения случая ИОР.

1. Локальные клинические проявления (местная воспалительная реакция) – изменение внешнего вида ожоговой раны:

- 1.1. отторжение струпа;
- 1.2. изменение цвета струпа (потемнение или обесцвечивание);
- 1.3. отек краев ожоговой раны;
- 1.4. импетиго и лизис заживающих участков.

2. Обнаружение при гистологическом исследовании в пограничных с ожоговой раной тканях инвазии лейкоцитами.

3. Выявление возбудителей в биоматериале из раны при взятии тампоном.

4. Морфологические (дифференциально-диагностические критерии). Интерпретации результатов микробиологических исследований с учетом значимости отдельных штаммов при высеве полимикробной флоры:

4.1. Колонизация – обнаружение микроорганизмов в неваскуляризированных тканях.

4.2. Инфекция – возбудители в живой ткани и в контакте с сосудами.

Количество микроорганизмов  $10^5$  КОЕ на 1 грамм ткани свидетельствует о высоком риске гематогенного распространения инфекции.

Применение СОС ИОР в процессе РЭА позволило установить фактическую распространенность этой нозологической формы ГСИ, которая составляла в среднем 295,0‰ (95%ДИ 173,7-387,4).

Наименьший показатель частоты ИОР на 1000 пациентов ОРИТ был в 2010 г. - 115,4‰ (95%ДИ 98,5-201,2), а наибольшей - в 2017 г., что соответствовало показателю 422,5‰ (95%ДИ 321,6-561,6) (Таблица 3.2). Различия в частоте ИОР в 2010 г. и 2017 г. были статистически значимы, т.к  $p < 0,001$ .

Таблица 3.2 – Инцидентность ИОР, ИНДП и сочетанных инфекций в ОРИТ ожогового центра в 2010-2018 гг., по данным РЭА, ‰

Год	ИОР		ИНДП		Сочетанные инфекции	
	абс. пок-ль	‰, 95 %ДИ	абс. пок-ль	‰, 95 %ДИ	абс. пок-ль	‰, 95 %ДИ
2010	6	115,4 (98,5-201,2)	6	115,4 (95,2-198,5)	1	19,2 (16,5-28,2)
2011	9	195,7 (156,8-213,6)	6	130,4 (112,6-201,4)	3	65,2 (43,6-85,3)
2012	13	236,4 (199,8-301,2)	7	127,3 (96,6-146,8)	4	72,7 (63,7-100,6)
2013	18	236,8 (199,1-302,5)	10	131,6 (106,4-158,3)	5	65,8 (48,6-83,6)
2014	15	394,7 (276,8-500,9)	7	184,2 (164,8-275,5)	6	157,9 (125,6-174,3)
2015	21	411,8 (308,9-523,7)	7	137,3 (154,8-159,4)	8	156,9 (128,4-179,4)
2016	25	308,6 (267,7-456,9)	12	148,1 (115,6-169,4)	11	135,8 (112,6-152,4)
2017	30	422,5 (321,6-561,6)	14	197,2 (174,4-221,7)	15	211,3 (179,5-237,6)
2018	27	314,0 (254,8-467,7)	16	186,0 (164,2-224,7)	12	139,5 (104,6-153,8)
Всего	164	295,0 (173,7-387,4)	85	152,9 (136,8-184,50)	65	116,9 (86,4-138,6)

В целом заболеваемость ИОР в анализируемые годы имела неблагоприятную тенденцию, с темпом прироста 13,3% (Рисунок 3.4).

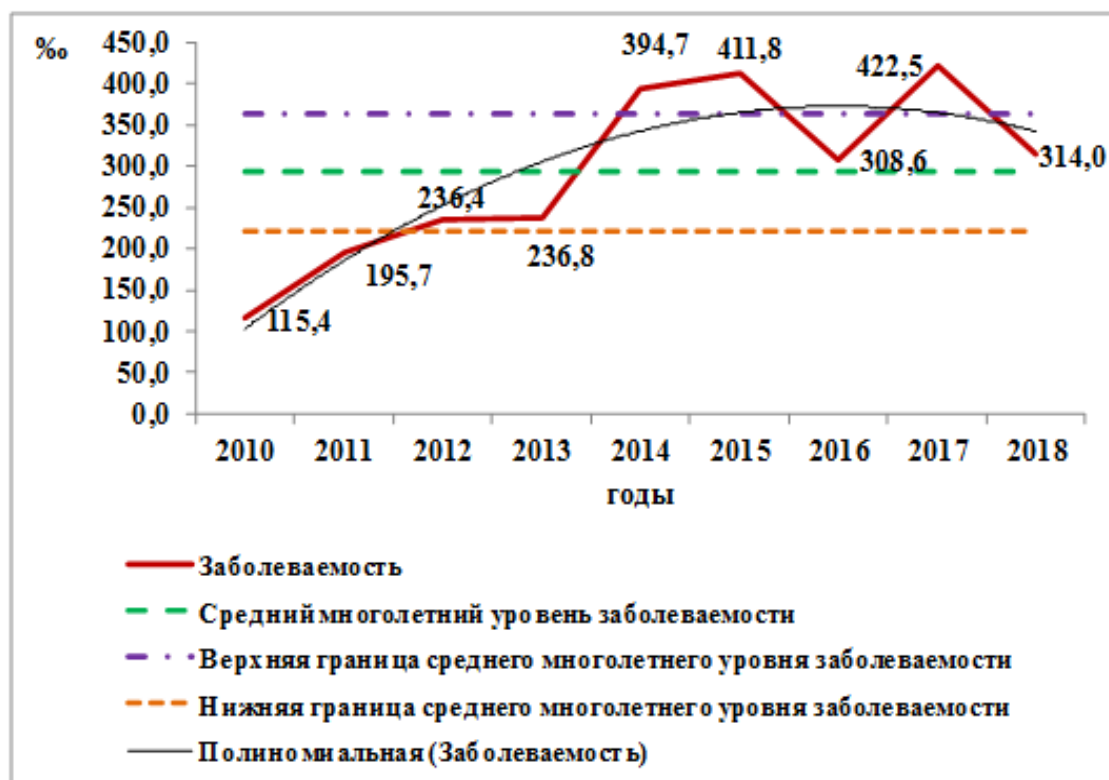


Рисунок 3.4 - Частота ИОР у пациентов ОРИТ ожогового центра в 2010-2018 гг., по данным РЭА, ‰

Дебют ИОР проходил на 9 (7; 14) сутки от момента госпитализации пациентов в ОРИТ (Рисунок 3.3).

По данным РЭА ИНДП (пневмония и бронхит, ассоциированные и неассоциированные с ИВЛ) у пациентов с тяжелой ожоговой травмой возникали почти в 2 раза реже, чем ИОР. Заболееваемость ИНДП в ОРИТ составляла 152,9‰ (95%ДИ 136,8-184,50),  $p < 0,001$  (Таблица 3.2).

В первый год работы отделения ИНДП и ИОР возникали практически одинаково часто 115,4 ‰ (95%ДИ 84,8-129,7), хотя в последующие годы более высокая распространенность имела место при ИОР.

Наибольший уровень заболееваемости ИНДП был зарегистрирован в 2014 г. и 2017 г. что соответствовало показателю 184,2 (95%ДИ 166,4-201,1) и 197,2‰ (95%ДИ 174,4-221,7),  $p > 0,05$  (Таблица 3.2).



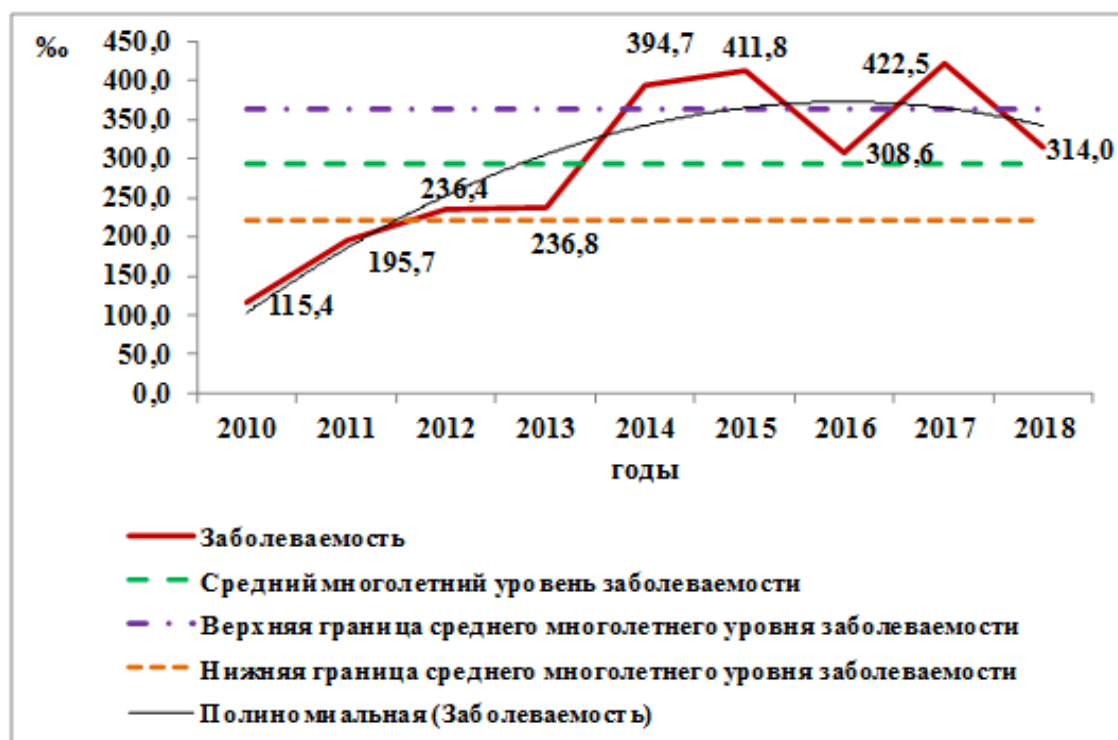


Рисунок 3.4 - Частота ИОР у пациентов ОРИТ ожогового центра в 2010-2018 гг., по данным РЭА, ‰

Частота ИНДП в 2010 г. была наименьшей, что составляло 115,4‰ (95%ДИ 95,2-198,5), и в дальнейшем она проявляла неблагоприятную тенденцию к росту, со среднегодовым темпом прироста в 6,1% (Рисунок 3.5). Хотя различия в показателях заболеваемости в годы с наибольшим (2017 г.) и наименьшим ее уровнем (2010 г.) не были статистически достоверными, т.к.  $p > 0,05$ . (Таблица 3.2).

Дебют ИНДП приходился на 12 (8; 18) сутки пребывания в ОРИТ (Рисунок 3.3).

При РЭА ИНДП, связанные с ИВЛ были выявлены у 57 пациентов, что соответствовало показателю 253,3 (95%ДИ 206,7-257,5) на 1000 дней ИВЛ, в то время как у пациентов без ИВЛ они возникали в 3 раза реже, составляя 84,6‰ (95%ДИ 76,5-98,6), различия статистически достоверны,  $p < 0,05$ .

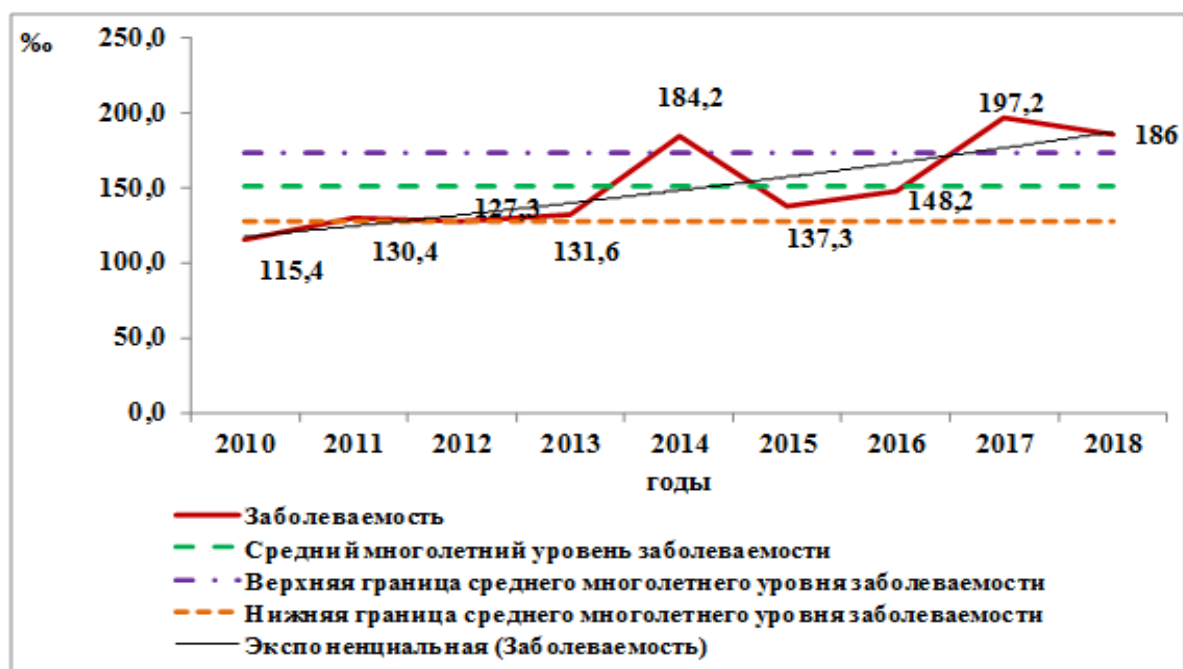


Рисунок 3.5 - Частота ИНДП у пациентов ОРИТ ожогового центра в 2010-2018 гг., по данным РЭА, ‰

В течение 9 лет наблюдения ИВЛ-ассоциированные ИНДП имели неблагоприятную тенденцию к росту со среднегодовым темпом прироста 6,7%, тогда как в интактной группе (без ИВЛ) темп прироста составлял 0,7% (Рисунок 3.6).

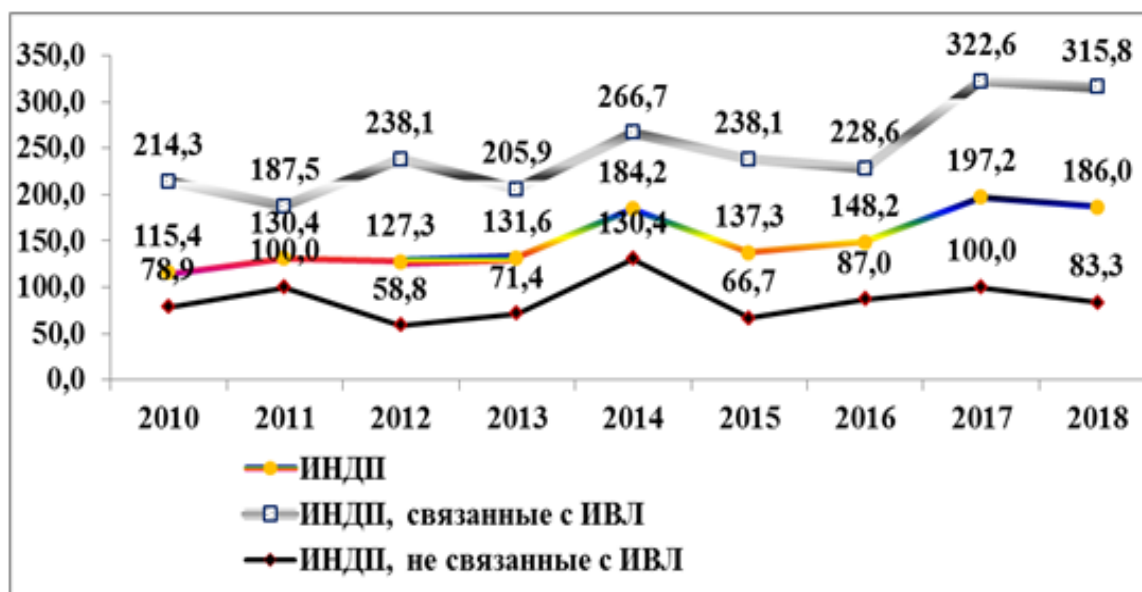


Рисунок 3.6 - Динамика заболеваемости ИНДП в группах интактных и ассоциированных с ИВЛ, в 2010-2018 гг., по данным РЭА, ‰ и 1000 дней ИВЛ

По данным РЭА распространенность сочетанных инфекций составляла 116,9‰ (95%ДИ 86,4-138,6). Наименьшей она был в 2010 г. - 19,2‰ (95%ДИ 16,5-28,2) на 1000 пациентов ОРИТ. В дальнейшем количество пациентов с множественными очагами ГСИ увеличивалось, и в 2017 г. оно достигло уровня 211,3‰ (95%ДИ 179,5-237,6). Различия в показателях распространенности сочетанных инфекций в 2010 г. и 2017 г. были статистически значимы, т.к.  $p < 0,05$  (Рисунок 3.7).

Среди сочетанных инфекций наиболее часто возникали сочетания ИОР и ИНДП - 71,9‰ (95%ДИ 59,1-86,9), ИОР и КАИК - 30,6‰ (95%ДИ 27,9-32,6), ИОР в сочетании с ИНДП и с КАИК - 12,6‰ (95%ДИ 9,4-27,0). Достаточно редким было сочетание ИОР, ИНДП и КАИМВП - 1,8‰ (95%ДИ 0,5-2,0).

Полученная на графике кривая частоты сочетанных инфекций свидетельствует о неблагоприятной тенденции к их росту с темпом прироста в 28,1% (Рисунок 3.7).



Рисунок 3.7 - Частота сочетанных инфекций у пациентов ОРИТ ожогового центра в 2010-2018 гг., по данным РЭА, ‰

Заболеваемость КАИК, по данным РЭА, составляла 60,9 (95%ДИ 48,7-63,1) на 1000 катетеро-дней и варьировалась от 22,2 (95%ДИ 18,4-33,8) 1000 катетеро-дней в 2013 г. до 88,9 (95%ДИ 74,9-94,9) 1000 катетеро-дней в 2017 г. Однако различия в частоте КАИК в 2013 г. и 2017 г. не были статистически значимыми, т.к.  $p > 0,05$ .

В целом в период с 2010 г. по 2018 г. заболеваемость КАИК также имела неблагоприятную тенденцию, Темп ее прироста в этот период составлял 2,7%, хотя и был ниже, чем при других нозологических формах ГСИ (Рисунок 3.8).

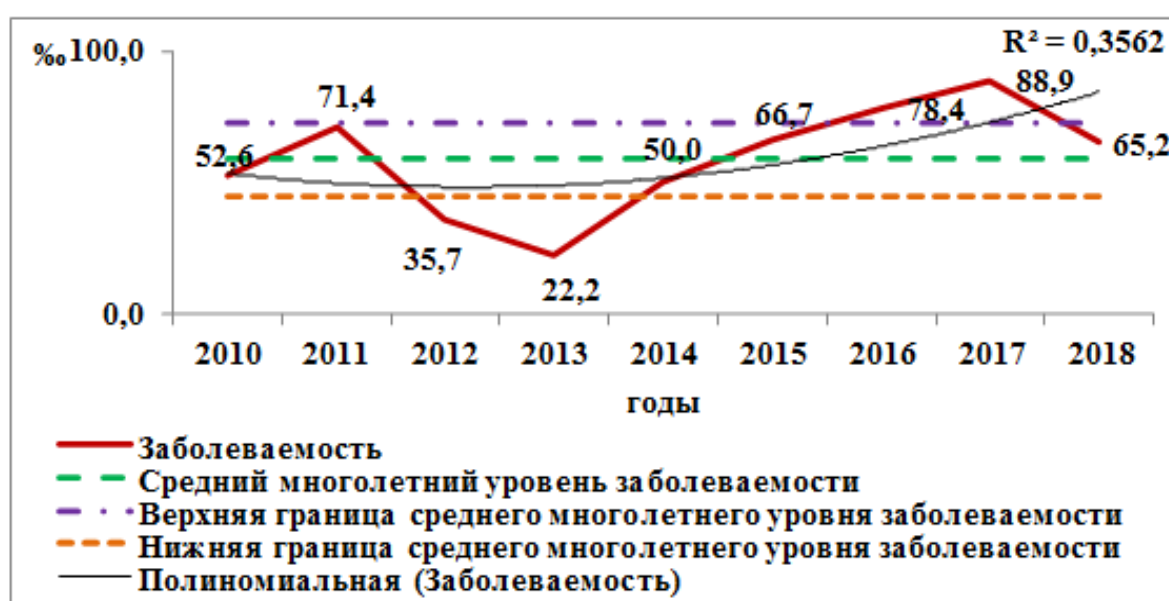


Рисунок 3.8 - Заболеваемость КАИК пациентов ОРИТ ожогового центра за 2010-2018 гг., на 1000 катетеро-дней, по данным РЭА

Дебют инфекции приходился на 17,5 (15,3; 20,8) сутки пребывания в отделении (Рисунок 3.3).

КАИМВП по материалам историй болезни пациентов выявлены всего у трех пациентов, в том числе два случая в 2011 г. и один в 2015 г. Их распространенность составляла 8,2 (95%ДИ 0,2-23,9) на 1000 катетеро-дней, а дебют инфекции приходился на 12 (10; 14) сутки пребывания в ОРИТ (Рисунок 3.3).

### 3.5. Факторы риска ГСИ у пациентов ОРИТ

Методами вариационной статистики были установлены факторы риска отдельных нозологических форм ГСИ. Были проанализированы две группы пациентов, с ГСИ и без ГСИ (Таблица 3.3).

Из не модифицируемых факторов риска ГСИ не было установлено зависимости между возрастом пациентов и развитием ГСИ (ОШ=0,9 (95%ДИ 0,6 – 1,3),  $p=0,598$ ), а также его гендерной принадлежностью - ОШ=0,9 (95%ДИ 0,6 – 1,4),  $p=0,718$ .

Шансы возникновения ГСИ зависели от ИТП. При ИТП более 30-ти баллов риск ГСИ был в 2,2 раза выше по сравнению с таковым при ИТП менее 30-ти баллов - ОШ=2,2 (95%ДИ 1,4 – 3,4),  $p<0,001$ . Также была установлена зависимость между вероятностью возникновения ГСИ и индексом полиорганной недостаточности (SOFA). При индексе SOFA более 5 баллов, ОШ=2,7 (95%ДИ 1,7 – 4,1),  $p<0,001$ . Обширные и глубокие ожоги также увеличивали шансы развития ГСИ. Так наличие глубоких ожогов увеличивало вероятность развития ГСИ в 1,6 раз, а глубокие ожоги более 10% поверхности тела - в 4,2 раза (Таблица 3.3).

Среди модифицируемых факторов риска было подтверждено влияние на шансы возникновения ГСИ времени пребывания в ОРИТ, наличие оперативных вмешательств, пребывание на ИВЛ и установки ЦВК и МК.

Пациенты, находившиеся на лечении в ОРИТ более 10 дней, имели шансы возникновения ГСИ в 2,6 раз выше (ОШ=2,6 (95%ДИ 1,8 – 3,7)),  $p<0,001$ , чем пациенты, госпитализированные менее чем на 10 суток. При оперативных вмешательствах, риски инфицирования увеличивались в 1,8 раза - ОШ=1,8 (95%ДИ 1,3 – 2,6),  $p <0,001$ . Также была установлена высокая вероятность возникновения ГСИ при проведении ИВЛ (ОШ=4,3 (95%ДИ 2,9 – 6,5),  $p <0,001$ ), при установленном центральном венозном катетере ОШ ГСИ составляли 6,1 (95%ДИ 4,2 – 8,9),  $p <0,001$ ), а мочевом катетере - ОШ=1,4 (95%ДИ 1,0 – 2,1),  $p=0,037$ (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Факторы риска возникновения ГСИ, n=556

№	Фактор риска	ГСИ, кол-во,	нет ГСИ, кол-во,	ОШ	ДИ		p
		n=336	n=220				
1	Возраст старше 60 лет	73	52	0,9	0,6	1,3	0,598
2	Женский пол	75	52	0,9	0,6	1,4	0,718
3	ИТП более 30 баллов	294	168	2,2	1,4	3,4	<0,001
4	Индекс SOFA более 5 баллов	102	31	2,7	1,7	4,1	<0,001
5	S ожогов более 40%	129	41	2,7	1,8	4,1	<0,001
6	Глубокие ожоги	237	129	1,6	1,2	2,4	0,004
7	Глубокие ожоги более 10%	165	41	4,2	2,8	6,3	<0,001
8	Проведение оперативного вмешательства	200	98	1,8	1,3	2,6	<0,001
9	ИВЛ более 1 суток	165	40	4,3	2,9	6,5	<0,001
10	ЦВК более 1 суток	245	67	6,1	4,2	8,9	<0,001
11	МК более 1 суток	219	124	1,4	1	2,1	0,037
12	Пребывание в РАО более 10 дней	226	97	2,6	1,8	3,7	<0,001

Таким образом, по данным РЭА можно было составить некий «портрет» пациента, госпитализированного в ОРИТ ожогового центра. По гендерной характеристике это был мужчина - 76,4% (95%ДИ 73,6-79,1) в возрасте 30-39 лет - 25,3% (95%ДИ 23,4-27,7), рабочий - 43,1% (95%ДИ 40,8-46,1).

Летальный исход был зарегистрирован у 18,2% (95%ДИ 16,9-20,5) пациентов.

По результатам РЭА, заболеваемость ГСИ составляла 604,3<sup>0</sup>/<sub>100</sub> (594-612), и более чем в 2,5 раза превышала заболеваемость по данным официальной регистрации - 234,7<sup>0</sup>/<sub>100</sub> (95%ДИ 187,4-240,5). Дебют ГСИ приходился в среднем на 10 (7; 15) сутки пребывания в ОРИТ. Использование при эпиддиагностике стандарта определения случая ИОР позволило установить ее истинную

распространенность. Так в структуре ГСИ ИОР составляла 48,8% (95%ДИ 37,5-53,7) и занимала лидирующие позиции ( $p < 0,001$ ). Показатель заболеваемости ИОР составлял 295,0<sup>0</sup>/<sub>00</sub> (95%ДИ 173,7-387,4). Дебют ИОР соответствовал 9 (7; 14) дню пребывания в ОРИТ. Доля ИНДП составляла 25,3% (95%ДИ 19,4-32,1). Среди ИНДП преобладали инфекции, связанные с ИВЛ 61,7% (95%ДИ 56,4-73,2). Показатель заболеваемости ИНДП составлял 152,9<sup>0</sup>/<sub>00</sub> (95%ДИ 136,8-184,50), их дебют приходился на 12 (8; 18) сутки пребывания в ОРИТ. КАИК, по данным РЭА, была выявлена у 5,7% (95%ДИ 3,5-6,9) пациентов. Заболеваемость КАИК с показателем 60,9 (95%ДИ 48,7-63,1) на 1000 катетеро-дней замыкала «большую четверку». Дебют КАИК приходился на 17,5 (15,3; 20,8) сутки пребывания в ОРИТ. КАИМВП установлена в единичных случаях, их дебют приходился на 12 (10; 14) сутки. Значимым итогом РЭА было установление распространенности сочетанных инфекций. В структуре ГСИ они занимали третье место, их доля составляла 19,3% (95%ДИ 17,4-20,4) при заболеваемости - 116,9<sup>0</sup>/<sub>00</sub> (95%ДИ 86,4-138,6).

## ГЛАВА 4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В СТРУКТУРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ИСМП В ОРИТ ОЖОГОВОГО ЦЕНТРА

### 4.1. Характеристики микрофлоры биотопов пациентов

Разработка и проведение эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении ИСМП невозможна вне системы эпидемиологического надзора, важнейшим разделом в информационной подсистеме которого является микробиологический мониторинг. Микробиологический мониторинг представляет собой комплекс мероприятий, обеспечивающих постоянное слежение за циркуляцией условно-патогенных бактерий среди пациентов и объектов больничной среды, изучение их биологических характеристик, а также устойчивости к антимикробным препаратам. В последние годы широкое распространение в медицинских организациях получили так называемые «госпитальные штаммы» микроорганизмов, устойчивые к большинству антимикробных препаратов: антибиотикам, дезинфицирующим средствам и антисептикам. Проблема антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии инфекций, вызываемых полирезистентными микроорганизмами, может быть решена только путем разработки и внедрения мер по сдерживанию формирования антибиотикорезистентности, что невозможно без изучения механизмов ее формирования и грамотной политики антибактериальной терапии в медицинской организации.

На протяжении семи лет наблюдения из биотопов пациентов были выделены 2 986 штаммов микроорганизмов, что составляло 81,4% от общего количества исследованных проб биоматериала. Более половины из них (59,8%) были выделены из раневого отделяемого, треть (32,0%) - из эндотрахеального



аспирата, 6,5% - из крови и 1,7% – из мочевыводящих путей (Рисунок 4.1). Такая структура положительных высевов сохранялась во все анализируемые годы.

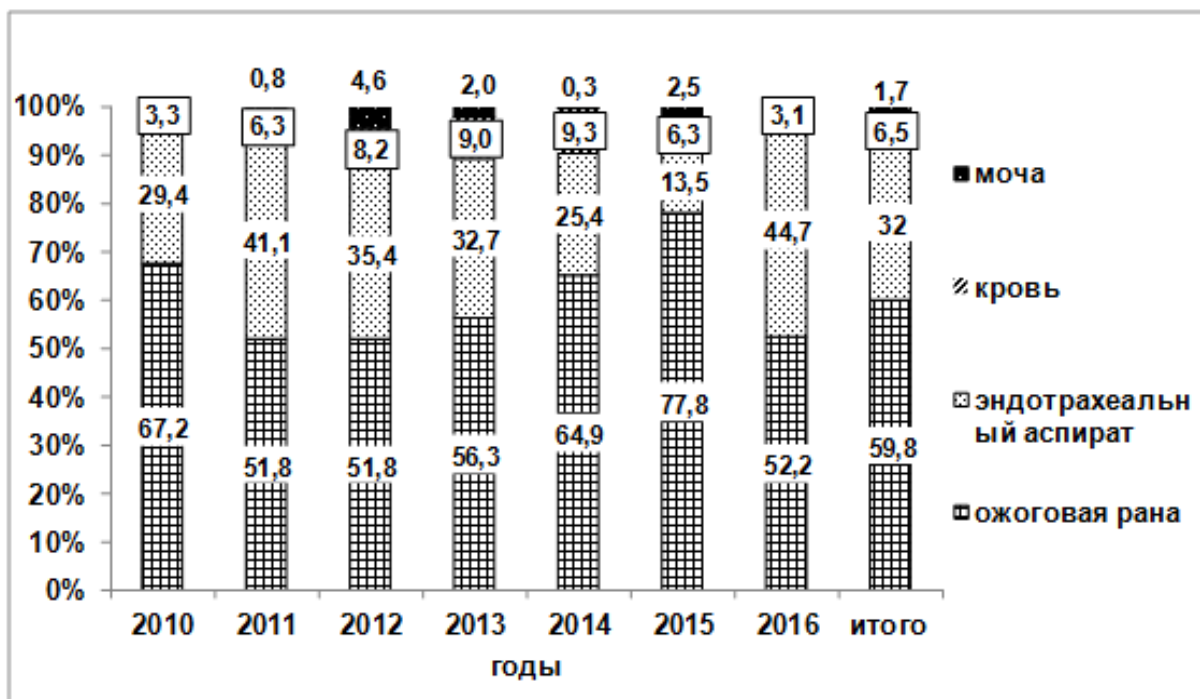


Рисунок 4.1 - Доля положительных высевов микроорганизмов из отдельных биотопов пациентов ОРИТ, 2010-2016 гг., %

Среди выделяемых микроорганизмов 84,0% приходилось на грамотрицательной бактерии, которые высевали как в монокультуре, так и в ассоциациях с другими микроорганизмами (74,6%). Всего за эти годы были сформированы 1 798 микробных ассоциации.

Было установлено, что в течение первой недели после госпитализации в ОРИТ из биоматериала пациентов высевали преимущественно грамположительные микроорганизмы при высокой доле *S.aureus*. Однако на второй неделе пребывания в ОРИТ выделяли преимущественно грамотрицательные микроорганизмы, а именно *P.aeruginosa*, *A.baumannii* и *K.pneumoniae*, которые активно циркулировали во внешней среде отделения.

Репертуар микроорганизмов из отдельных локусов был достаточно разнообразным. Особое место среди них занимали так называемые клинически-значимые микроорганизмы, являющиеся этиологическими агентами ГСИ, такие

как *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *E.faecalis*, *E.faecium* и *S.pyogenes*. Полученные данные о частоте положительных высевов и видовому составу клинически значимых микроорганизмов подтверждают исследования и других авторов [23]. Было установлено, что в их структуре около 40,0% составляла *P.aeruginosa*, 21,3% - *S. aureus*, а *A.baumannii* и *K.pneumoniae* высеивали примерно в равных долях, по 16,5 (Рисунок 4.2).

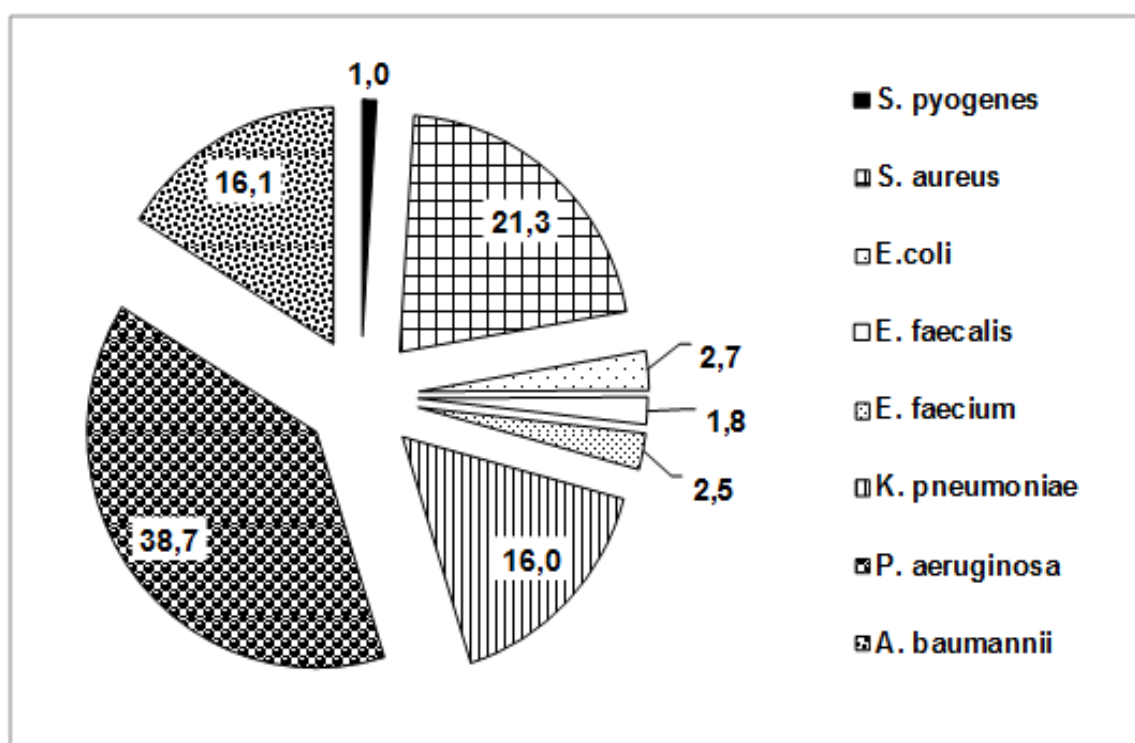


Рисунок 4.2 - Структура клинически значимых микроорганизмов, выделенных из локусов пациентов, %

Частота выделения отдельных микроорганизмов зависела от места получения биоматериала или биотопа. Так из ожоговой раны в 38,2% высеивали *P.aeruginosa*, в 23,4% - *S. aureus*, в 15,9% - *A.baumannii* и в 13,4% - *K.pneumoniae*. Частота выделения других микроорганизмов была незначительной и не превышала 9,1% (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Доля клинически значимых микроорганизмов, выделенных из патологических локусов пациентов ОРИТ, %.

Патологические локусы	Всего		из них															
			<i>S. pyogenes</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%
Рана	1049	60,6	14	1,3	245	23,4	28	2,7	23	2,2	30	2,9	141	13,4	401	38,2	167	15,9
Эндотрахеальный аспират	555	32,1	0	0	87	15,7	10	1,8	4	0,7	4	0,7	116	20,9	235	42,3	99	17,8
Кровь	106	6,1	3	2,8	35	33,0	5	4,7	1	0,9	6	5,7	14	13,2	29	27,4	13	12,3
Моча	20	1,2	0	0	1	5,0	3	15,0	4	20,0	3	15,0	5	25,0	4	20,0	0	0
Всего	1730	100,0	17	100,0	368	100,0	46	100,0	32	100,0	43	100,0	276	100,0	669	100,0	279	100,0

В структуре микроорганизмов, выделенных из эндотрахеального аспирата, значительная доля (42,3%) приходилась на *P.aeruginosa*, на второй позиции была *K.pneumoniae* - 20,9%, а доля *A.baumannii* и *S.aureus* составляла 17,8% и 15,7%, соответственно. В сумме эти четыре микроорганизма составляли 96,7%, тогда как в биоматериале из ожоговой раны - 90,9%, за счет более высокой доли *K.pneumoniae*. Структура микроорганизмов, выделенных из крови пациентов, несколько отличалась от других биотопов. Треть от выделенных культур (33,0%) приходилось на *S.aureus*, 27,4% - на *P.aeruginosa*, и примерно в равных долях, по 13,2%, высевали *K.pneumoniae* и *A.baumannii*. Таким образом, на долю четырех ведущих микроорганизмов приходилось 85,9%, другие УПМ высевали в виде единичных культур: *E.coli* - 4,7%, *E.faecium* - 5,7%. Из мочи, при незначительном количестве проб биоматериала 25,0% составляла *K.pneumoniae*, далее практически в равных долях по 20,0% выделяли *P.aeruginosa* и *E.faecalis* (Таблица 4.1).

Таким образом, по данным микробиологического мониторинга в структуре микроорганизмов, выделенных из патологических локусов пациентов в качестве доминантных были *P.aeruginosa* от 20,0% до 42,3% культур, *S.aureus* от 5,0% до 33,0%, *K.pneumoniae* от 13,2% до 25,0% и *A.baumannii* от 12,3% до 17,8%.

Представляло интерес проанализировать частоту выделения из биоматериала пациентов микроорганизмов с измененными биологическими характеристиками как проявление селекции возбудителей в больничной среде. В биоматериале ожоговой раны таких микроорганизмов было 18,9%, в крови - 19,9%, в моче - 16,7%, в то время как в эндотрахеальном аспирате только 9,8%. Каждая третья культура *K.pneumoniae* (31,2%) из ожоговой раны была продуцентом ESBL (Рисунок 4.3).

Из эндотрахеального аспирата и крови пациентов *K.pneumoniae* (ESBL) выделяли в равных долях - по 22,1%. Среди штаммов *S.aureus* из ожоговой раны MRSA составляли 26,4%, из крови - 22,2% и эндотрахеального аспирата - 17,1%. Среди *P.aeruginosa* из крови пациентов, штаммов продуцентов металло-β-

лактомаз было 9,4%, из эндотрахеального аспириата - 8,2%, и из ожоговой раны - 1,0% (Рисунок 4.3).

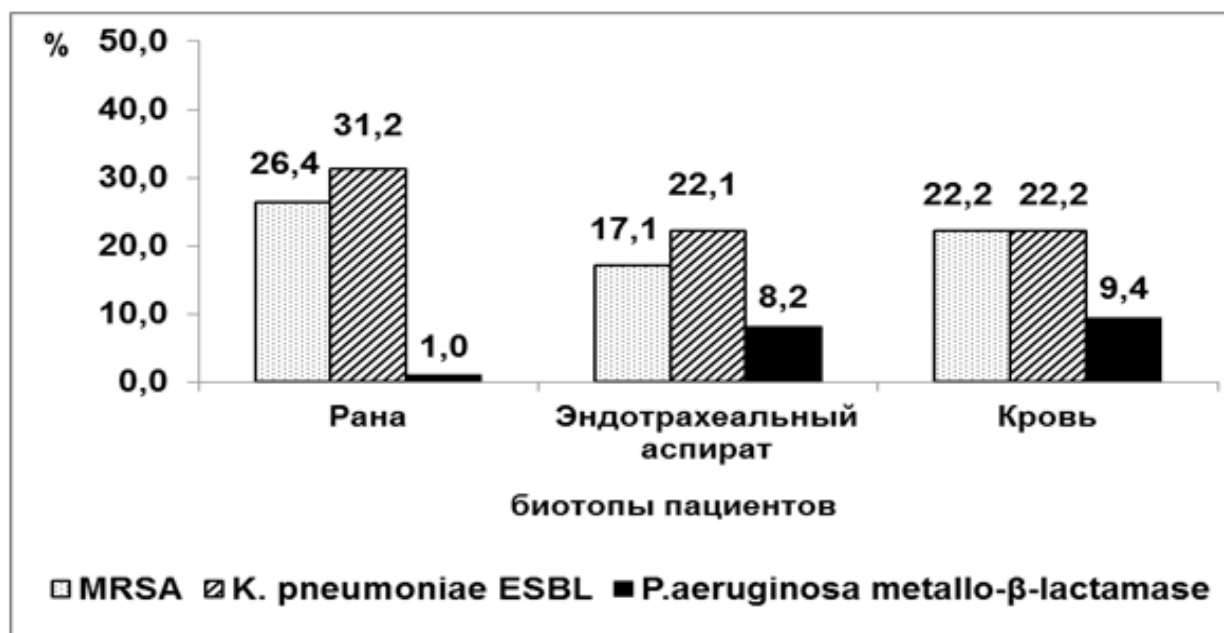


Рисунок 4.3 - Доля микроорганизмов с измененными биологическими характеристиками, выделенных из патологических локусов пациентов, %

Уникальной особенностью ожоговой раны было то, что её пейзаж на 79,7% был представлен ассоциациями микроорганизмов. Чаще ассоциации формировали *P.aeruginosa* (28,4%), *S.aureus* (23,9%), *A.baumannii* (16,4%), *K.pneumoniae* (13,4%), и значительно реже - *E.coli* и *E.faecium* - по 6,0%, *S.pyogenes* - 4,5%, и *E.faecalis* - 1,5%. В структуре микробных ассоциаций в ожоговой ране чаще других было сочетание *P.aeruginosa* с *S.aureus* (26,4%), *A.baumannii* (22,1%) и *K.pneumoniae* (16,0%). Достаточно редко одновременно выделяли *A.baumannii* и *S.aureus* (8,0%), *E.faecium* и *P.aeruginosa* (6,1%), *A.baumannii* и *K.pneumoniae* (5,5%), *K.pneumoniae* и *S.aureus* (4,3%). Разнообразие микробного пейзажа ожоговой раны было обусловлено открытым способом её ведения, постоянным взаимодействием с больничной средой и, как следствие, колонизацией микрофлорой, циркулирующей в отделении.

Пейзаж эндотрахеального аспирата в 79,7% также был представлен ассоциациями микроорганизмов, в структуре которых преобладали *P.aeruginosa* (29,6%), *K.pneumoniae* (25,9%), *S.aureus* (14,8%), *A.baumannii* (11,1%). Реже ассоциации формировали *E.coli* и *E.aerogenes* - соответственно по 7,4%, и *E.cloacae* – 3,7%. В микробных ассоциациях в каждом четвертом случае (24,6%) высеивали *P.aeruginosa* и *S.aureus*, в 21,5% - *A.baumannii* и *P.aeruginosa*, и в 18,5% - *K.pneumoniae* и *P.aeruginosa*. Относительно редко в ассоциациях выделяли *A.baumannii* с *K.pneumoniae* - 10,8% (Рисунок 4.4).

Из крови пациентов микроорганизмы высеивали преимущественно в монокультуре и только в 29,7% проб в ассоциациях, более половины которых (55,6%) было в виде сочетания *A.baumannii* и *S.aureus*, 33,3% - *S.aureus* и *P.aeruginosa* и 11,1% - *A.baumannii* и *K.pneumoniae*.

Микробный пейзаж мочи в 38,1% проб был представлен монокультурой. Из ассоциации чаще других были *P.aeruginosa* с *E. faecium* и *E.coli* с *E.faecalis* (Рисунок 4.4).

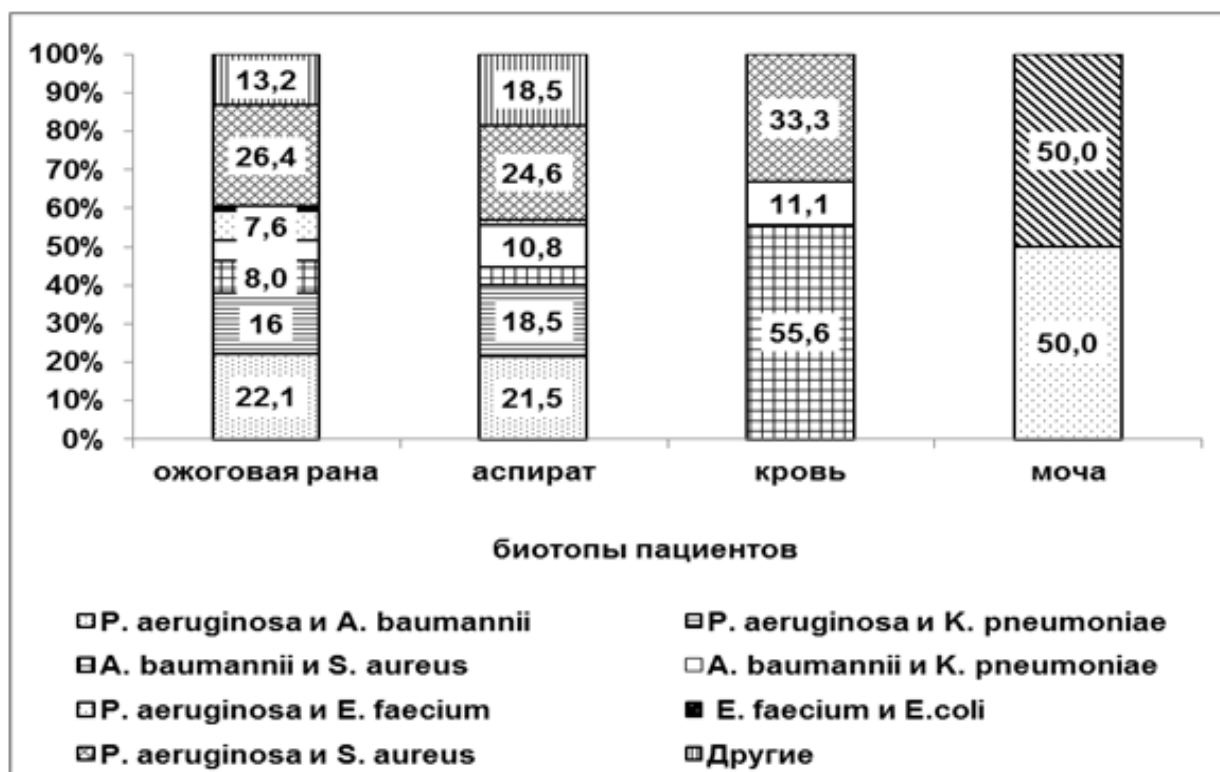


Рисунок 4.4 - Микробные ассоциации в патологических локусах пациентов ОРИТ,

%



Анализ структуры микроорганизмов, вызывающих ГСИ в определенных локусах (Рисунок 4.5), показал, что ИОР в 34,4% ассоциирована с *P.aeruginosa*, в 26,3% с *S.aureus*, в 23,8% с *A.baumannii*. в 10,0% с *K.pneumoniae* и в единичных случаях – с *E.faecium* (4,4%), *S.epidermidis* и *E.coli* - по 0,6% (Рисунок 4.5).

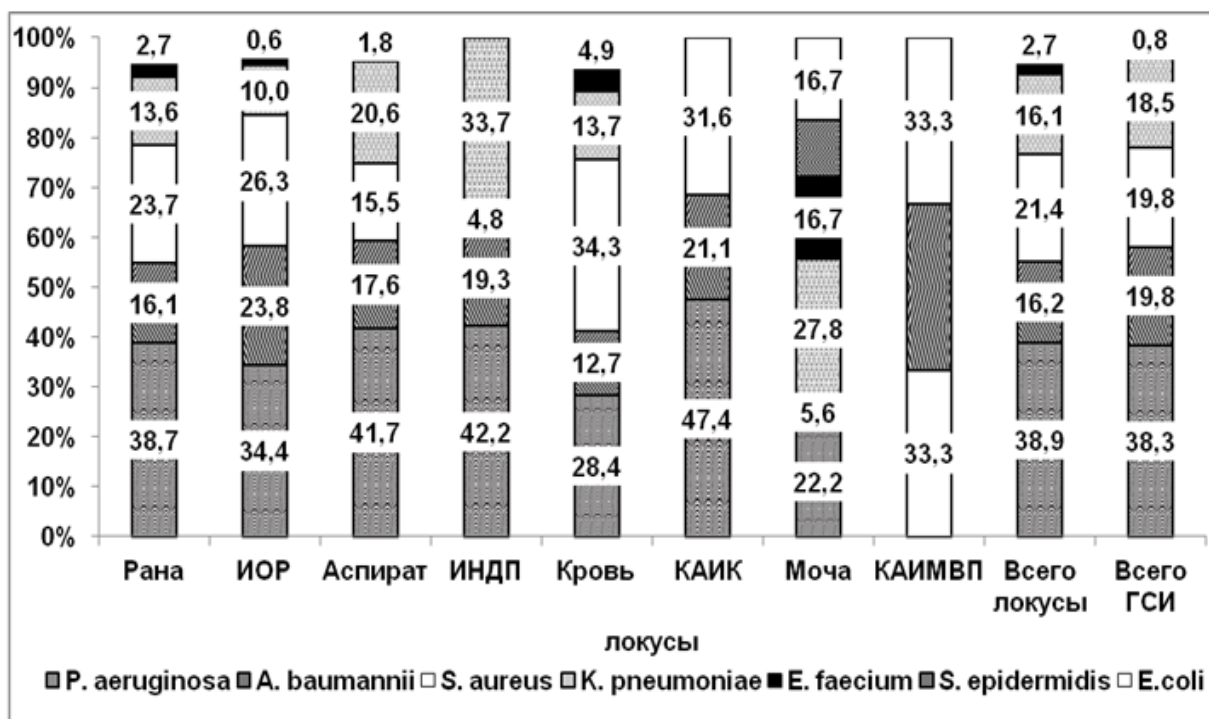


Рисунок 4.5 - Структура микроорганизмов, выделенных из отдельных локусов пациентов и этиологических агентов ГСИ, %

В этиологии ИНДП также преобладала *P.aeruginosa*, ее доля составляла 42,2%. На вторых позициях находились *K.pneumoniae* – 33,7% и *A.baumannii* – 19,3%. У 4,8% пациентов ИНДП были ассоциированы с *S. aureus*. Практически половина КАИК была обусловлена *P.aeruginosa* (47,4%), в 31,6% это был *S.aureus*, в 21,1% - *A.baumannii*. Этиологическими агентами КАИМВП были *S.aureus*, *S.epidermidis* и *E.coli* (Рисунок 4.5).

Таким образом, анализ микрофлоры, выделяемой из патологических локусов пациентов с ожоговой травмой, позволил констатировать приоритет выделения в качестве ведущих четырех микроорганизмов таких, как *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *K.pneumoniae* и *A.baumannii* с высокой долей среди них патогенов с

особыми биологическими характеристиками и способностью к формированию микробных ассоциаций в 76,8%. Видовой состав микроорганизмов, их структура и ассоциативность зависели от биоматериала, из которого они были выделены. При сравнительном анализе характера микрофлоры из биоматериала пациентов и структуры микроорганизмов, вызывающих ГСИ, было установлено, что не каждый выделяемый микроорганизм был способным стать этиологически значимым.

#### **4.2. Резистентность к антибиотикам микроорганизмов, выделенных из патологических локусов пациентов**

Изучение резистентных к антимикробным препаратам микроорганизмов определяет возможность маневра при назначении эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии для профилактики и лечения ГСИ.

В процессе исследования был проведен анализ резистентности четырех микроорганизмов, выделенных от пациентов к семи наиболее часто назначаемым группам антибиотиков.

Штаммы *P. aeruginosa*, выделенные от пациентов с тяжелой ожоговой травмой, по общепринятым критериям были отнесены к категории экстремально резистентных (XDR – extensively drug resistance), так как были устойчивы, по меньшей мере, к одному антибактериальному препарату из нескольких групп. Так 67,6% (95%ДИ 42,0–75,2) штаммов *P. aeruginosa* были устойчивы к антибиотикам из группы пенициллинов, а именно, к тикарциллину клавуланату, 43,1% (95%ДИ 37,0–46,5) к пиперациллину тазобактаму, цефалоспорином разных поколений, в том числе 86,5% (95%ДИ 73,9–98,1) к цефоперазону, 60,2% (95%ДИ 53,6–66,5) к цефтазидиму и 59,5% (95%ДИ 48,2–66,5) к цефепиму. Также имела место значительная доля устойчивых штаммов к аминогликозидам II и III поколения, а именно: к гентамицину (70,7% 95%ДИ 66,7–86,5), нетилмицину 49,4% (95%ДИ



38,5–56,2), к тобрамицину 63,7% (95%ДИ 39,0–79,8), к амикацину 60,3% (95%ДИ [54,7 – 65,6]). Половина штаммов *P. aeruginosa* 50,5% (95%ДИ 39,5–67,6) были резистентны к монобактамам (азтреонаму), 68,3% (95%ДИ 62,8 – 73,4) к фторхинолонам (ципрофлоксацину), 62,9% (95%ДИ 55,9 – 69,6) к имипенему и 68,2% (95%ДИ 57,8–73,1) к меропенему.

Штаммы *A.baumannii* также могли быть отнесены к категории XDR, так как были резистентны к нескольким антибиотикам из большинства групп, применяемых для лечения пациентов. Так 78,4% (95%ДИ 61,8–90,2) из них были резистентны к бета-лактамам антибиотикам, таким как пиперациллину/тазобактаму, 93,3% (95%ДИ 81,2 –108,8) к цефоперазону, 85,2% (95%ДИ 77,1 – 91,3) к цефтазидиму, 77,6% (95%ДИ 60,6 –82,2) к цефепиму и 75,5% (95%ДИ 68,0 – 81,9) к фторхинолонам II поколения - ципрофлоксацину. Изолированные из очагов гнойной инфекции штаммы *A.baumannii* были также резистентны к представителям таких групп антибиотиков, как карбапенемы и аминогликозиды, в том числе 72,1% (95%ДИ 59,9 – 82,3) к имипенему, 48,4% (95%ДИ 33,4 –54,1) к меропенему, 57,7% (95%ДИ 49,7–65,4) к амикацину, 58,8% (95%ДИ 41,9–67,9) к гентамицину, 34,2% (95%ДИ 21,8–40,2) к нетилмицину и 37,7% (95%ДИ 25,18–44,2) к тобрамицину, что создавало определенные затруднения при назначении антибактериальной терапии.

Штаммы *S.aureus* также относились к категории XDR, так как 65,4% (95%ДИ 44,3–82,8) из них были устойчивы к цефалоспорино III поколения - цефазолину, 27,7% (95%ДИ 19,6–36,9) к оксациллину, 29,8% (95%ДИ 18,8–40,7) линкозамиду - клиндамицину и 61,6% (95%ДИ 55,5–70,9) к даптомицину. При этом все культуры *S.aureus* сохраняли чувствительность к ванкомицину, 96,9% (95%ДИ 88,3–100,7) к линезолиду и 88,3% (95%ДИ 74,8–96,2) к моксифлоксацину.

Практически все штаммы *K.pneumoniae* (98,4% (95%ДИ 91,6–99,96)) были резистентны к ампициллину, 51,5% (95%ДИ 42,8–60,3) к пиперациллину/тазобактаму и 61,9% (95%ДИ 56,1–77,3) к тикарциллину/клавуланату. Значительная доля штаммов *K.pneumoniae* проявляла устойчивость к нескольким

антибиотикам из группы цефалоспоринов, а именно 85,4% (95%ДИ(71,8–95,8), к цефтазидиму, 86,1% (95%ДИ 72,5–93,9) к цефепиму, 84,7% (95%ДИ 69,4–95,2) к цефотаксиму, 74,4% (95%ДИ 61,8–90,2) к цефоперазону-сульбактаму и 69,7% (95%ДИ 51,3–84,4) к цефтриаксону. До 80,5% (95%ДИ 79,1–94,3) штаммов *K.pneumoniae* были резистентны к аминогликозидам, таким как гентамицин, 56,5% (95%ДИ 49,5–60,8) к нетилмицину, 73,8% (95%ДИ 66,8–95,6) к тобрамицину и 37,6% (95%ДИ 29,4 – 46,4) к амикацину. Доля штаммов, резистентных к карбапенемам была несколько меньшей и составляла к имипенему 26,1% (95%ДИ 17,5 – 36,3), и к меропенему 28,3% (95%ДИ 15,8–30,2). Как следует из полученных данных, штаммы *K.pneumoniae* также можно было отнести к XDR.

После удаления из базы повторно-высеваемых штаммов и микроорганизмов, концентрация которых в биологическом материале пациентов была менее  $10^5$  был проведен анализ формирования резистентности к антибиотикам четырех этиологически значимых микроорганизмов: *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.aureus* и *K.pneumoniae*. Исследование проведено в период с 2010 г. по 2016 г. по основным группам антибиотиков, применяемым для лечения пациентов ОРИТ.

Так у штаммов *P.aeruginosa* и *A.baumannii* диско-диффузионным методом исследовали резистентность к фторхинолонам II поколения (ципрофлоксацин), аминогликозидам III поколения (амикацин), цефалоспорином III поколения (цефтазидим), ингибиторозащищенному пенициллину (пиперациллин/тазобактам), карбапенему (имипенем).

У штаммов *S.aureus* определили резистентность к цефалоспорином II поколения (цефазолин) и пенициллинам полусинтетического происхождения (оксациллин).

У штаммов *K. pneumoniae* определяли резистентность к аминогликозиду III поколения (амикацин), цефалоспориному III поколения (цефтриаксон), пенициллину полусинтетического происхождения (ампициллин), карбапенему (имипенем).

При анализе резистентности клинически значимых микроорганизмов к антибиотикам было установлено, что из штаммов *P.aeruginosa* наибольшая доля 68,3% (95%ДИ 62,8 – 73,4) были резистентны к фторхинолонам II поколения и наименьшая к ингибиторозащищенным пенициллинам - 43,1% (95%ДИ 37,0 – 46,5) (Таблица 4.2). В динамике за 7 лет имело место статистически значимое снижение доли штаммов резистентных к фторхинолонам II поколения. Так если в 2010 г. 89,5% (95%ДИ 66,9 – 98,7) штаммов были резистентны к данному антибиотику, то в 2015 г. таких было 47,6% (95%ДИ 32,0 – 63,6),  $p=0,001$ , хотя в 2016 г. доля резистентных штаммов вновь увеличилась до 76,3% (95%ДИ 59,8 – 88,6) или в 1,6 раза,  $p=0,01$ .

Таблица 4.2 – Доля микроорганизмов, резистентных к основным группам антибиотиков, с 2010 по 2016 гг., %

№	Группа антибиотиков	Резистентные микроорганизмы			
		<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>
1.	Пенициллин полусинтетического происхождения	-	-	27,7% (95%ДИ 19,6-36,9)	98,4% (95%ДИ 91,6-99,96)
2.	Ингибиторозащищенный пенициллин	43,1% (95%ДИ 37,0-46,5)	78,4% (95%ДИ 61,8-90,2)	-	-
3.	Цефалоспорины II поколения	-	-	65,4% (95%ДИ 44,3-82,8)	-
4.	Цефалоспорины III поколения	60,2% (95%ДИ 53,6-66,5)	85,2% (95%ДИ 77,1-91,3)	-	69,7% (95%ДИ 51,3-84,4)
5.	Фторхинолон II поколения	68,3% (95%ДИ 62,8-73,4)	75,5% (95%ДИ 68,0-81,9)	-	-
6.	Аминогликозиды III поколения	60,3% (95%ДИ 54,7-65,6)	57,7% (95%ДИ 49,7-65,4)	-	37,6% (95%ДИ 29,4-46,4)
7.	Карбапенем	62,9% (95%ДИ 55,9-69,6)	72,1% (95%ДИ 59,9-82,3)	-	26,1% (95%ДИ 17,5-36,3)

Аналогичные изменения мы наблюдали в отношении штаммов *P.aeruginosa*, резистентных к аминогликозидам III поколения. Наибольшая доля таких штаммов

была в 2010 г. - 75,0% (95%ДИ 47,6 – 92,7) и наименьшая – в 2015 г. - 38,1% (95%ДИ 23,6 – 54,4),  $p=0,008$ . В 2016 г. количество штаммов резистентных к аминогликозидам III поколения вновь увеличилось до 57,5% (95%ДИ 42,2 – 71,7) или в 1,5 раза,  $p=0,1$ .

К цефалоспорином III поколения наибольшее количество резистентных штаммов было выявлено в 2010 г. - 82,4% (95%ДИ 56,6 – 96,2) и наименьшее – в 2013г. - 47,8% (95%ДИ 32,9 – 63,1), при  $p=0,03$ . В 2016 г. количество штаммов *P.aeruginosa*, резистентных к цефалоспорином III поколения, вновь увеличилось до 74,4% (95%ДИ 58,8 – 86,5),  $p=0,02$ . Доля штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к ингибиторозащищенным пенициллинам, в динамике выросла в 2,5 раза. Так если в 2010 г. она составляла 21,4% (95%ДИ 4,66 – 50,8), то в 2016г. таких уже было более половины - 54,1% (95%ДИ 36,9 – 70,5),  $p=0,05$ . Частота выделения изолятов *P.aeruginosa*, резистентных к карбапенему, не имела таких колебаний, как и к ингибиторозащищенным пенициллинам и находилась примерно на одном уровне. Наибольшее их количество было зарегистрировано в 2010 г. – 75,0% (95%ДИ 42,8 – 94,5), наименьшее в 2015 г. – 44,4% (95%ДИ 29,6 – 60,0),  $p=0,04$ .

У *A.baumannii* наибольшее количество штаммов были резистентны к цефалоспорином III поколения - 85,2% (95%ДИ 77,1–91,3), и наименьшее - к аминогликозидам III поколения - 57,7% (95%ДИ 49,7–65,4), хотя в течение 7 лет количество резистентных изолятов было примерно одинаковым. Так если в 2013 г. их было 70,4% (95%ДИ 49,8–86,3), то в 2016 г. – 50,0% (95%ДИ 30,7–69,4),  $p=0,1$ . В динамике наиболее значительные колебания в количестве резистентных штаммов имели место к фторхинолонам II поколения, цефалоспорином III поколения, ингибиторозащищенным пенициллинам и карбапенемам. К фторхинолонам II поколения наименьшее количество резистентных штаммов было в 2011 г. - 63,4% (95%ДИ 40,7–82,8), тогда как в 2016 г. их количество увеличилось в 1,5 раза и составило - 96,3% (95%ДИ 81,0–99,9),  $p=0,006$ . К ингибиторозащищенным пенициллинам наименьшее количество резистентных штаммов было в 2011 г., когда их доля составляла 75,0% (95%ДИ 19,4–99,4). В 2016 г. уже все выделенные штаммы были резистентны к антибиотикам данной

группы,  $p=1,0$ . Количество штаммов *A. baumannii* резистентных к карбапенему в 2011 г. составляло 33,3% (95%ДИ 4,3–77,7), однако в 2016 г. их количество увеличилось в 2,4 раза и составило 80,0% (95%ДИ 59,3–93,2),  $p=1,0$ .

При анализе частоты выделения штаммов *S.aureus* резистентных к антибиотикам было установлено, что наибольшее их количество проявляли устойчивость к цефалоспорином II поколения - 65,4% (95%ДИ 44,3–82,8) и наименьшее - к полусинтетическим пенициллинам - 27,7% (95%ДИ 19,6–36,9),  $p=0,000,5$ . В динамике наименьшее количество штаммов резистентных к цефалоспорином II поколения было в 2010 г. (50,0% (95%ДИ 1,3–98,7)), тогда как в 2011 г. и 2013 г. все исследуемые штаммы были устойчивы к антибиотикам из этой группы. Аналогичная ситуация имела место в части увеличения доли штаммов, резистентных к полусинтетическим пенициллинам. Наименьшее их количество было в 2015г. - 8,0% (95%ДИ 0,98–26,03), в 2013 г. уже более половины штаммов (52,6% (95%ДИ 28,9–75,6)) были резистентными к этой группе антибиотиков,  $p=0,0001$ .

У *K.pneumoniae* наибольшее количество резистентных штаммов было к ампициллину - 98,4% (95%ДИ 91,6 – 99,96), а наименьшее к карбапенему - 26,1% (95%ДИ 17,5–36,3),  $p=0,0001$ . На протяжении семи лет наблюдения все выделяемые из биоматериала штаммы *K.pneumoniae* были устойчивы к полусинтетическим пенициллинам, и только в 2011г. их доля незначительно уменьшилась - 85,7% (95%ДИ 42,1–99,6),  $p>0,005$ . К аминогликозидам III поколения наименьшее количество устойчивых штаммов *K.pneumoniae* было в 2014г. - 7,7% (95%ДИ 0,2–36,0) и наибольшее в 2011 г. - 65,0% (95%ДИ 40,8–84,6),  $p=0,001$ . Частота выделения штаммов резистентных к цефалоспорином III поколения была подвержена значительным колебаниям. В 2010, 2012 и 2013 гг. все выделенные штаммы были чувствительны к цефалоспорином. В 2014 г. таких штаммов была только половина - 50,0% (95%ДИ 1,3–98,7), тогда как в 2016 г. уже 86,7% (95%ДИ 59,5–98,3). Штаммы *K.pneumoniae*, устойчивые к карбапенемам, высеивали из биотопов пациентов начиная с 2015г., изначально в количестве 33,3%

(95%ДИ 14, -57,0), однако к 2016г. их доля увеличилась до 56,7% (95%ДИ 37,4–74,5),  $p=0,1$ .

Таким образом, изучение антибиотикорезистентности четырех наиболее клинически значимых представителей микробиоты локусов пациентов с тяжелой ожоговой раной, таких как *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.aureus* и *K.pneumoniae*, позволило считать их экстремально резистентными (XDR) к антибиотикам микроорганизмами, что создавало определенные затруднения при назначении эмпирической терапии и требовало постоянного мониторингования ситуации.

### **4.3. Характеристики микрофлоры, выделенной с объектов больничной среды, рабочей одежды и кожи рук медицинского персонала**

При проведении санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды (ООС) ОРИТ были выделены 472 штамма микроорганизмов, что составило 76,3% от отобранных проб. Обращало на себя внимание то, что в период с 2010 г. по 2012 г. количество положительных высевов с ООС увеличилось. Так если в 2010 г. их доля составляла 44,8%, то в 2011 г. таких было 71,8%, а в 2012 г. - 86,3%. Однако в 2013г. произошло снижение количества положительных высевов в смывах с ООС до 73,1%. Такое снижение количества положительных высевов мы связывали с проведением в 2013 г. комплекса мероприятий по обеспечению безопасности внешней среды (аэрозольная дезинфекция воздуха и ООС отделения и применение моющих средств с пробиотической активностью). В смывах с ООС грамположительные микроорганизмы выделяли чаще (62,3%), чем грамотрицательные, тогда как в этиологии ГСИ в ОРИТ преобладала грамотрицательная флора, за исключением КАИК.

В структуре микроорганизмов, выделенных с ООС, доминировали *Staphylococcus spp.* (35,4%) среди которых практически половина приходилась на

*S.epidermidis* (49,7%), 27,3% на *S.haemolyticus*, и 20,6% на *S.aureus*. Обращало на себя внимание и то, что в 2010 г. доля *Staphylococcus spp.* составляла 57,7%, в 2012 г. она снижалась до 17,6%, а в 2013 г. вновь увеличилась до 62,4%. Второе место в структуре микрофлоры ООС занимали бактерии рода *Bacillus* (22,5%), что было обусловлено применением в этот период моющих средств с пробиотическим эффектом, так как в этот период в структуре положительных находок с ООС преобладали именно *Bacillus spp.*, составляя 33,1%. Клинически значимых микроорганизмов, таких как *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *E.faecium*, и *P.aeruginosa*, в структуре положительных высевов были единицы.

Микроорганизмы с измененными биологическими характеристиками высевали в 16,3%, практически с той же частотой, как из локусов пациентов. Из них более чем половина приходилась на стафилококки устойчивые в метициллину (*MSSH* – 32,5%, *MRSA* – 15,6% и *MRSE* - 10,4%). Каждая четвертая культура микроорганизмов с измененными биологическими характеристиками (24,7%) была продуцентом *ESBL*. С ООС так же, как и из биотопов пациентов, микроорганизмы высевали как в монокультуре (91,5%), так и в ассоциациях с другими микроорганизмами - 8,5%. В 2010 г. доля микробных ассоциаций составляла 50,0%, в 2011 г. их количество резко уменьшилось до 1,2%, в 2012 г. и в 2013 г. микроорганизмы высевали только в монокультуре.

При обследовании спецодежды персонала была установлена высокая степень ее контаминации микроорганизмами, циркулировавшими в ОРИТ. Всего со спецодежды были выделены 83 штамма микроорганизмов, что составило 98,8% от общего количества смывов. Доля находок грамположительных микроорганизмов составляла 62,7%. В их структуре в отличие от смывов с ООС практически в равных долях 21,4% и 20,2%, высевали *A.baumannii* и *S. aureus*. Достаточно частыми в смывах были *K. pneumoniae* (14,3%), *E. faecalis* (9,5%) , а так же *E. faecium* и *S.epidermidis*, по 7,1%. Реже с рабочей одежды персонала высевали *P. aeruginosa* и *S.haemolyticus* (по 2,1%). Любопытно было отследить особенности выделения микроорганизмов по годам. Такой анализ показал, что в

2010 г. в равных долях по 28,6% высевали *A.baumannii* и *K. pneumoniae*, а так же *S. aureus* - 42,9%. В последующие годы произошла смена ведущих возбудителей.

Микроорганизмы с измененными биологическими характеристиками высевали с частотой 7,2%. Этими микроорганизмами были *K.pneumoniae (ESBL)* - 83,3% и *S.haemolyticus (MRSH)* – 16,7%, выделенные в смывах со спецодежды сотрудников в 2011 г. В последующие годы микрофлору с измененными биологическими характеристиками с рабочей одежды персонала не выделяли. Наиболее контаминирована был спецодежда врачей (48,2%) и менее - спец.одежда среднего (28,9%) и младшего (22,9%) медицинского персонала. Наибольшее количество положительных находок было с поверхности карманов (60,2%) и подола халатов (26,5%).

С кожи рук персонала ОРИТ были выделены 42 штамма микроорганизмов. Доля положительных находок составила 66,7%, при этом грамположительные микроорганизмы выделяли чаще (75,5%), чем грамотрицательные.

В структуре микрофлоры кожи рук сотрудников преобладали коагулазонегативные стафилококки (*CoNS*) - 42,9%, представители нормофлоры кожи рук. Из других микроорганизмов достаточно часто высевали *K.pneumoniae* – 17,9%. *E.faecium* и *S.aureus* - по 7,14%, и в виде единичных культур - *A.baumannii*, *P.aeruginosa* и *E.cloacae*. Все микроорганизмы высевали преимущественно в монокультуре (89,3%). Характер микрофлоры по годам различался. Так в 2011 г. в смывах преобладали клинически значимые микроорганизмы, такие как *K.pneumoniae* (50,0%), тогда как в 2013 г. их доля существенно уменьшилась, и лидирующие позиции стали занимать *CoNS* - 62,5%. 3 микроорганизма с измененными биологическими характеристиками были выделены в 2013 г. (*E.cloacae (ESBL)* – 1 и *MRSE* – 2).

Из 2 986 штаммов микроорганизмов только 391 были признаны этиологическими агентами ГСИ. В 37,6% это была *P.aeruginosa*, примерно в равных долях по 19,4% *A.baumannii* и *S.aureus*, доля *K.pneumoniae* составляла 18,2%, и только единичные ГСИ были обусловлены *E.cloacae* (1), *E.coli* (3), *E.faecium* (9), *S.pyogenes* (4), *P.mirabilis* (1), *S.epidermidis* (2) и *S.marcescens* (1).



Таким образом, при сравнительном анализе характера микрофлоры из биоматериала пациентов и структуры микроорганизмов, вызывающих ГСИ, было установлено, что не каждый выделяемый микроорганизм был способным стать этиологически значимым.

Проанализировав антибиотикорезистентность 8 наиболее клинически значимых представителей микробиоты локусов пациентов с тяжелой ожоговой травмой, только 4 из них (*P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.aureus* и *K.pneumoniae*) были определены как экстремально резистентные (XDR).

В структуре микроорганизмов, выделенных с объектов больничной среды, преобладали бактерии рода *Staphylococcus* (35,4%), среди которых практически половина приходилась на *S.epidermidis* (49,7%), 27,3% - на *S.haemolyticus*, и 20,6% - на *S. aureus*. Микроорганизмы с измененными биологическими характеристиками высевали в 16,3%. Среди них более половины были стафилококки, устойчивые в метициллину. Микроорганизмы, продуценты β-лактамаз расширенного спектра действия составляли почти четвертую часть. Из них на *K. pneumoniae* приходилось 24,7%, *E.coli* - 11,7%, и *E.cloacae* – 5,2%. С ООС, так же, как и из биотопов пациентов, микроорганизмы высевали преимущественно в монокультуре (91,5%), и только 8,5% в ассоциации с другими микроорганизмами. Микробный пейзаж спецодежды медицинского персонала был более разнообразным по сравнению с таковым на ООС и преимущественно соответствовал возбудителям, выделяемым из отдельных биотопов пациентов – очагов ГСИ.

В структуре микроорганизмов, выделенных с кожи рук медицинского персонала, преобладали коагулазонегативные стафилококки (*CoNS*), являющиеся нормофлорой кожи рук и менее патогенные, чем коагулазопозитивные – 42,9%, достаточно часто в смывах с кожи рук высевали *K.pneumoniae* – 17,9% и реже 7,1% *E.faecium* и *S.aureus*.

Выполненные исследования подтверждают результаты, полученные другими авторами в части значимости в распространении возбудителей ГСИ ООС в качестве неодушевленных источников инфекции, а также рук и одежды

медицинского персонала. В отличие от ранее проведенных исследований можно констатировать, что не каждый выделенный из биоматериала микроорганизм может быть признан этиологически значимым.

## ГЛАВА 5. ТЕХНОЛОГИИ КОНТРОЛЯ ИСМП В ОРИТ ОЖОГОВОГО ЦЕНТРА

Полученные в предыдущих главах данные о высокой степени контаминации объектов больничной среды клинически значимыми микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, в том числе НГОБ - продуцентами  $\beta$ -лактамаз, метало- $\beta$ -лактамаз и метициллинрезистентными стафилококками, а также данные о значимой роли *P. aeruginosa* в этиологии ИСМП позволили определить направления эпидемиологического контроля ИСМП в ОРИТ.

В процессе исследования была проведена оценка эффективности технологий, направленных на пути передачи госпитальных инфекций, апробированы аэрозолирование помещений, путем мелкодисперсного распыливания дезинфицирующих средств на основе пероксида водорода с помощью аппаратуры, создающей мелкодисперсный аэрозоль; клининг больничной среды, с применением моющих средств с пробиотическим эффектом. Еще одной технологией контроля ИСМП, направленной на защиту пациентов, была иммунизация против синегнойной инфекции вакциной «Псевдовак».

### 5.1. Аэрозольная дезинфекция воздуха и объектов больничной среды помещения

С целью оценки эффективности данной технологии были проанализированы количество положительных высевов микроорганизмов с ООС, в том числе микроорганизмов с измененными биологическими характеристиками, и структура микробного пейзажа до и после обработки. Воздух помещений и объекты среды

ОРИТ обеззараживали с помощью аппарата, создающего мелкодисперсный аэрозоль с диаметром частиц от 1 до 3 микрон.

До обработки помещений ОРИТ доля положительных находок в смывах с объектов больничной среды составляла 54,8%, после аэрозолирования она снизилась более чем в 2 раза и составила 22,5%,  $p < 0,001$  (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 - Частота высева микроорганизмов с эпидзначимых объектов в ОРИТ до и после аэрозолирования, %.

Всего исследовано проб	в том числе						P
	до обработки			после обработки			
	Всего	из них с высевом		Всего	из них с высевом		
		абс. пок- ль	%		абс. пок- ль	%	
124	62	34	54,8	62	14	22,6	<0,001

Пейзаж микрофлоры с объектов внешней среды был довольно разнообразным. До аэрозолирования половину положительных находок составляли стафилококки, в том числе 23,5% *S.aureus* и 29,4% *S.epidermidis*. В равных долях по 8,8% высевали *P.aeruginosa* и *A.baumannii* и 11,8% приходилось на *K.pneumoniae* (ESBL) (Таблица 5.2).

Другие микроорганизмы *Micrococcus spp.* и грамположительные спорообразующие палочки в сумме составляли 17,4%. Доля микроорганизмов с измененными биологическими характеристиками до обработки составляла 11,8%, преимущественно за счет *K.pneumoniae* (ESBL), тогда как после обработки с эпидзначимых объектов отделения микроорганизмы с измененными характеристиками не высевали (Таблица 5.2).

После аэрозольной дезинфекции уменьшилась не только частота положительных высевок с ООС, но и изменилась структура выделяемых микроорганизмов.

В составе микрофлоры половина (50,0%) приходилась на *S.epidermidis*, 14,3% на *A.baumannii*, 7,1% на *S.aureus* и 28,6% на грамположительные спорообразующие палочки (Таблица 5.2).

Таблица 5.2. - Характеристика микробного пейзажа ОРИТ до и после аэрозолирования

Микроорганизмы	до обработки	после обработки	p
	абс. показатель (%)	абс. показатель (%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3 (8,8)	0	0,622
<i>A. baumannii</i>	3 (8,8)	2 (14,3)	0,752
<i>K. pneumoniae (ESBL)</i>	4 (11,8)	0	0,473
<i>S. aureus</i>	8 (23,5)	1 (7,1)	0,226
<i>S. epidermidis</i>	10 (29,4)	7 (50,0)	0,622
<i>Micrococcus spp.</i>	2 (5,9)	0	0,754
Г+ палочки	4 (11,8)	4 (28,6)	0,965
Всего	34 (100,0)	14 (100,0)	<0,001

## 5.2. Клининг больничной среды с применением моющих пробиотиков

Для оценки эффективности технологии клининга больничной среды с применением моющих средств с пробиотическим эффектом было проанализировано количество положительных высевов микроорганизмов в смывах с ООС до и после уборки, в том числе с определением их биологических характеристик и общий микробный пейзаж.

Было установлено, что в условиях применения моющих пробиотиков в 2,5 раза уменьшилась микробная нагрузка на внешнюю среду отделения. Количество положительных находок в смывах с ООС уменьшилось с 27 (45,8%) до 11 (17,2%),  $p < 0,001$ , а количество микроорганизмов с измененными биологическими

характеристиками снизилось практически в 4 раза, с 9 (15,3%) до 1 (1,6),  $p < 0,275$  (Таблицы 5.3).

Таблица 5.3 - Частота высева микроорганизмов с эпидзначимых объектов ОРИТ до и после применения моющих средств с пробиотическим эффектом.

Всего исследовано проб	Частота высева микроорганизмов с эпидзначимых объектов ОРИТ						p
	до обработки			после обработки			
	Всего	из них с высевом		Всего	из них с высевом		
		абс. пок- ль	%		абс. пок- ль	%	
123	59	27	45,8	62	11	17,2	<0,001

После уборки не высевали такие эпидемиологически значимые микроорганизмы как *P. aeruginosa* и *Ser. liquefaciens* (ESBL), а *S. haemolyticus* (MRSH) и грамположительные палочки высевали в единичных случаях (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 - Характеристика микробного пейзажа ОРИТ до и после применения моющих средств с пробиотическим эффектом

Микроорганизмы	до обработки	после обработки	p
	абс. показатель, (%)	абс. показатель, (%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2 (7,4)	0	0,964
<i>A. baumannii</i>	3 (11,2)	1 (9,1)	0,344
<i>K. pneumoniae</i> ESBL	4 (14,8)	1 (9,1)	0,344
<i>S. aureus</i>	4 (14,8)	1 (9,1)	0,344
<i>S. epidermidis</i>	2 (7,4)	1 (9,1)	0,558
<i>S. haemolyticus</i> MRSH	4 (14,8)	2 (18,2)	0,444
<i>E. faecium</i>	2 (7,4)	1 (9,1)	0,558
<i>E. faecalis</i>	2 (7,4)	1 (9,1)	0,558
<i>E. cloacae</i>	1 (3,7)	1 (9,1)	0,685
<i>Ser. liquefaciens</i> ESBL	1 (3,7)	0	0,498
Гр+ палочки	2 (7,4)	2 (18,2)	0,685
Всего	27 (100,0)	11 (100,0)	<0,001

### 5.3. Оценка эффективности вакцины «Псевдовак»

Полученные в предыдущих главах данные о клинически и эпидемиологически значимых микроорганизмах позволили нам считать *P.aeruginosa* ведущим патогеном при ИСМП. Отечественные и зарубежные ученые, изучающие данный вопрос, отмечали значимую роль *P.aeruginosa* в этиологии ИСМП у пациентов ОРИТ специализированных центров, однако в качестве единственного направления контроля синегнойной инфекции рассматривали антибиотикотерапию. Антибактериальная терапия является причиной появления устойчивых к антибиотикам штаммов *P.aeruginosa*. Выходом из создавшейся ситуации является использование лечебных вакцин для формирования активного иммунитета у пациентов к *P.aeruginosa*. Представляло интерес провести изучение эффективности вакцины «Псевдовак».

Так как мужчины чаще получали ожоговую травму, после рандомизации в опытную группу вошли 22 (91,6%) мужчины, в контрольную – 20 (83,3),  $p=0,6661$ . Средний возраст пациентов опытной группы составлял 42 года (95% ДИ 30,7-52,7), контрольной 37,5 лет (95%ДИ 28,4-56,2),  $p=0,7492$ . Общая площадь ожогов пациентов опытной и контрольной групп была сопоставимой и соответствовала 33% поверхности тела,  $p=0,7490$ . В исследуемых группах не было различий по интегральному прогностическому индексу ожоговой травмы (Baix) и по индексу коморбидности (Charlson), используемому для оценки прогноза у пациентов с длительными сроками наблюдения. Так индекс Baix в опытной группе составлял 80,5 ед. (60,2- 90,0), а в контрольной 81 ед. (70,7-90,2),  $p=0,8125$ , а Charlson - 0,5 ед. (0,0-1,3) и 0 ед. (0,0-1,7), в контрольной и опытной группах, соответственно, при  $p=0,5912$  (Таблица 5.5).

Некоторые различия были отмечены и относительно площади глубоких ожогов, которая у пациентов опытной группы составляла 5,0% (95%ДИ 0,0-12,0), в контрольной она была в 2 раза больше 11,0% (95%ДИ 0,0-20,0), хотя различия не были статистически достоверными ( $p=0,1866$ ).

Таблица 5.5 - Общая характеристика исследуемых групп.

Анализируемые показатели	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	p
Пол, м/ж, n(%)	22/2 (91,6/8,4)	20/4 (83,3/16,7)	0,6661
Возраст, лет, Me (95% ДИ)	42 (30,7-52,7)	37,5 (28,4-56,2)	0,7492
Общая площадь ожогов, %, Me (95% ДИ)	33 (25,0-40,0)	33 (24,2-43,2)	0,7490
Площадь глубоких ожогов, %, Me (95% ДИ)	5 (0,0-12,0)	11 (0,0-20,0)	0,1866
Ингаляционная травма, n(%)	18 (75,0)	13 (54,2)	0,2274
ИВЛ, n(%)	7 (29,2)	12 (50)	0,2378
Индекс Ваух, ЕД, Me (95% ДИ)	80,5 (60,2- 90,0)	81 (70,7-90,2)	0,8125
Индекс Charlson, ЕД, Me (95% ДИ)	0,5 (0,0-1,3)	0 (0,0-1,7)	0,5912

Большая площадь глубоких ожогов могла быть дополнительным фактором риска инфицирования для пациентов контрольной группы. В опытной группе ингаляционная травма диагностирована у 18 пациентов (75,0%), в контрольной у 13 (54,2%), при  $p=0,2274$ . Некоторые различия в группах были и по потребности в ИВЛ. Так в контрольной группе половина пациентов (50,0%) получали ИВЛ, тогда как в опытной группе 29,2%,  $p=0,2378$ .

Таким образом, при оценке общей характеристики опытной и контрольной группы обращало на себя внимание то, что они были сопоставимы по полу, возрасту, площади ожоговой поверхности и интегральным показателям тяжести (индекс Ваух и Charlson), хотя имели некоторые статистически недостоверные различия по частоте ингаляционной травмы, площади глубоких ожогов и потребности в ИВЛ (Таблица 5.5).

При анализе первичных клинических исходов, прежде всего проводился анализ распространенности ГСИ. В группе невакцинированных пациентов госпитальные инфекции возникали чаще (83% (20 чел.)), чем в опытной группе – 17 чел. (70,8%),  $p=0,4936$  (Таблица 5.6).



Таблица 5.6 - Первичные клинические исходы в исследуемых группах

Анализируемые показатели	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	p
Госпитальная ИОР, n(%)	16 (66,6)	15 (62,5)	1,0000
ИНДП+ВАТ, n(%)	3 (12,5)	7 (29,2)	0,2864
Госпитальная КАИК, n(%)	0	2 (8,3)	0,4893
Бактериемия, n(%)	1 (4,2)	4 (16,6)	0,3475
Госпитальная КАИМВП, n(%)	2 (8,3)	2 (8,3)	1,0000
Общее количество пациентов с госпитальными инфекциями, n(%)	17 (70,8)	20 (83,3)	0,4936
Длительность госпитализации в ОРИТ, сут. Me (95% ДИ)	19,5 (13,9-23,1)	19,0 (11,0-25,9)	0,9098
Длительность госпитализации в стационаре, сут. Me (95% ДИ)	33,5 (25,9-46,1)	33,0 (23,1-44,9)	0,9323
Летальность, n(%)	3 (12,5)	6 (25)	0,4613

В их структуре наибольшую долю занимала ИОР, её доля которой в группах практически не различалась и составляла в опытной группе 66,6%, и в контрольной 62,5%,  $p=1,0000$ . Второе место приходилось на ИНДП, частота которых соответствовала в опытной и контрольной группах 12,5% и 29,2%. Различия в группах имели место по КАИК, которых в опытной группе не было зарегистрировано, тогда как в контрольной это были 2 пациента (8,3%),  $p=0,4893$ . Различий по распространенности КАИМВП не было. В каждой из групп были зарегистрированы 2 человека с КАИМВП, при  $p=1,0000$  (Таблица 5.6).

Ожоговый шок и сепсис были причинами летальных исходов в исследуемых группах. Каждый четвертый пациент (25,0%) из контрольной группы умер от госпитальных инфекций, тогда как среди вакцинированных летальность составила 12,5%,  $p=0,4613$ . Летальность от ожогового шока в опытной группе составляла 8,3% (2чел), в контрольной 4,2% (1чел.),  $p=1,0000$ , летальность от сепсиса в контрольной группе (20,8%) была в 5 раз выше, чем в опытной – 4,2,

$p=0,1881$ . В контрольной группе 2 (8,3%) пациента скончались от сепсиса, вызванного *P.aeruginosa* (Таблица 5.6).

Так как в состав вакцины «Псевдовак» входят антигены инактивированных штаммов *P.aeruginosa*, был проведен анализ распространенности госпитальных инфекций, вызванных этим микроорганизмом.

Наибольшую долю в структуре ИСМП, вызванных *P.aeruginosa*, составляла ИОР. Частота ее в опытной группе была меньшей, чем в контрольной и составляла – 33,3%,  $p=0,5550$ . В опытной группе не установлена колонизации раны *P. aeruginosa*, тогда как в контрольной группе ожоговая рана была колонизирована этим микроорганизмом у 12,5% пациентов,  $p=0,2340$ . В связи с этим для получения различий в исследуемых группах мы сравнили частоту ИОР и колонизацию ожоговой раны. Такое сочетание как ИОР и колонизация ожоговой раны в контрольной группе было почти в 2 раза чаще по сравнению с опытной и составляло – 58,3%, против 33,3%,  $p=0,1475$ . В единичных случаях *P.aeruginosa* была возбудителем ИНДП и колонизации дыхательных путей, включая госпитальные пневмонии и бронхиты. Случаев бактериемии, КАИК и КАИМП вызванных *P. aeruginosa* в исследуемых группах не зарегистрировано (Таблица 5.7).

Пациенты контрольной группы были инфицированы и колонизированы штаммами *P.aeruginosa* в 62,5%, тогда как в опытной группе таких было 37,5%,  $p=0,1489$ . В опытной группе средние сроки дебюта синегнойной инфекции приходились на 17 (14,3-28,3) сутки, тогда как в контрольной группе значительно раньше – на 12 (6,9-21,1) сутки пребывания в ОРИТ,  $p=0,0726$ . Таким образом, при суммировании всех случаев госпитальных инфекций и колонизации биотопов, связанных с *P.aeruginosa*, была установлена отчетливая тенденция к их уменьшению у вакцинированных пациентов (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 - Госпитальные инфекции и колонизация вызванные *P.aeruginosa*.

Анализируемые показатели	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	p
Госпитальная ИОР, n(%)	8 (33,3)	11 (45,8)	0,5550
Колонизация ожоговой раны, n(%)	0(0)	3 (12,5)	0,2340
Колонизация ожоговой раны+ИОР, n(%)	8 (33,3)	14 (58,3)	0,1475
ИНДП+ВАТ, n(%)	1 (4,2)	2 (8,3)	1,0000
ИНДП+ВАТ + колонизация ВДП, n(%)	1 (4,2)	2 (8,3)	1,0000
Госпитальная КАИК, n(%)	0	0	-
Бактериemia, n(%)	0	0	-
Госпитальная КАИМП, n(%)	0	0	-
Общее количество пациентов с инфекцией и колонизацией, n(%)	9 (37,5)	15 (62,5)	0,1489
Сроки начала инфекции, сут. Me (95% ДИ)	17 (14,3-28,3)	12 (6,9-21,1)	0,0726

Представляло интерес сравнить особенности антибактериальной терапии (АБТ) в опытной и контрольной группах.

Потребность в назначении антибактериальных препаратов в группах возникала примерно с одинаковой частотой и составляла 75,0% и 79.2% соответственно,  $p=1,0000$ . Длительность АБТ практически не различалась. Так в опытной группе она составляла 11 (95% ДИ 8,2-16,0) сут., а в контрольной – 12 (95% ДИ 8,0-15,9) сут.,  $p=0,7726$ .

Потребность в назначении антибиотиков с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, амикацин, цефепим, пиперациллин/тазобактам) была ниже в группе Вакцина(+) по сравнению с группой Вакцина(-) - 20,8% и 41,7%,  $p=0,2129$ .

При анализе показателя «дни свободные от АБТ» в опытной группе, была прослежена отчетливая тенденция к увеличению числа дней, свободных от

антибактериальной терапии по сравнению с контрольной группой – 11 сут. (3,0-12,3) и 5,5 сут. (2,0-11,0) соответственно при  $p=0,2420$  (Таблица 5.8).

Таблица 5.8 - Особенности антимикробной терапии в исследуемых группах

Анализируемые показатели	Вакцина(+), n=24	Вакцина(-), n=24	p
АБ терапия, n(%)	18 (75)	19 (79,2)	1,0000
Назначение <u>анитисинегнойных</u> АБ, n(%)	5 (20,8)	10 (41,7)	0,2129
Длительность АБ терапии, <u>сут.</u> , <u>Me (95% ДИ)</u>	11 (8,2-16,0)	12 (8,0-15,9)	0,7726
Дни, свободные от АБ терапии, <u>сут.</u> , <u>Me (95% ДИ)</u>	11 (3,0-12,3)	5,5 (2,0-11,0)	0,2420

При оценке лекарственной “нагрузки” антибиотиками, по методике АТС/DDD было установлено, что в опытной группе несколько меньше было общее потребление антибактериальных препаратов – 610 NDDD/1000 койко-дней, по сравнению с 667 NDDD/1000 койко-дней в контрольной группе (Рисунок 5.1).

По спектру назначаемых антибиотиков были отмечены существенные различия в группах. Так в опытной группе по сравнению с контрольной группой потребление цефалоспоринов I-III поколения было в 2 раза больше и составляло 206 и 96 NDDD/1000 койко-дней,  $p<0,001$ . Потребление антибиотиков для лечения инфекций, вызванных MRSA, в опытной группе составило в 94 NDDD/1000 койко-дней, а в контрольной - 24 NDDD/1000 койко-дней,  $p<0,001$ . Напротив, потребление таких препаратов, как имипенем, меропенем, амикацин, цефепим, пиперациллин/тазобактам, направленных на терапию синегнойной инфекции в опытной группе было существенно ниже и составило 103 NDDD/1000 койко-дней по сравнению с 190 NDDD/1000 койко-дней в контрольной группе,  $p<0,001$  (Рисунок 5.1).

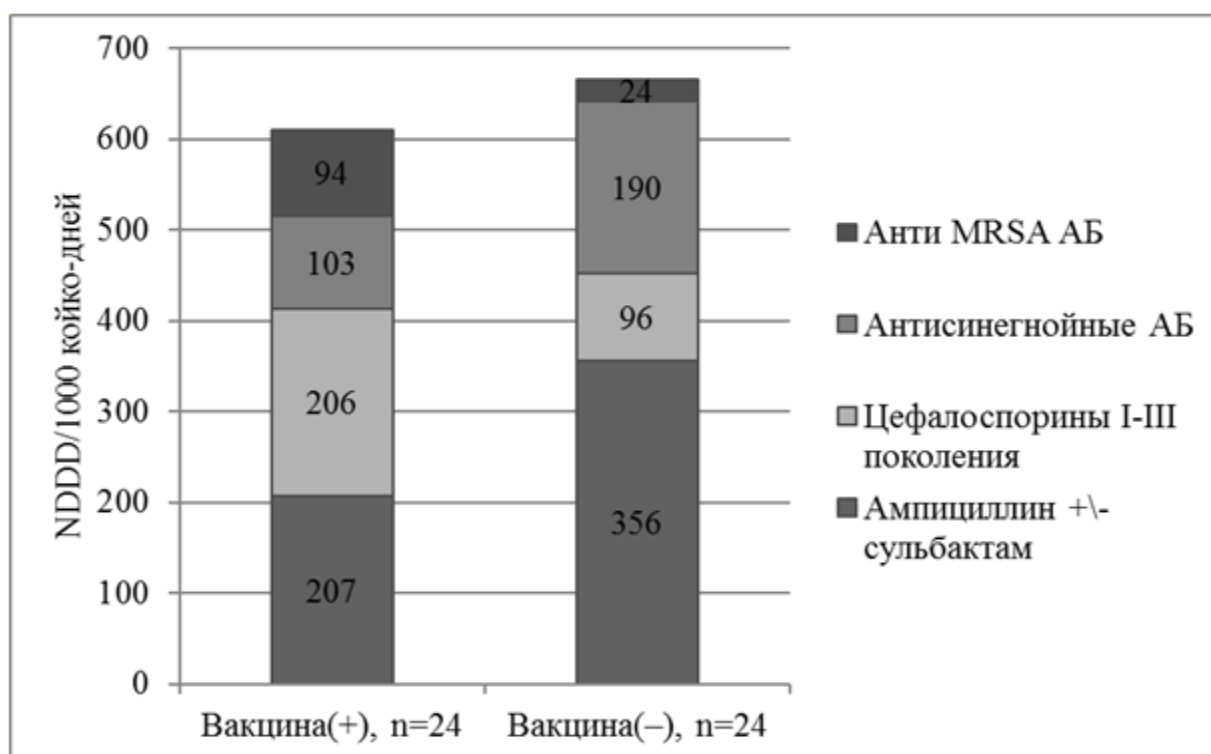


Рисунок 5.1 - Потребление антибиотиков в исследуемых группах

Таким образом, применение аэрозолирования воздушной среды, поверхностей и оборудования больничной среды количество положительных находок уменьшилось более чем в 2 раза, при этом изменения были статистически значимыми,  $p < 0,001$ , и не высевались микроорганизмы с измененными биологическими характеристиками. После аэрозольной дезинфекции изменилась и структура выделяемых микроорганизмов, не высевались *P.aeruginosa* и *K.pneumoniae* (ESBL).

Использованием моющих пробиотиков позволило в 3 раза уменьшить,  $p < 0,001$  долю положительных находок в смывах с объектов внешней среды отделения. При этом доля микроорганизмов с измененными биологическими характеристиками уменьшилась практически в 4 раза, изменилась структура выделяемых микроорганизмов и не высевалась *P. aeruginosa*.

Вакцина «Псевдовак» не оказала влияния на распространенность основных госпитальных инфекций и летальность. Однако у пациентов опытной группы отмечено снижение частоты колонизации и инфицирования *P. aeruginosa*, также в

опытной группе имел место более поздний дебют синегнойной инфекции. Более значимыми результатами применения вакцины следует считать снижение потребления антибактериальных препаратов в группе вакцинированных пациентов (на 9,3% с 667 до 610 NDDD/1000 койко-дней) и изменение структуры назначенных антибиотиков. Общее потребление антибиотиков с антисинегнойной активностью в группе вакцинированных пациентов уменьшилось с 190 до 103 NDDD/1000 койко-дней.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость ИСМП в ОРИТ ожоговых центров превышает таковую в ОРИТ других хирургических отделений [50, 104]. Из всей суммы ИСМП наибольшая доля (70,0%-75,0%) приходится на ГСИ [97, 136]. По данным некоторых авторов [37, 119] в структуре ГСИ у пациентов с термической травмой наибольшая доля (до 38,6%) приходится на ИОР. Другие авторы [77, 131] указывают на внутрибольничную пневмонию как на самое частое инфекционное осложнение у пациентов с ожоговой травмой. Частота КАИК в ОРИТ ожоговых отделений также является дискуссионным вопросом и по данным ряда авторов [37, 119, 131, 136], составляет от 3,7 ‰ (95%ДИ 1,2-5,8) до 80,3 ‰ (95%ДИ 70,9-90,6). Однако по данным ряда европейских исследований [95, 111, 131] при стратификации факторов риска распространенность КАИК у пациентов с ожоговой травмой составляет от 0,004 до 11,7 на 1000 дней катетеризации сосудов.

Некоторые авторы [19, 20, 33] в своих публикациях приводят данные о том, что в этиологии ГСИ у пациентов с ожогами большую роль играют грамположительные микроорганизмы. Другие авторы [56, 70, 76] отмечают выраженную тенденцию к увеличению доли грамотрицательных микроорганизмов при снижении этиологической роли грамположительных бактерий. По их публикациям [19, 20, 33, 61, 75, 76] наиболее значимыми в этиологии ИОР среди грамотрицательных бактерий были НГОб, такие как *P.aeruginosa*, *A.baumannii*. Хотя в [49] авторы указывают на равнозначную роль в этиологии ГСИ в ОРИТ ожоговых отделений и стационаров как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. До 20,0% микроорганизмов, циркулирующих в ОРИТ, обладают природной или индуцированной устойчивостью к действию факторов внешней среды, в частности способностью к продукции *ESBL* и карбапенемаз и устойчивостью к метициллину. Увеличение резистентности к антибиотикам микроорганизмов,

циркулирующих в ОРИТ - одна из актуальных проблем, которая на современном этапе развития медицины сложно решается [20, 60, 63]. В силу особенностей инфекционного процесса у пациентов с ожоговой травмой, различных сроков пребывания в ОРИТ, операций и существования микроорганизмов в виде биопленок микрофлора трансформируется, приобретает высокую вирулентность, становится мультирезистентной и даже панрезистентной к значительному количеству антибиотиков, применяемых при лечении.

Несмотря на важность проблемы, до сих пор остаются недостаточно изученными заболеваемость ГСИ у пациентов ОРИТ ожоговых центров, нет единого мнения об их нозологической структуре и этиологии. Не определены пути и факторы передачи возбудителей госпитальных инфекций, без ответа остаются вопросы по оценке влияния на заболеваемость ГСИ отдельных мероприятий инфекционного контроля. В связи с вышеизложенным возникла необходимость изучения основных закономерностей эпидемического процесса ГСИ в ОРИТ ожогового центра для апробации отдельных технологий, которые позволят контролировать заболеваемость.

Цель настоящего исследования - на основании изучения факторов риска развития ИСМП у пациентов с ожоговой травмой определить направления совершенствования системы инфекционной безопасности с позиции мультимодальной стратегии профилактики.

Для достижения поставленной цели были проанализированы уровни и динамика заболеваемости ГСИ в ОРИТ, их структура, этиология, факторы риска и особенности микроорганизмов, выделяемых из биотопов пациентов, объектов больничной среды, спецодежды и кожи рук медицинского персонала. Также была проведена оценка технологий инфекционного контроля, таких как аэрозольная дезинфекция, применение моющих средств с пробиотическим эффектом и иммунизация пациентов с тяжелой ожоговой травмой лечебной вакциной «Псевдовак» против синегнойной инфекции.

Источниками информации для эпиданализа были карты стационарного больного ОРИТ ожогового центра (учетная форма №003/у), журналы



микробиологического исследования клинического материала из локусов пациентов, смывов с объектов больничной среды, одежды и рук медицинского персонала, анализ был проведен за период с 2010 г. по 2019 г.

Для оценки фактического уровня заболеваемости ГСИ и динамики эпидемического процесса в период с 2010 по 2019 гг. было проведено исследование, которое включало ретроспективный эпидемиологический анализ историй болезни (форма №003) 556 пациентов ОРИТ ожогового центра. Для определения факторов риска ГСИ было проведено аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай – контроль». Опытную группу составили 336 пациента с ГСИ, контрольную 220 - без таковых. В экспериментальном исследовании по оценке эффективности аэрозольной дезинфекции воздушной среды, поверхностей и оборудования помещения ОРИТ применяли аппаратуру, которая генерировала частицы аэрозоля со средне-медианным размером 1,9 мкм, что позволяло проводить обработку как поверхностей, так и воздуха в помещении. В качестве дезинфицирующего средства использовали комбинированный препарат на основе пероксида водорода с ионами серебра, что позволяло проводить обработку без удаления дорогостоящего оборудования.

Для эксперимента по оценке эффективности генеральной уборки помещений ОРИТ с использованием моющих средств с пробиотическим эффектом применяли концентрат, который содержал споры *Bacillus vallismortis* и *Bacillus subtilis/amyloiqnefaciens/atrophaens*. Рабочие растворы препарата готовили в соответствии с инструкцией по применению. Для оценки эффективности вакцины «Псевдовак» было проведено одноцентровое, пилотное, проспективное, рандомизированное, параллельное исследование. Группу исследования составляли 48 пациентов, 24 пациента получили курс вакцины «Псевдовак» - опытная группа, и 24, которые не были вакцинированы – контрольная группа.

Установлено, что в возрастной структуре пациентов, госпитализированных в ОРИТ ожогового центра, преобладали лица в возрасте 30-39 лет преимущественно рабочих профессии, 76,4% (95%ДИ 73,6-79,1) из них

составляли мужчины. У преобладающего числа пациентов ожоги были вызваны пламенем и чаще возникали в быту. Среди пациентов, получивших ожоговую травму пламенем, у 45,5% (95%ДИ 42,3-48,1) имело место сочетание ожога кожи с поражением дыхательных путей. При поступлении более чем у 80,1% пациентов с ТИП состояние оценивали, как средне - тяжелое и тяжелое. Наиболее многочисленную группу составляли пациенты с ожогами площадью более 20,0 % поверхности тела. Глубокие ожоги были более чем у половины из них, 69,1% (95%ДИ 66,9-71,6), что свидетельствовало о тяжелом поражении. Так у значительной части пациентов ИТП составлял от 30 до 60 баллов, а в каждом четвертом случае ИТП был более 90 баллов. На фоне ожоговой травмы формировалась полиорганная недостаточность. У 70% пациентов индекс SOFA не превышал 5 баллов, хотя у 17,6% пациентов он был выше 11 баллов. Летальные исходы были зарегистрированы в 18,2% (95%ДИ 16,9-20,5). В лечебно-диагностическом процессе в ОРИТ ОЖЦ применяли различные инвазивные манипуляции и девайсы. Наиболее частой (61,7%) манипуляцией была катетеризация мочевого пузыря, у половины пациентов (56,1%) был установлен ЦВК, 40,5% пациентов были подключены к аппарату ИВЛ. Продолжительность проведения ИВЛ составляла 9,0 (4,0; 18,0) суток, дней стояния ЦВК – 18,0 (11,0; 29,0) а мочевого катетера – 16,0 (4,0; 27,0) суток. По данным РЭА, заболеваемость ГСИ составляла 604,3<sup>0</sup>/<sub>00</sub> (95%ДИ 594-612), и более чем в 2,5 раза превышала заболеваемость по данным официальной регистрации - 234,7<sup>0</sup>/<sub>00</sub> (95%ДИ 187,4-240,5). Заболеваемость ГСИ в анализируемые годы имела неблагоприятную тенденцию к росту, со средним темпом прироста 12,2% в год, что в 2,3 раза превышало таковой по данным официальной регистрации – 5,4%. Дебют ГСИ приходился на 10 (7; 15) сутки пребывания в ОРИТ. В структуре ГСИ лидирующие позиции занимала ИОР, которая составляла 48,8% (95%ДИ 37,5-53,7), диагностика ИОР проводилась в соответствии с разработанным нами в процессе исследования стандартом определения случая (СОС) ИОР. При ретроспективном анализе в структуре ИНДП были проанализированы доли ИНДП связанных и не связанных с ИВЛ. Было установлено, что в структуре ИНДП

наибольшую долю составляли ИНДП, связанные с ИВЛ 61,7% (95%ДИ 56,4-73,2), против 38,8% (95%ДИ 21,3-48,7) в группе без ИВЛ. КАИК, по данным РЭА, была выявлена у 19 пациентов что составило 5,7% (95%ДИ 3,5-6,9) всех случаев ГСИ, тогда как, по данным официальной регистрации, КАИК были учтены только у 5 пациентов. КАИМВП, как по данным официальной регистрации, так и по данным РЭА, возникали в единичных случаях. Недостатком официальной регистрации ГСИ было отсутствие учета сочетанных инфекций. По данным РЭА доля пациентов, у которых имело место сочетание нескольких очагов гнойной инфекции, составляла 19,3% (95%ДИ 17,4-20,4), т.е. сочетанные инфекции находились на третьем месте после ИОР и ИНДП. В их структуре во все годы наблюдения наиболее частым было сочетание ИОР с ИНДП, 61,5% (95%ДИ 28,1-76,9). Уровень заболеваемости сочетанными инфекциями составлял 116,9‰ (95%ДИ 86,4-138,6). Заболеваемость сочетанными инфекциями в рассматриваемые годы имела неблагоприятную тенденцию к росту с темпом прироста 28,1%. Анализ структуры так называемой «большой четверки» ИСМП показал, что у пациентов с ожогами наиболее высокий уровень заболеваемости приходился на ИОР, показатель инцидентности составлял 295,0‰ (95%ДИ 173,7-387,4). При этом, заболеваемость ИОР с учётом авторского стандарта определения случая в рассматриваемые годы имела неблагоприятную тенденцию к росту, со среднегодовым темпом прироста 13,3%. Дебют ИОР проходил на 9 (7; 14) сутки пребывания в ОРИТ.

ИНДП, по сравнению с ИОР, возникали достоверно реже ( $p < 0,001$ ), показатель заболеваемости составлял 152,9‰ (95%ДИ 136,8-184,50). Заболеваемость ИНДП также имела неблагоприятную тенденцию к росту, со среднегодовым темпом прироста 6,1%. Дебют ИНДП приходился на 12 (8; 18) сутки пребывания в ОРИТ. Заболеваемость ИНДП у пациентов с ИВЛ была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) таковой у пациентов без ИВЛ и составляла 253,3 (95%ДИ 206,7-257,5). на 1000 дней ИВЛ.

КАИК возникали у 5,7% (95%ДИ 3,5-6,9) пациентов, а их распространенность составляла 60,9 (95%ДИ 48,7-63,1) на 1000 катетеро-дней.

Заболееваемость КАИК в рассматриваемые годы также имела неблагоприятную тенденцию, хотя темп её прироста был менее интенсивным, чем при других ГСИ, и составлял 2,7%. Дебют КАИК приходился на 17,5 (15,3; 20,8) сутки пребывания в ОРИТ.

КАИМВП были выявлены только в единичных случаях, их дебют приходился на 12 (10; 14) сутки пребывания в ОРИТ.

Был проведен анализ факторов риска возникновения ГСИ по двум группам (модифицируемые и не модифицируемые), который показал, что из не модифицируемых факторов риска ГСИ наибольшее значение имели индекс тяжести поражения (ИТП) более 30-ти баллов, индекс полиорганной недостаточности (SOFA) более 5 баллов; площадь ожогов более 40% поверхности тела; наличие глубоких ожогов площадью более 10% поверхности тела. Среди модифицируемых факторов риска было подтверждено влияние на шанс возникновения ГСИ продолжительности пребывания в ОРИТ, проведение оперативных вмешательств, ИВЛ и установка ЦВК и МК.

При исследовании биоматериала из локусов пациентов доля положительных высевов составляла 81,4%, наибольшее количество микроорганизмов было выделено из биоматериала ожоговой раны (59,8%) и нижних дыхательных путей (32,0%), из крови микроорганизмы выделяли лишь в 6,5%, а из мочевыводящих путей – в 1,7%. В структуре выделяемых микроорганизмов преобладали грамотрицательные бактерии, которые высевали как в монокультуре, так и в ассоциациях с другими микроорганизмами. Репертуар микроорганизмов из отдельных локусов был достаточно разнообразным. Особое место в нём занимали, так называемые, клинически значимые микроорганизмы, являющиеся этиологическими агентами ГСИ у пациентов с тяжёлой ожоговой травмой, преимущественно такие как *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, хотя в ряде случаев в качестве этиологически значимых микроорганизмов рассматривали *E.coli*, *E.faecalis*, *E.faecium* и *S.pyogenes*. В биоматериале из ожоговой раны 38,2% положительных находок приходилось на *P.aeruginosa*, 23,4% - на *S.aureus*, 15,9% - на *A.baumannii* и 13,4% - на *K.pneumoniae*. Из

эндотрахеального аспирата также наибольшая доля (42,3%) положительных находок приходилась на *P.aeruginosa*, на второй позиции (20,9%) была *K.pneumoniae*, доля *A.baumannii* составляла 17,8% и *S. aureus* - 15,7%. Структура микроорганизмов, выделенных из крови пациентов отличалась от структуры микроорганизмов, высеваемых из ожоговой раны и эндотрахеального аспирата. Треть от выделенных микроорганизмов (33,0%) занимал *S.aureus*, на второй позиции была *P.aeruginosa*, доля которой составляла 27,4%, в 13,2% высевали *K.pneumoniae*, и *A.baumannii* - 12,3%. Среди клинически значимых микроорганизмов, выделенных из мочи, в каждой четвертой (25,0%) культуре была *K.pneumoniae*, далее в равных долях по 20,0%, высевали *P.aeruginosa* и *E.faecalis*, а *E.coli* и *E.faecium* составляли по 15,0%, и 5,5% приходилось на *S.aureus*. Микроорганизмы с измененными биологическими характеристиками выделяли из ожоговой раны с частотой 18,9%, из крови - 19,9%, из мочи - 16,7%, в то время как из эндотрахеального аспирата только в 9,8%. В ожоговой ране каждая третья культура *K.pneumoniae* (31,2%) была продуцентом *ESBL*. В эндотрахеальном аспирате и в крови пациентов *K.pneumoniae* (*ESBL*) была обнаружена в равных долях по 22,1%. Из всех штаммов *S.aureus*, штаммы резистентные к метициллину (*MRSA*) были выделены из ожоговой раны в 26,4%, из крови - в 22,2% и эндотрахеального аспирата в 17,1%. Среди штаммов *P.aeruginosa*, продуценты металло- $\beta$ -лактомаз выделяли из крови пациентов в 9,4% и эндотрахеального аспирата - в 8,2%. Хотя среди штаммов *P.aeruginosa*, выделенных из ожоговой раны доля микроорганизмов, продуцентов металло- $\beta$ -лактомаз не превышала 1,0%. Среди микроорганизмов, вызывающих различные клинические проявления ГСИ, преобладала (37,6%) *P.aeruginosa*, далее примерно в равных долях по 19,4% высевали *A.baumannii* и *S.aureus*, а доля *K.pneumoniae* составляла 18,2%. Анализ структуры микроорганизмов, вызывающих отдельные ГСИ показал, что ИОР в 34,4% была ассоциирована с *P.aeruginosa*, в 26,3% с *S. aureus*, в 23,8% с *A.baumannii* и в 10,0% с *K.pneumoniae*. В этиологии ИНДП также преобладала *P.aeruginosa*, ее доля составляла 42,2%, на вторых позициях находились *K.pneumoniae* - 33,7% и *A.baumannii* - 19,3%. Почти половина КАИК

также этиологически была обусловлена *P.aeruginosa* (47,4%), в 31,6% - *S.aureus*, и в 21,1% - *A.baumannii*. При КАИМВП этиологическими агентами были *S.aureus*, *S.epidermidis* и *E.coli*.

Представляло интерес сопоставить характер выделяемой микрофлоры из биотопов пациентов и структуру микроорганизмов, вызывающих ГСИ. Этот анализ показал, что микрофлора ожоговой раны и структура микроорганизмов, вызывающих ИОР, была так же идентичной, как и микрофлора нижних дыхательных путей и этиологические агенты при ИНДП. Тогда как микробный пейзаж крови пациентов и структура микроорганизмов, вызывающих КАИК, имели ряд отличий, также, как и микрофлора мочи и микроорганизмы, вызывающие КАИМВП. При анализе резистентности к антибиотикам восьми клинически значимых представителей микробиоты локусов пациентов с ожоговой раной, были определены две группы микроорганизмов: мульти-резистентные (MDR) - такие штаммы как *E.coli*, *E.faecalis* и *E.faecium*, и экстремально резистентные (XDR) - это штаммы *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.aureus* и *K.pneumoniae*.

Количество положительных высевов с ООС соответствовало 76,3%. В микрофлоре, выделенной с объектов больничной среды, преобладали бактерии рода *Staphylococcus*, среди которых практически в половине анализов (49,7%) высевали *S.epidermidis*, более чем в четверти случаев (27,3%) - *S.haemolyticus* и 20,6% - *S.aureus*. Микроорганизмы с измененными биологическими характеристиками составляли 16,3%. Среди них более чем половина приходилась на стафилококки, устойчивые в метициллину, такие как *S.haemolyticus* – 32,5%, *S.aureus* – 15,6% и *S.epidermidis* - 10,4%. Из микроорганизмов, продуцентов ESBL, практически четвертая часть или 24,7% приходилось на *K.pneumoniae*, 11,7% на *E.coli* и 5,2% на *E.cloacae*. С ООС так же, как и из биотопов пациентов, микроорганизмы высевали как в монокультуре (91,5%), так и в ассоциациях с другими микроорганизмами - 8,5%.

В 98,8% смывов со спецодежды персонала выделяли разнообразные микроорганизмы. В их структуре преобладали *A.baumannii* и *S. aureus*, которые

высеивали почти в равных долях - 21,4% и 20,2%, соответственно. Несколько реже (14,3%) были находки *K.pneumoniae*, *E.faecalis* (9,5%), а также *E. faecium* и *S.epidermidis* соответственно по – 7,1%, и только в единичных посевах (по 2,1%) были *P.aeruginosa* и *S.haemolyticus*. Микроорганизмы с измененными биологическими характеристиками составляли 7,2%. Это были *K.pneumoniae* (*ESBL*) и *S.haemolyticus* (*MRSH*). С рабочей одежды медицинского персонала микроорганизмы высеивали как в монокультуре (91,6%), так и в ассоциациях с другими микроорганизмами – 8,4%. Более контаминирована был спецодежда врачей - 48,2% положительных находок, и менее - спецодежда среднего и младшего медицинского персонала - 28,9% и 22,9% высеивов.

В структуре микроорганизмов, выделенных с рук медицинского персонала, преобладали коагулазонегативные стафилококки (*CoNS*), являющиеся нормофлорой кожи рук и менее патогенные, чем коагулазопозитивные – 42,9%. Достаточно часто в смывах с кожи рук персонала высеивали *K.pneumoniae* – 17,9% и в равных долях по 7,14% - *E.faecium* и *S.aureus*. Наименьшую долю в структуре занимали *A.baumannii*, *P.aeruginosa* и *E.cloacae*, по 3,6%, хотя это были всего лишь единичные микроорганизмы. Микроорганизмы с измененными биологическими характеристиками высеивали в единичных случаях, их доля в общей структуре составляла 10,7%. С кожи рук персонала микроорганизмы высеивали как в монокультуре (89,3%), так и в ассоциациях с другими, таких было 10,7%.

Полученные данные о высокой степени контаминации объектов больничной среды клинически значимыми микроорганизмами, такими как *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, в том числе НГОБ - продуцентами  $\beta$ -лактамаз, метало- $\beta$ -лактамаз и метициллинрезистентными стафилококками, а также данные о значимой роли *P.aeruginosa* в этиологии ИСМП позволили определить направления для мероприятий эпидемиологического контроля ИСМП в ОРИТ. Оценка эффективности технологий неспецифической профилактики показала, что аэрозолирование воздуха, поверхностей и оборудования больничной среды привело к уменьшению более чем в 2 раза количества

положительных высевок с ООС ( $p < 0,001$ ), при этом микроорганизмы с измененными биологическими характеристиками после аэрозолирования не высевали. После аэрозольной дезинфекции более не высевали *P.aeruginosa* и *K.pneumoniae*, при этом изменилась и структура микроорганизмов в сторону преобладания непатогенных штаммов,  $p > 0,05$ .

После генеральной уборки с использованием моющих пробиотиков количество положительных находок в смывах с объектов внешней среды отделения уменьшилась в 3 раза,  $p < 0,001$ , а доля микроорганизмов с измененными биологическими характеристиками снизилась практически в 4 раза. В целом структура микроорганизмов изменилась в сторону преобладания непатогенных видов,  $p > 0,05$ .

Полученные данные о клинически и эпидемиологически значимых микроорганизмах, позволили нам считать *P.aeruginosa* ведущим патогеном при ИСМП. Известно, что эффективная антибактериальная терапия в определенной степени влияет на результаты лечения и способствует снижению летальности, однако приводит к селекции резистентных к антибиотикам штаммов *P.aeruginosa*. Выходом из создавшейся ситуации стала возможность применения лечебных вакцин для формирования у пациентов активного иммунитета к *P.aeruginosa*. После применения вакцины «Псевдовак» в опытной группе пациентов отмечена тенденция к снижению частоты инфицирования и колонизации биотопов штаммами *P.aeruginosa*, а также более поздние сроки дебюта синегнойной инфекции. Наиболее значимым результатом вакцинации стало снижение общего потребления антибактериальных препаратов на 9,3% или с 667 до 610 NDDD/1000 койко-дней ( $p < 0,001$ ) и изменение структуры назначаемых антибиотиков у вакцинированных пациентов. Общее потребление антибиотиков с антисинегнойной активностью таких, как имипенем, меропенем, амикацин, цефепим, пиперациллин/тазобактам снизилось со 190 до 103 NDDD/1000 койко-дней,  $p < 0,001$ . Однако, несмотря на ряд позитивных моментов, применения вакцины не повлияло на распространенность ГСИ и уровень летальности среди пациентов опытной группы по сравнению с контрольной.



Таким образом, основой профилактики ГСИ у пациентов с тяжелой ожоговой травмой, является применение мультимодальной стратегии, включающей аэрозольную дезинфекцию воздушной среды, поверхностей и оборудования, клининг больничной среды с использованием моющих пробиотиков и специфическую профилактику синегнойной инфекции с помощью вакцины «Псевдовак». Подобный подход, несомненно, позволит эффективно контролировать формирование и распространение госпитальных штаммов ГСИ в ОРИТ ожогового центра и предотвратить нежелательные исходы лечения пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. По результатам РЭА с использованием СОС, заболеваемость ГСИ в ОРИТ ОЖЦ составляла 604,3‰ (95%ДИ 594,8-612,3), и более чем в 2,5 раза превышала таковую по данным официальной регистрации – 234,7‰ (95%ДИ 187,4-240,5). В структуре «большой четверки» ГСИ у пациентов с ожоговой травмой лидирующие позиции занимала ИОР (48,8%), на второй позиции были ИНДП (25,3%), третье ранговое место занимали сочетанные инфекций (19,3%) и четвертое – КАИК (5,7%). Высокая доля пациентов с сочетанными инфекциями (19,3%) требует клинического переосмысления условий формирования множественных очагов ГСИ.

2. В структуре микроорганизмов, выделенных из патологических локусов пациентов, в качестве этиологических агентов ГСИ были 4 ведущих возбудителя: *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *K. pneumoniae*, которые активно циркулировали во внешней среде отделения, колонизируя воздух, предметы и одежду персонала, приводя к смене микрофлоры локусов пациентов на 7-10 дни их пребывания в ОРИТ. Ряд характеристик этих микроорганизмов таких как, высокий уровень колонизации ООС, доля штаммов с измененными биологическими характеристиками, экстремальная резистентность, позволяет отнести их к госпитальным штаммам.

3. Не модифицируемыми факторами риска ГСИ у пациентов с термической травмой были тяжесть поражения более 30-ти баллов, полиорганная недостаточность более 5 баллов; ожоги более 40% поверхности тела, в том числе глубокие ожоги. Среди модифицируемых факторов риска имели значение продолжительность пребывания в ОРИТ, оперативные вмешательства, применение инвазивных устройств.

4. Технологиями контроля безопасности внешней среды ОРИТ с доказанной эффективностью были аэрозольная дезинфекция воздушной среды, поверхностей и оборудования, использование моющих пробиотиков при текущей и генеральной

уборке и применение лечебной вакцины. Вакцинация препаратом «Псевдовак» против ведущего патогенна (*P. aeruginosa*) обеспечила снижение частоты инфицирования и колонизации этим возбудителем отдельных биотопов, повлияла на сроки дебюта синегнойной инфекции у пациентов опытной группы.

5. В системе инфекционной безопасности ОРИТ ожогового центра необходимо опираться на мультимодальную стратегию профилактики ГСИ, которая включает, наряду с эпидемиологическим мониторингом и оценкой риска инфицирования пациентов и персонала, меры по его минимизации, в том числе использование современных дезинфектологических технологий и специфическую профилактику, что позволяет обеспечить эпидемиологическую безопасность и качество медицинской помощи.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для оптимизации системы инфекционного контроля ГСИ в ОРИТ ожогового центра необходимо:

1. Внедрить в практику работы клинического эпидемиолога эпидемиологическое наблюдение с выделением групп пациентов с наибольшими рисками возникновения ГСИ, что обеспечит своевременную диагностику ИСМП;

2. При организации проспективного эпидемиологического наблюдения за ГСИ в специализированных ОРИТ ожоговых центров использовать предлагаемый авторами универсальный клинико-эпидемиологический СОС ИОР, что упрощает выявление случаев ГСИ ИОР и управляемость процессом их распространения.

4. В системе инфекционного контроля необходимо взять на вооружение мультимодальную стратегию профилактики ГСИ, которая включает в том числе применение современных дезинфектологических технологий, таких как аэрозольная дезинфекция воздушной среды, клининг с применением моющих пробиотиков и специфическую профилактику инфекции с использованием лечебных вакцин с доказанной эффективностью.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ГСИ - гнойно-септические инфекции
- ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ - Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций федерального бюджетного учреждения науки государственный научный центр
- ИКР - инфекции кровотока
- ИМТ - инфекции мочевого тракта
- ИОР - инфекция ожоговой раны
- ИОХВ - инфекции области хирургического вмешательства
- ИНДП - инфекции нижних дыхательных путей
- ИСМП - инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- ИТП - индекс тяжести поражения
- КАИК - катетер-ассоциированная инфекция кровотока
- КАМВП - Катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей
- МАУ - муниципальное автономное учреждение
- МАУЗ - муниципальное автономное учреждение здравоохранения
- МК - мочевой катетер
- НГОБ - неферментирующие грамотрицательные бактерии
- НИИ - научно-исследовательский институт
- ОЖЦ - ожоговый центр
- ООО - общество с ограниченной ответственностью
- ООС - объекты окружающей среды
- ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
- РЭА - ретроспективный эпидемиологический анализ
- СОС - стандарт определения случая
- ТИП - термоингаляционное поражение
- УПМ - условно-патогенные микроорганизмы

ФБУЗ - федеральное бюджетное учреждение здравоохранения

ЦВК - центральный венозный катетер

CDC - Centers for disease control and prevention

CoNS - коагулазонегативные стафилококки

INICC - International Nosocomial Infection Control Consortium

MDR - multidrug resistance, мульти-резистентные

XDR - extensively drug resistance, экстремально резистентные

SOFA - индекс полиорганной недостаточности

US NHSN - National Healthcare Safety Network

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алексеев, А. А. Анализ основных статистических показателей работы российских ожоговых стационаров за 2009 – 2012 годы / А. А. Алексеев, Ю. И. Тюрников // Сборник научных трудов. IV съезд комбустиологов России. – 2013. – С.3-8.

2. Анализ риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / В. Б. Зиятдинов, Г. Г. Бадамшина, Г. Ш. Исаева и др. // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 2. – С. 113-118.

3. Андреева, Е. Е. Управление рисками, обусловленными инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, на примере г. Москвы / Е. Е. Андреева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2016. – № 4 (61). – С. 4-10.

4. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. / А.А. Рог, А.В. Дехнич, А.В. Тимохова, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С.266-272.

5. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. / А.А. Рог, А.В. Дехнич, А.В. Тимохова, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С.254-256.

6. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. / А.А. Рог, А.В. Дехнич, А.В. Тимохова, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014 – Т. 16. – № 4. – С.273-279.

7. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. / А.А. Рог, А.В. Дехнич, А.В. Тимохова, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С.280-286.

8. Антибиотикотерапия при ожоговом сепсисе / А. А. Ахмедов, И. Б. Мустафакулов, Х. К. Карабаев, и др. // Сборник научных трудов. IV съезд комбустиологов России. – 2013. – С. 42.

9. Белов, А. Б. Сапронозные инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: проблемные вопросы теории эпидемиологии / А. Б. Белов, А. А. Кузин // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. XXXIV. – № 4. – С. 94-102.

10. Бурыкин, И.М. Управление рисками в системе здравоохранения как основа безопасности оказания медицинской помощи / И.М. Бурыкин, Г. Н. Алеева, Р.Х. Хафизьянова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/846.html>. (дата обращения 24.07.2017).

11. В Роспотребнадзоре назвали сумму убытков из-за внутрибольничных инфекций [Электронный ресурс]. – РИА Новости. – 2017. – Режим доступа: <https://ria.ru/society/20161216/1483809429.html>. (дата обращения 01.07.2017).

12. Гайфутдинов, Е.А. Нозокомиальная бактериемия у пациентов отделений реанимации / Е.А. Гайфутдинов, В.А. Руднов // Тезисы XIII Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – 2012. – С. 217.

13. Голубкова, А.А. Новые технологии в решении проблемы плесневого загрязнения помещений ЛПУ / А.А. Голубкова, Д.В. Краюхин, Г.В. Панов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 1. – С.39-41.

14. Голубкова, А.А. Применение высокодисперсного аэрозоля для обработки закрытых помещений ЛПУ Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария / А.А. Голубкова, Д.В. Краюхин, В.П. Путырский // 2010. – № 2. – С.28-30.



15. Госпитальный штамм – непознанная реальность / В. В. Шкарин, В. Л. Стасенко, Е. Б. Брусина, и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2013. – № 1 (68). – С. 30-35.

16. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году» О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 220 с.

17. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами / А. В. Дехнич, В. Б. Белобородов, В. Г. Гусаров и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – № 1. – С. 52-83.

18. Дудукина, Е. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: факторы риска, роль объектов больничной среды и «некритического» медицинского инструментария (на примере стетоскопов) в передаче от пациента к пациенту / Е. Дудукина // Поликлиника. – 2016. – № 1. – С.39-45.

19. Захарова Н.В. Снижение летальности и уменьшение прямых затрат на лечение при применении дезэскалационной стратегии антимикробной терапии инфекционных осложнений ожоговой травмы / Н.В. Захарова, Д.С. Медведев // Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные болезни. – 2012. – № 4 (45). – С.42-45.

20. Значение микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae в этиологии раневой ожоговой инфекции фундаментальные исследования / Е.В. Дударева, Е.В. Сабирова, Е.С. Некаева, и др. // Медицинские науки. – 2013. – № 12. – С.191-194.

21. Зуева, Л.П. Эпидемиологические проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в современный период. Новые горизонты профилактики / Л.П. Зуева, А.В. Любимова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – № 2 (63). – С.7-13.

22. Ильякова, А.В. Перспективы использования пробиотиков с целью профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / А.В. Ильякова, Л.С. Федорова, А.С. Белова // «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2019)»: VII Конгресс с международным участием. – 2019. – С.32.

23. Инструкция к препарату «Псевдовак» [Электронный ресурс], 2014. Режим доступа: [http://www.biomed.pl/resources/document / Ulotki\\_PDF / Pseudovac\\_Ulotka\\_5U002P\\_13.03.2014\\_Al.Jerozol.pdf](http://www.biomed.pl/resources/document/Ulotki_PDF/Pseudovac_Ulotka_5U002P_13.03.2014_Al.Jerozol.pdf). (дата обращения 19.07.2017).

24. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения / Е. Б. Брусина, Л. П. Зуева, О. В. Ковалишена и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 6 (103). – С. 4-10.

25. Информационная подсистема эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи: новые решения старых проблем / В.И. Сергеевнин, И.В. Фельдблюм, Н.И. Маркович, и др. // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1. – № 4. – С.5-8.

26. Использование поливалентной вакцины Псевдовак при синегнойных инфекциях ожоговых ран / Б. Полажек-Корнека, З. Дзядур-Голдштайн, М. Сирек, и др. // Ежегодники Ожогов. – 1992. – № 2-3. – С.35-38.

27. К проблеме лечения обожженных с комбинированными и сочетанными поражениями [Электронный ресурс] / А.А. Стопницкий, А.Д. Фаязов, В. У. Убайдуллаева, и др. // Комбустиология. – 2013. – № 49-50. – Режим доступа: <http://www.Burn.Ru>. (дата обращения 03.07.2017).

28. Ковалевский, А.А. Анализ результатов лечения пациентов с обширными ожогами / А.А. Ковалевский, А.А. Рыбаков // Сборник научных трудов. IV съезд комбустиологов России. – 2013. – С.23-25.

29. Коза, Н.М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и профилактика (обзорная лекция) / Н.М. Коза // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30. – № 3. – С.135-143.

30. Кривошеева, Н.В. Мониторинг антибиотикорезистентности у пациентов многопрофильного хирургического стационара / Н.В. Кривошеева, Е.А. Шевчук, С.М. Труфанова // Инфекции и иммунитет. – 2012. – № 1–2. – С.482–483.

31. Кригер, Е.А. Мониторинг инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в стационаре: повторные поперечные исследования \ Е.А. Кригер, О.В. Самодова, А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2016. – № 3. – С.59-64.

32. Крылов, К.М. Гель «Лиоксазин» в лечении ожогов I-IIIa степени / К.М. Крылов, И.Д. Козулин, П.К. Крылов // Сборник научных трудов. IV съезд комбустиологов России. – 2013. – С.109-110.

33. Кубраков, К.М. Этиологическая структура и резистентность основных возбудителей раневой инфекции у пациентов с ожоговой болезнью / К.М. Кубраков, И.А. Ковалёва, А.В. Павленко // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20. – № 6. – С.53-59.

34. Кузин, А.А. Теоретические представления об эпидемиологии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / А.А. Кузин, А.Б. Белов, Д.А. Жарков и др. // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. XXXIV. – № 4. – С.10-17.

35. Лаврентьева, А. Диагностика и терапия инфекционных осложнений у пострадавших с термической травмой / А. Лаврентьева, И.В. Шлык, В.А. Панафидина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – № 2. – С.56-63.

36. Лярский, П.П. Дезинфекция аэрозолями: учебное пособие / П.П. Лярский, В.М. Цетлин. – Москва: Медицина, 1981. – 176 с.

37. Марченко, А.Н. Научно-организационное обоснование профилактики инфекции, связанных с оказанием медицинской помощи, путем совершенствования дезинфекционных мероприятий: автореф. дис. ... д-р. мед. наук: 14.02.02. / Марченко Александр Николаевич. – Иркутск, 2013. – 39 с.

38. Микрофлора бронхоальвеолярного отделяемого у больных с ингаляционной травмой / А.В. Макаров, Е.Б. Лазарева, Е.Д. Меньшикова и др. //

Современные аспекты лечения термической травмы: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию первого ожогового центра России. – 2016. – С.168.

39. Многоэтапная перспективная оценка результативности технологии аэрозольного распыления дезинфектантов в обеспечении биологической безопасности акушерских стационаров. Результаты заключительных этапов оценки / А.А. Вакарина, А.П. Ребешенко, А.С. Корначёв, и др. // Дезинфектология. Антисептика. – 2013. – Т. 4. – № 2. – С.22-27.

40. Многоэтапная перспективная оценка результативности технологии аэрозольного распыления дезинфектантов в обеспечении биологической безопасности акушерских стационаров. Результаты первых этапов оценки / А.А. Вакарина, А.С. Корначёв, А.П. Ребешенко, и др. Дезинфектология // Антисептика. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С.34-42.

41. МР 3.5.1.0103-15 Методические рекомендации по применению метода аэрозольной дезинфекции в медицинских организациях - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. – 11 с.

42. Надзор за соблюдением санитарно-эпидемиологического законодательства при оказании медицинской помощи в целях обеспечения ее качества и безопасности / А.А. Мельникова, А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, и др. // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 1. – С.74-80.

43. Новицкая, Н.В. Эпидемический процесс раневых инфекций, вызванных *P.aeruginosa* и *A.baumannii* в ожоговом стационаре многопрофильной больницы / Н.В. Новицкая // Политравма. – 2010. – № 4. – С.72-75.

44. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. – 176 с.

45. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: государственный доклад. - М.: Федеральная

служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. – 206 с.

46. Ожоговый сепсис: особенности развития и ранней диагностики / В.А. Ильина, И.В. Шлык, К.М. Крылов, и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – № 5. – С.16-24.

47. Олански В. Результаты использования вакцины «Псевдовак» для лечения синегнойной инфекции у детей в клинике детской хирургии: автореф. дис. ... д-р. мед. наук / Олански Витольд. – Белосток, 1992. – 166 с.

48. Опыт внедрения концепции «изолированный пациент» в отделении реанимации и интенсивной терапии / А.Г. Чижов, А.Н.Кудрявцев, В.В.Кулабухов, и др. // Медицинский совет. – 2013. – № 5-6. – С.53-58

49. Особенности возбудителей раневой инфекции у пациентов с термической травмой / Е.В. Дударева, Е.В. Сабирова, Е.С. Некаева, и др. // Медицинский альманах. – 2012. – № 5 (24). – С.181-183.

50. Особенности инфицирования ожоговых ран / В.А. Самарцев, М.В. Кузнецова, Т.И. Карпунина, и др. // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22. – № 2. – С.199-206.

51. Петрухина, М.И. Эпидемиологическое значение бактериальных плёнок (обзор) / М.И. Петрухина, Г.В. Ющенко, Н.Г. Политова // Медиаль. – 2015. – № 3 (17). – С.9-17.

52. Плешков, А.С. Опыт лечения пострадавших с критическими ожогами / А.С. Плешков, С.Г. Шаповалов, А.В. Панов // Современные аспекты лечения термической травмы: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию первого ожогового центра России. – 2016. – С.84-86.

53. Плотник, К. Ожоговые раны, инфицированные *Pseudomonas aeruginosa* - анализ положительных бактериологических посевов и их связь с применением специфической вакцины / К. Плотник, Р. Пабыянчик, А. Пастернак // Терапия ран. – 2008. – № 5 (1). – С.1-6.

54. Проблеме лечения обожженных с комбинированными и сочетанными поражениями / А.Д. Фаязов, С.И. Шукуров, У.Р. Камилов, и др. // Сборник научных трудов. IV съезд комбустиологов. – 2013. – С.37-38.

55. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. - М.: Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»; Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ); Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2017. – 156 с.

56. Пути совершенствования лабораторной диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / В.Г. Акимкин, В.И. Покровский, Е.Б. Брусина, и др. // Медицинский альманах. – 2012. – № 2 (21). – С.12-16.

57. Разработка способа лечения пациентов с ожогами, инфицированными полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами / А.Г. Афиногенова, Г.Г. Родионов, Т.М. Ворошилова, и др. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. – № 1. – С.71-77.

58. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ / В. Б. Белобородов, Е.В. Елисеева, Е. Е. Басин и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61. – № 5 –6. – С.32-42.

59. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-β-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане / А.В. Тимохова, В.К. Козырева, Д.В. Тапальский, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14. – № 2. – С.132-152.

60. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России / В.Н. Ильина, Г.К. Решедько, Е.Л. Рябкова, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – № 10 (2). – С.163-179.

61. Результаты комплексного лечения глубоких ожогов / В.А. Самарцев, М.В. Кузнецова, Т.И. Карпунина и др. // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. XXX. – № 1. – С.15-19.

62. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара / В.А. Багин, В.А. Руднов, Г.Б. Колотова, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20. – № 2. - С.132-140.

63. Руднов, В.А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / А.В. Дехнич, В.А. Руднов, В.А. Ушаков, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 13 (4). – С.294-303.

64. Сатосова, Н.В. Эпидемиология и профилактика инфекции кровотока в отделении ожоговой реанимации и интенсивной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В.Сатосова. – СПб., 2012. – 24 с.

65. Свистунов, С.А. Эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в системе стационарной специализированной медицинской помощи \ С.А. Свистунов, А.А. Кузин, Д.А. Жарков // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 4. – С.65-69.

66. Состояние оказания комбустиологической помощи населению Киева за 2012 год / А.В. Воронин, В.М. Назаренко, Н.П. Исаенко, и др. // Сборник научных трудов. IV съезд комбустиологов России. – 2013. – С.18-19.

67. Сроки контаминации ожоговых ран нозокомиальной флорой / А.Ю. Киселев, В.В. УСОВ, Е.В.Шмагунова, и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 1 (79). – С.28-31.

68. Структура и клинико-эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в хирургических стационарах / В.Г. Акимкин, А.В. Чистова, Н.П. Ефремова, и др. // Медицинский алфавит. – 2014. – С.14-19.

69. «Старые и новые» проблемы инфузионной терапии у пациентов в остром периоде тяжелой ожоговой травмы / А.У. Лекманов, Д.К. Азовский, С.Ф. Пилютик // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 6 . – № 1. – С.74-81.

70. Туркутюков, В.Б. Этиология гнойно-септических осложнений при ожоговой травме и мониторинг чувствительности микроорганизмов к антибиотикам / В.Б. Туркутюков, Т.Д. Ибрагимова, Е.В. Шмагунова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С.70-72.

71. Унижаева, А.Ю. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи при ожоговой травме [Электронный ресурс] / А.Ю. Унижаева, С.А. Мартынчик // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – № 2071–5021. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/447/30>. (дата обращения 10.08.2018).

72. Управление медицинскими рисками как основа обеспечения безопасности медицинской деятельности в многопрофильном стационаре / Е.Ю. Лудупов, А.М. Данчинова, М.А. Денисова // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 2. – С.56–59.

73. Уровень заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в отделениях высокого эпидемиологического риска инфицирования / А.В. Тутельян, В.Г. Акимкин, Г.Г. Марьин // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С.69-73.

74. Федеральные клинические рекомендации. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. - М.: Б.И. Асланов, Л.П. Зуева, А.В. Любимова, и др., 2014. – 58 с.

75. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности возбудителей раневой ожоговой инфекции / Е.В. Дударева, Е.В. Сабирова, Е.С.



Некаева, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14. – № 4. – С.342-346.

76. Хохлявин, Р. Л. Антибактериальная терапия раневой ожоговой инфекции: резервы ее оптимизации / Р.Л. Хохлявин, Э.А. Ортенберг // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т. 13. – № 3-1 (71). – С.91-93.

77. Частота развития осложнений у больных с обширными ожогами в зависимости от сроков госпитализации / В.А. Стукалюк, И.А.Усачев, И.В. Новиков, и др. // Сборник научных трудов. IV съезд комбустиологов России. – 2013. – С84-85.

78. Эпидемиологическая диагностика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на современном этапе / А.В. Тутельян, В.Г. Акимкин, М.Н. Замятин и др. // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3. – № 32 (407). – С.5-10.

79. Эпидемиологическая диагностика - основа риск-ориентированных технологий профилактики госпитальных инфекций / Б.И. Асланов, В.С. Высоцкий, К.Д. Васильев, и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16. – № 5 (96). – С.69-74.

80. Эпидемиологическая оценка факторов риска инфекционных осложнений у раненых и пострадавших с тяжелыми травмами / А.А. Кузин, Д.А. Жарков, П.И. Огарков, и др. // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7. – № 1. – С.75-79.

81. A multimodal infection control concept in a burn intensive care unit - lessons learnt from a meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak / C. Baier, E. Ebadi, R. Ipaktchi, et al. // J Hosp Infect. – 2018. – № 98 (2). – P. 127-133.

82. Alexander, J.W. Immunological control of *Pseudomonas* infection in burn patients: a clinical evaluation / J.W. Alexander, M.W. Fisher, B.G. MacMillan // Arch. Surg. – 1971. – № 102. – P. 31-35.

83. American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns // G. David, M.D. Greenhalgh, R. Jeffrey, et al. // J Burn Care Res. – 2007. – № 28 (6). – P. 776-90.

84. An innovative approach to hospital sanitization using probiotics: in vitro and field trials / F. Anastasi, G.B. Costa, V. LaFauci, et al. // *J Microb Biochem Technol.* – 2015. – № 160-164. – P. 1948-5948.
85. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections / C. Suetens, K. Weist, L.D. Hogberg, et al. // *ECDC surveillance report. Annual epidemiological report.* – 2014. – P. 1-23.
86. Anti-Pseudomonas immunoglobulin. IV. Combined anti-Pseudomonas immunoglobulin and Pseudomonas vaccine immunotherapy of burned patients--clinical investigations / B. Schiller, E. Lysakowska, E. Tomanek, et al. // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 1984. – № 32 (5). – P. 523–528.
87. Assessment of a Central Line-Associated Bloodstream Infection Prevention Program in a Burn-Trauma Intensive Care Unit / A. Cochran, C. Carper, I. Faraklas, et al. // *JAMA Surg.* – 2016. – № 151 (5). – P. 485-486.
88. Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance / A. M. Lachiewicz, C.G. Hauck, D.J. Weber, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2017. – № 65 (12). – P. 2130-2136.
89. Benchmarking outcomes in the critically injured burn patient / D.L. Hayden, J. Goverman, M.B. Klein, et al. // *Ann Surg.* – 2014. – № 259 (5). – P. 833-841.
90. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis / B. Allegranzi, C. Combescure, S. Bagheri, et al. // *The Lancet.* – 2011. – № 377 (9761). – P. 228-41.
91. Burns [electronic resource] // WHO. – 2012. – № 365. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/index.html>.
92. Coban, Y.K. Infection control in severely burned patients / Y.K. Coban // *World J Crit Care Med.* – 2012. – № 1 (4). – P. 94-101.
93. Comparison of the effects of multicomponent vaccine and a formalin killed cell vaccine on protection against enzootic of hemorrhagic pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* in mink / C. Abe, H. Noda, J.Y. Homa, et al. // *Zentralbl. Bakteriolog.* – 1981. – № 249 (3). – P. 413-417.

94. Dudeck, M. A. National healthcare safety network (NHSN) report / M.A. Dudeck, T.C. Horan, K.D. Peterson // *MStat.* – 2011. – P. 35.
95. Dudeck M. A. National healthcare safety network (NHSN) report, data summary for 2011, device-associated module / M.A. Dudeck, T.C. Horan, K.D. Peterson, et al. // *MStat.*, – 2013. – P. 35.
96. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients / A. Pan, B. Cookson, D.S. Yokoe, et al. // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2014. – Vol. 20. – № 1. – P.1-55.
97. Epidemiologic and bacteriologic study of the burned patients from the plastic surgery department of the county emergency hospital of ploiești, over a 4 years period (2010-2013) / A. Zbucea, O. Racasan, V. Falca, et al. // *Chirurgia.* – 2015. – № 4. – P. 362-367.
98. Fajardo, C. L. Pseudomonas vaccine III. Evaluation of polyvalent vaccine / C. L. Fajardo, H.F. Laborde // *J. Bact.* – 1968. – № 95. – P. 1968-1969.
99. Feller, J. Pseudomonas vaccine and hyperimmune plasma for burned patients / J. Feller, C. Pierson // *Arch. of Surg.* – 1968. – № 97 (6539). – P. 225-230.
100. Fisher, M. W. New immunotype schema for Pseudomonas aeruginosa based on protective antigens / M.W. Fisher, H.B. Devlin, F.J. Gnabasik // *J. Bact.* – 1969. – № 98. – P. 835-840.
101. Gendy, J.F. Prediction of Risk Factors for Infection Occurrence in Patients with Burn Injury / J.F. Gendy // *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare.* – 2017. – Vol. 7. – № 12. – P. 22-30.
102. Gram negative wound infection in hospitalised adult burn patients-systematic review and metanalysis / E.A. Azzopardi, E. Azzopardi, C. Liberato, et al. // *PLOS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – № 4. – P. 1-7.
103. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, Healthcare-associated Pneumonia / This official statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America was

approved by the ATS Board of Directors, December 2004 and the IDSA Guideline Committee // *Am J Respir Crit Care Med.* – Vol. 171. – P. 388–416.

104. Health Statistics and Information Systems: Disease Burden Estimates for 2000–2012 [electronic resource] / WHO – 2012. – Available at: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index2.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html).

105. Heptavalent *Pseudomonas* vaccination in seriously burned children / A.O. James, F.C. Nance, J.R. Neill, et al. // *Jour. of Pediatr. Surg.* – 1971. – № 6 (5). – P. 548-553

106. Homma, Y.A multicomponent *Pseudomonas aeruginosa* vaccine consisting to toxoids of protease, elastase, exotoxin A and a common protective antigen (OEP). Application in patients with diffuse panbroncholoitis. In: Basic research and clinical aspects of *Pseudomonas aeruginosa* / Y.A Homma, H. Tanimoto // *Karger.* – 1986. – P. 215-221.

107. Incidence and mortality of healthcare-associated infections in hospitalized patients with moderate to severe burns / C.S. Chen, I.H. Chen, S.M. Sun, et al. // *J Crit Care.* – 2019. – № 54. – P. 185-190.

108. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units / J.L. Vincent, J. Marshall, J. Rello, at al. // *JAMA.* – 2009. – № 302 (21). – P. 2323-2329.

109. Jones, R.J. Antibody responses of burned patients immunized with, a polyvalent *Pseudomonas* vaccine. / R.J. Jones // *J. Hyg. (Lond.).* – 1979. – № 82 (3). – P. 453-462.

110. Kramer, A. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. / A. Kramer, I. Schwebke, G. Kampf. // *BMC Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 6. – P. 130.

111. Kristaq M. Epidemiology of infections in a burn unit / M. Kristaq, B. Elizana, Y. Petrela, at al. // *Burns.* – 2013. – Vol. 39. – № 7. – P. 1456-1467.

112. Mortality risk factors in burn care units considering the clinical significance of acinetobacter infections / A. Atilla, A.O. Katrancı, L. Tomak, at al. // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 34-38.

113. The Measured Effect Magnitude of Co-Morbidities on Burn injury Mortality / D. Moore, L. Knowlin, L. Stanford, et al. // *Burns*. – 2016. – №42 (7). – P. 1433–1438.
114. Motility, virulence and protection with, a flagella vaccine against *Pseudomonas aeruginosa* infection; in: Basic research and clinical aspects of *Pseudomonas aeruginosa* / D. Drake, H. Sellin, T.C. Montie, et al. // *Karger*. – 1986. – P. 232-248.
115. National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England / A. Baka, A. Tinglea, H.P. Lovedaya // *J. Hosp. Infect. The Healthcare Infection Society*. – 2014. – Vol. 86. – P. 1-70.
116. National burn repository [electronic resource] // American Burn Association. – 2011. Available from: <http://www.ameriburn.org/2012NBRAnnualReport.pdf>.
117. Next-generation sequencing and comparative analysis of sequential outbreaks caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* at a large academic burn center / C.M. Parobek, D.J. Weber, H. Kanamori, et al. // *Antimicrob agents chemother.* – 2016. – № 60 (3). – P. 1249–1257.
118. O’Flaherty, N. The stethoscope and healthcare-associated infection: a snake in the grass or innocent bystander / N. O’Flaherty, L. Fenelon // *J. Hosp. Infect. Elsevier Ltd.* – 2015. – Vol. 91. – № 1. – P. 1-7.
119. Outcome predictors and quality of life of severe burn patients admitted to intensive care unit / L. Ganesello, L. Paparella, V. Pavoni, et al. // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. – 2010. – № 18. – P. 24.
120. Parviz, O. ESBL - and MBL-mediated resistance in *Acinetobacter baumannii*: a global threat to burn patients / A. Gholami, A.R. Lari, B. Asghari, et al. // *Le Infezioni in Medicina*. – 2012. – № 3. – P. 182-187.
121. Peck, M.D. Epidemiology of burns throughout the World. Part II: intentional burns in adults / M.D. Peck // *Burns*. – 2012. – №38. – P. 630–637.
122. Powers, J.H. Antimicrobial drug development—the past, present and future / J. H. Powers // *Clin Microbiol Infect.* – 2004. – № 10 (4). – P. 23–31.

123. Protection against hemorrhagic pneumonia of mink by *Pseudomonas aeruginosa* multicomponent vaccine / H. Noda, R. Yanagawa, Y. Aoi, et al. // *Jpn. J. Exp. Med.* – 1979. – № 49 (3). – P. 3199-3207.

124. Reducing the spread of *Acinetobacter baumannii* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a burns unit through the intervention of an infection control bundle / F. Barbut, M. Mimoun, S. Yezlib, et al. – 2013. – Vol. 39. – № 3, P. 395-403.

125. Reduction of the microbiological load on hospital surfaces through probiotic- based cleaning procedures: a new strategy to control nosocomial Infections / A. Branchini, A. Frabetti, A. Vandini, et al. // *Journal of Microbiology & Experimentation* – 2014. – Vol.1. – P. 153-161.

126. Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital / A. Coruh, E. Alp, G.K. Gunay, at al. // *Burn Care Res.* – 2012. – № 33. – P. 379-85.

127. Risk factors for healthcare-associated Infections in adult burn patients / A. M Lachiewicz, B.A. Cairns, D.J. Weber, et al. // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2017. – № 38 (12). – P. 1441-1448.

128. Risk factors for multidrug-resistant Gram-negative infection in burn patients / E. Ballard, J.M. Dulhunty, M.L. Vickers, et al. // *ANZ J Surg.* – 2018. – № 88 (5). – P. 480-485.

129. Risk factors for nosocomial infection in burn patients / F. Ric, P. Coru, T. Atilla, at al. // *Journal of Burn Care & Research.* – 2018. – Vol. 39. – № 3 – P. 379-385.

130. Risk of organism acquisition from prior room occupants: a systematic review and meta-analysis / B.G. Mitchell, E. Dehn, M. Anderson, et al. // *J. Hosp. Infect.* Elsevier Ltd. – 2015. – Vol. 91. – № 3. – P. 211–217.

131. Rosenthal, V.D. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008 / V.D. Rosenthal, D.G. Maki, S. Jamulitrat, at al. // *Am J Infect Control.* – 2010. – № 38 (2). – P. 95-104.

132. Rosenthal, V.D. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009 / V. D. Rosenthal // *American Journal of Infection Control.* – 2012. – Vol. 40. – № 5. – P. 396–407.

133. Sadeghi-Bazargani, H. Epidemiology of burns in Iran during the last decade (2000–2010): review of literature and methodological considerations / H. Sadeghi-Bazargani, R. Mohammadi // *Burns*. – 2012. – № 38 (3). – P. 319-29.

134. Salman, J. M. Effectiveness of an electronic hand hygiene monitoring system on healthcare workers' compliance to guidelines / J.M. Salman // *J. Infect. Public Health. King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences*. – 2015. – Vol. 8. – № 2. – P. 117–126.

135. Successful control of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a burn intensive care unit by addition of universal decolonization with intranasal mupirocin to basic infection prevention measures // D. J. Brooks, J. J. Kim, M. W. Blevins, et al. // *Am J Infect Control*. – 2019. – № 47 (6). – P. 661-665.

136. Surgical burn wound infections and their clinical implications / A. Joseph, C. Peggie, J. Posluszny, et al. // *J Burn Care Res*. – 2011. – № 32 (2). – P. 324–333

137. Surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting [electronic resource] // CDC/NHSN. – 2020. Available at: [http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef\\_current.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf).

138. Systems-based practice in burn care: prevention, management, and economic impact of health care-associated infections / C. S. Hultman, D. Duin, E. Sickbert-Bennett, et al. // *Clin Plast Surg*. – 2017. – № 10. – P. 1016.

139. The ventilation of multiple-bed hospital wards: Review and analysis / C. B. Beggs, C. J. Noakes, E. A. Hathway, et al. // *Am. J. Infect. Control*. – 2008. – Vol. 36. – № 4. – P. 250-259.

140. Tompkins, R. Survival from burns in the new millennium: 70 years' experience from a single institution / R. Tompkins, G. Ronald, M. Tompkins // *Ann Surg*. – 2015. – № 261 (2). – P. 263-268.

141. Underhill, F. P. The significance of anhydremia in extensive superficial burns / F. P. Underhill // *JAMA*. – 1930. – Vol. 95. – № 12. – P. 852–857.

142. Ventilator-associated pneumonia prevention bundle significantly reduces the risk of ventilator-associated pneumonia in critically ill burn patients / C. Johnston, D. Greenhalgh, S. Sen, et al. // J Burn Care Res. – 2016. – № 37 (3). – P. 166-71.

143. WHO/CDS/CSR/EPH. Prevention of hospital-acquired infections a practical guide 2 edition / WHO/CSR, – 2002. – P. 72. Available at: <http://www.who.int>.

144. WHO: Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level: WHO, – 2019. – P. 91. Available at: <http://www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/251730/1/9789241549929-eng.pdf>.



### Стандарт определения случая ИОР

1. Локальные клинические проявления (местная воспалительная реакция) – изменение внешнего вида ожоговой раны:

- 1.1. отторжение струпа;
- 1.2. изменение цвета струпа (потемнение или обесцвечивание);
- 1.3. отек краев ожоговой раны;
- 1.4. импетиго и лизис заживающих участков.

2. Обнаружение при гистологическом исследовании в пограничных с ожоговой раной тканях инвазии лейкоцитами.

3. Выявление возбудителей в биоматериале из раны при взятии тампоном.

4. Морфологические (дифференциально-диагностические критерии).  
Интерпретации результатов микробиологических исследований с учетом значимости отдельных штаммов при высеве полимикробной флоры:

4.1. Колонизация – обнаружение микроорганизмов в невааскуляризованных тканях.

4.2. Инфекция – возбудители в живой ткани и в контакте с сосудами.

Количество микроорганизмов  $10^5$  КОЕ на 1 грамм ткани свидетельствует о высоком риске гематогенного распространения инфекции.

## Карта сбора материала у пациентов ОРИТ ожогового центра

№	Критерий	Описание
1.	№ИБ	
2.	ФИО	
3.	Дата рождения (возраст)	
4.	Пол (м/ж)	
5.	Исход (выздоровление/смерть)	
6.	Дата поступления	
7.	Дата выписки/перевода	
8.	Продолжительность госпитализации	
9.	Диагноз клинический	
10.	Площадь ожога	
11.	Площадь глубоких ожогов	
12.	Операции (дата, вид, объем и продолжительность вмешательства)	
13.	Ингаляционная травма (да/нет, степень поражения 0-4)	
14.	Манипуляции	
14.1.	ЦВК/ПВК	
14.1.1.	дата постановки ЦВК/ПВК	
14.1.2.	дата удаления ЦВК/ПВК	
14.1.3.	длительность стояния ЦВК/ПВК (дней)	
14.2.	ИВЛ	
14.2.1.	взят на ИВЛ (дата)	
14.2.2.	снят с ИВЛ (дата)	
14.2.3.	продолжительность ИВЛ (дней)	
14.3.	МК	
14.3.1.	дата постановки МК	
14.3.2.	дата удаления МК	
14.3.3.	длительность стояния МК (дней)	
14.4.	Трахеостомия	
14.4.1.	дата постановки трахеостомы	
14.4.2.	дата удаления трахеостомы	
14.4.3.	длительность трахеостомии (дней)	
15.	Антибактериальная терапия	
15.1.	антибиотик - наименование (группа)	
15.2.	день назначения от момента госпитализации	
15.3.	схема назначения (суточная доза)	
15.4.	дата назначения	
15.5.	дата отмены	
15.6.	длительность назначения (дней)	
15.7.	смена антибиотика (дата)	
16.	Гнойно-септические инфекции	
16.1.	Инфекция ожоговой раны (ИОР), да/нет (дата диагноза)	

16.1.1.	локальные клинические проявления	
16.1.1.1.	отторжение струпа	
16.1.1.2.	изменение цвета струпа	
16.1.1.3.	отек краев ожоговой раны	
16.1.1.4.	импетиго и лизис заживающих участков	
16.1.2.	инвазия лейкоцитами тканей, пограничных с ожоговой раной	
16.1.3.	посев из ожоговой раны (дата, возбудитель, титр $10^5$ и более, резистентность к антибиотикам)	
16.1.4.	морфологическое исследование ткани (дата) - колонизация/инфекция	
16.2.	Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), да/нет (дата диагноза)	
16.2.1.	Пневмония, да/нет (дата диагноза)	
16.2.1.1.	лихорадка более $38^{\circ}\text{C}$	
16.2.1.2.	ОАК (лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ , лейкопения более $4 \times 10^9/\text{л}$ )	
16.2.1.3.	кашель, диспноэ, тахипноэ (25 дыхательных движений в 1 минуту)	
16.2.1.4.	гнойная мокрота, изменение характера мокроты	
16.2.1.5.	хрипы или бронхиальное дыхание при аускультации	
16.2.1.6.	рентгенологические проявления	
16.2.1.6.1.	инфильтраты	
16.2.1.6.2.	консолидация	
16.2.1.6.3.	кавитация	
16.2.2.	ВАП, да/нет (дата диагноза)	
16.2.2.1.	продолжительность ИВЛ 3 или более суток	
16.2.2.2.	лихорадка более $38^{\circ}\text{C}$	
16.2.2.3.	ОАК (лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ , лейкопения более $4 \times 10^9/\text{л}$ )	
16.2.2.4.	признаки ухудшения показателей оксигенации	
16.2.2.4.1.	снижение индекса оксигенации ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )	
16.2.2.5.	посев из эндотрахеального аспирата (дата, возбудитель, титр $10^5$ и более, резистентность к антибиотикам)	
16.2.2.6.	посев из бронхоальвеолярного лаважа (дата, возбудитель, титр $10^4$ и более, резистентность к антибиотикам)	
16.2.2.7.	проведение защищенной браш-биопсии (дата, возбудитель, титр $10^3$ и более, резистентность к антибиотикам)	
16.3.	Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК), да/нет (дата	

	диагноза)	
16.3.1.	Местная КАИК, без положительного высева из крови	
16.3.1.1.	бактериологическое исследование ЦВК (дата, возбудитель, количественный посев титр $10^3$ и более или полуколичественный посев более 15 КОЕ, резистентность к антибиотикам)	
16.3.1.2.	местное воспаление в месте постановки катетера или туннеля	
16.3.2.	Генерализованная КАИК (без положительного высева из крови)	
16.3.2.1.	системные клинические проявления (гипертермией более $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , ознобом и/или гипотензия);	
16.3.2.2.	бактериологическое исследование крови (дата, возбудитель, резистентность к антибиотикам)	
16.3.2.3.	бактериологическое исследование ЦВК (дата, возбудитель тот же, что и из крови, количественный посев титр $10^3$ и более или полуколичественный посев более 15 КОЕ)	
16.4.	Катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей (КАИМВП), да/нет (дата диагноза)	
16.4.1.	продолжительность катетеризации мочевого пузыря 2 или более суток	
16.4.2.	лихорадка выше $38^{\circ}\text{C}$ ,	
16.4.3.	боль или болезненность в надлобковой области	
16.4.4.	боль или болезненность в области костовертебрального угла	
16.4.5.	бактериологическое исследование мочи (дата, возбудитель (не более 2-х), количественный посев титр $10^5$ и более, резистентность к антибиотикам)	