

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-052-089:615.33:614.21

**В.Г. Гусаров, О.Э. Карпов, М.В. Дементиенко,
Е.Е. Нестерова, Н.Н. Лашенкова, М.Н. Замятин**

ИЗМЕНЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ БАКТЕРИЕМИЙ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ КАК РЕЗУЛЬТАТ МОНИТОРИНГА И УПРАВЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. E-mail: gusarov1974@mail.ru

Цель. Оценить изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у больных хирургического профиля после внедрения системы мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре. **Материалы и методы.** Проведено интервенционное исследование с историческим контролем. Характер интервенции: система мониторинга и управления антибиотикорезистентностью на основе стратегии контроля антимикробной терапии, которая включала мультидисциплинарную группу специалистов по антибиотикотерапии, протоколы эмпирической антимикробной терапии и периоперационной антибиотикопрфилактики, систему инфекционного контроля, совершенствование бактериологической лаборатории стационара, образовательные программы, внутренний аудит. Начало интервенционного периода – июнь 2013 года. Проведен анализ данных преинтервенционного (январь 2011 – июнь 2013) и интервенционного (июль 2013 – декабрь 2015) периода. У хирургических пациентов оценивали частоту бактериемий, вызванных метициллин-резистентным *S. aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентным энтерококком (VRE), энтеробактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), полирезистентными неферментирующими грамотрицательными бактериями (MDR-НФГОБ), частоту кандидемий, длительность госпитализации, летальность. **Результаты.** В интервенционном периоде достигнуто достоверное уменьшение частоты бактериемий, вызванных MDR-НФГОБ с 50 (14,8%) до 16 (4,7%), $p < 0,0001$, VRE с 10 (3,0%) до 0, $p = 0,0008$ и частоты кандидемий с 29 (8,6%) до 13 (2,8%), $p = 0,011$. Частота бактериемий, вызванных ESBL-энтеробактериями достоверно не изменилась [103 (30,6%) против 86 (25,1%), $p = 0,124$]. Количество MRSA-бактериемий остается низким [5 (1,5%) против 1 (0,3%), $p = 0,121$]. Получено достоверное снижение летальности с 36,8% до 22,3%, $p < 0,007$, длительность госпитализации не изменилась [34 (Q1-Q3 21-64) сут. и 34 (Q1-Q3 17,25-60,75) сут., $p = 0,415$]. **Заключение.** Внедрение системы мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре позволяет качественно изменить этиологическую структуру бактериемий, значительно уменьшить частоту кандидемий и бактериемий, вызванных MDR-НФГОБ и VRE за счет повышения эффективности антимикробной терапии инфекционных заболеваний и осложнений, что ведет к достоверному снижению летальности при инфекциях кровотока у пациентов хирургического профиля.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, бактериемия, антибиотикорезистентность, летальность при бактериемии.

**V. G. Gusarov, O. E. Karpov, M.V. Dementienko,
E. E. Nesterova, N. N. Lashenkova, M. N. Zamyatin**

CHANGING ETIOLOGICAL STRUCTURE AND OUTCOMES OF BACTERIEMIA IN SURGICAL PATIENTS AS A RESULT OF MONITORING AND MANAGEMENT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Federal State Institution «N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center» Ministry of Health of the Russian Federation, 105203, Moscow, Nizhnyaya Pervomayskaya str. 70

Objective. Evaluate the change of etiological structure and clinical outcomes of bacteremia in surgical patients after the implementation the system of monitoring and control antibiotic resistance in a multidisciplinary hospital. **Materials and methods.** Interventional study with historical controls. The intervention: antibiotic stewardship program, including a group of experts on antimicrobial therapy, antimicrobial therapy and prophylaxis protocols, infection control, improving hospital bacteriological laboratory, educational programs, internal audit. Study onset: June 2013. Analysis of pre-intervention (Jan. 2011-June 2013) and intervention (July 2013-Dec. 2015) periods was carried out. We assessed incidence of bacteremia caused by methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), vancomycin-resistant Enterococci (VRE), ESBL-producing Enterobacteriaceae, MDR Gram-negative non-fermenting bacteria (MDR-NFGB), incidence of candidemia, hospital length of stay (LOS) and mortality of surgical patients with bacteremia. **Results.** In the intervention period a significant decrease in the incidence of bacteremia caused by MDR-NFGB from 50 (14,8%) to 16 (4,7%), $p < 0,0001$, VRE from 10 (3,0%) to 0, $p = 0,0008$ and incidence of candidemia from 29 (8,6%) to 13 (2,8%), $p = 0,011$, was detected. The frequency of bacteremia caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae did not significantly change [103 (30,6%) vs. 86 (25,1%), $p = 0,124$]. Number of MRSA bacteremias remained low [5 (1,5%) vs. 1 (0,3%), $p = 0,121$]. There was a significant reduction of mortality from 36,8% до 22,3%, $p < 0,007$ in the group of surgical patients with bacteremia. The LOS did not change significantly [34 (IQR 21-64) days и 34 (IQR 17,25-60,75) days, $p = 0,415$]. **Conclusion.** Implementation of system monitoring and control antimicrobial resistance in multidisciplinary hospital allows to significantly reduce mortality in surgical patients with bloodstream infections due to changes in etiological structure of bacteremia, reduction of the incidence of candidemia and bacteremia caused by MDR-NFGB and VRE, which may be the result of improving the quality of antimicrobial therapy of severe infections.

Keywords: surgical infection, bacteremia, antimicrobial resistance, mortality in bacteraemia..

Введение

В настоящее время в Российской Федерации предполагаемый уровень заболеваемости нозокомиальными инфекциями составляет 2,3-2,5 млн. случаев в год, составляя 11,5-27,8% от всех гнойно-воспалительных инфекций хирургического стационара [1-4]. В хирургических стационарах продолжает расти число инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, ранее не проявлявших активного участия в развитии послеоперационных гнойных осложнений [5]. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования EPIC II основными возбудителями нозокомиальных инфекций являются представители семейства *Enterobacteriaceae* – 35,7% случаев всех инфекций, *Pseudomonas aeruginosa* – 19,9%, *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* – 8,8%, *Staphylococcus aureus* – 20,5%, *Enterococcus spp.* – 10,9%, *Candida spp.* – 17,0% [6]. Наиболее опасные нозокомиальные микроорганизмы с точки зрения устойчивости к антибиотикам и трудности выбора антимикробной терапии (АМТ) выделены в группу «ESKAPE» [7]. При этом, развитие кандидемии и ESKAPE-ассоциированной бактериемии, у стационарных больных, в том числе у больных после хирургических вмешательств, значительно увеличивает длительность госпитализации, стоимость лечения и риск неблагоприятного исхода [6, 8-13].

Предпосылки для проведения исследования в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва. Основными предпосылками для проведения исследования была растущая антибиотикорезистентность в стационаре. Начиная с 2011 года, имея в арсенале все технологии медицинской помощи в неограниченной доступности, врачи стали сталкиваться с тяжелой инфекцией у больных, вызванной, микроорганизмами, экстремально-устойчивыми практически ко всему спектру антибиотиков. Так, уровень резистентности важнейших возбудителей хирургических инфекций, таких как *Klebsiella pneumoniae*, достигал 90% к цефалоспорином III-IV поколения, 26% штаммов были устойчивы к карбапенемам, устойчивость

Pseudomonas aeruginosa и *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* приблизилась к 80-100% ко всем антибиотикам [14-16]. Частота бактериемий, вызванных патогенами группы «ESKAPE» в 2011 году составила 49,8%, такой же была летальность в этой группе больных. Во многих случаях пациенты погибали от инфекции, не смотря на применение самых современных методов хирургического лечения и периоперационной интенсивной терапии. При этом расходы на закупку антибиотиков, в том числе современных, ежегодно росли и в 2011 году превысили 50 млн. рублей.

В результате стало очевидно, что вместо наращивания технологий “воздействия” необходимо применение методов контроля формирования и распространения антибиотикорезистентности, основной задачей которых является не снижение частоты инфекционных осложнений в хирургическом стационаре в целом, а снижение частоты инфекции, вызванной проблемными резистентными возбудителями.

Цель исследования. Оценить изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у больных хирургического профиля после внедрения системы мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое интервенционное исследование с историческим контролем в 600-коечном многопрофильном стационаре ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва (далее – Центр). В Центре ежегодно проходит лечение 27 000 – 31 000 пациентов и выполняется 16 000 – 18 000 хирургических вмешательств различной степени сложности.

В качестве интервенции в Центре реализована система мероприятий по мониторингу и управлению антибиотикорезистентностью. За основу принята стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ), основные положения которой были адаптированы и внедрены в стационаре. Они включали в себя создание мультидисци-

плинарной группы специалистов, принимающих стратегические решения о применении антибиотиков, протоколы эмпирической АМТ (основаны на данных о локальной антибиотикорезистентности) и периоперационной антибиотикопрофилактики (далее – Протоколы), систему инфекционного контроля в отделениях стационара, совершенствование бактериологической лаборатории стационара, образовательные программы для медицинского персонала по вопросам эффективного инфекционного контроля и рациональной АМТ, внутренний аудит исполнения Протоколов.

Начало интервенционного периода: июнь 2013 года (дата введения в действие первой редакции Протоколов).

Проведен анализ данных за 30 мес. преинтервенционного (январь 2011 – июнь 2013) и 30 мес. интервенционного (июль 2013 – декабрь 2015) периода.

В течение периода исследования фиксировали все случаи бактериемии у пациентов хирургического профиля. При наличии показаний для исследования крови на стерильность проводился забор крови в стандартные флаконы со средами ВАСТЕС™ Plus Aerobic/F Medium и ВАСТЕС™ Plus Anaerobic/F Medium с последующим культивированием флаконов в анализаторе ВАСТЕС 9050, Vестon Dickinson в течение 5 суток. В случае выявления роста микроорганизмов в крови проводили выделение чистой культуры методом посева на твердые питательные среды с последующей видовой идентификацией и определением чувствительности к антибиотикам в автоматических бактериологических анализаторах «WalkAway 40» и «Vitek 2» с применением международных критериев EUCAST.

При изучении этиологической структуры бактериемий основное внимание было уделено возбудителям «ESKAPE» и *Candida spp.*, так как инфекции, вызванные данными микроорганизмами, вызывают наибольшие трудности при назначении антибиотиков и антимикотиков у хирургических больных.

Проведена оценка следующих показателей: структура инфекций, вызвавших бактериемию у хирургических больных, частота использования инвазивных устройств, частота бактериемий, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA), ванкомицин-резистентным энтерококком (VRE), энтеробактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), полирезистентными неферментирующими грамотрицательными бактериями (MDR-НФГОБ), частота и этиологическая структура кадимий, длительность госпитализации и летальность пациентов хирургического профиля с бактериемией.

Статистические методы: описательные переменные представлены в виде n (%) и медиана М (первый и третий квартили Q1-Q3). При определении статистической достоверности различий для абсолютных величин использован критерий Манна-Уитни, для относительных величин точный критерий Фишера.

Результаты

В исследование включено 295 больных хирургического профиля, у которых в период госпитализации развилась бактериемия. Из них 133 пациента включены в преинтервенционном периоде и составили контрольную

Таблица 1

Общая характеристика групп исследования
Characteristics of study groups

Характеристики групп исследования Feature	Контрольная группа Control group (n=133)	Основная группа Intervention group (n=162)	p-значение p-value
Мужской пол, n (%) Male gender, n (%)	92 (69,2)	92 (56,8)	0,030
Возраст, медиана (Q1-Q3) Age, median (IQR)	59 (51-70)	60 (49,25-66,75)	0,972
<u>Сопутствующая патология:</u> <u>Comorbidities:</u>			
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	20 (15,0)	36 (22,2)	0,136
ХСН (NYHA II-IV), n (%) <i>CHF (NYHA II-IV), n (%)</i>	39 (29,3)	52 (32,1)	0,615
<u>Сопутствующая терапия:</u> <u>Concomitant therapy:</u>			
Глюкокортикостероиды, n (%) <i>Glucocorticosteroid therapy, n (%)</i>	6 (4,5)	5 (3,1)	0,552
Полухимиотерапия, n (%) <i>Chemotherapy, n (%)</i>	6 (4,5)	8 (4,9)	0,998
Количество оперированных пациентов, n (%) Number of operated patients, n (%)	126 (94,7)	155 (95,7)	0,786
Количество пациентов, оперированных повторно, n (%) Number of patients who were reoperated, n (%)	75 (56,4)	104 (64,2)	0,189

Прим. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note. CHF – chronic heart failure

группу исследования, 162 больных включены в интервенционный период и составили основную группу. Все больные в момент развития бактериемии имели клинико-лабораторные проявления инфекции. Общая характеристика групп представлена в таблице 1.

Распределение по полу несколько отличалось в группах исследования, в контрольной группе было достоверно больше мужчин, чем в основной группе (69,2% против 56,8%, $p=0,03$), что, вероятно, связано с колебанием потока пациентов, так как исследователи не могли повлиять на распределение данного признака. Группы исследования были хорошо сбалансированы по возрасту, характеру сопутствующей патологии и проводимой терапии, которые могли способствовать развитию инфекции и бактериемии. Абсолютному большинству больных в группах исследования (94,7% и 95,7%, $p=0,786$) в ходе госпитализации были выполнены хирургические вмешательства различной степени сложности. Более половины пациентов в контрольной и основной группе были оперированы повторно (56,4% и 64,2% соответственно, $p=0,189$) в связи с развитием хирургических осложнений, либо повторное вмешательство было выполнено в качестве этапного хирургического лечения. Любую повторную операцию, как дополнительную инвазию, считали самостоятельным

фактором риска развития нозокомиальной инфекции и бактериемии, вызванной проблемными госпитальными возбудителями. Распределение пациентов по характеру хирургического вмешательства представлено в таблице 2.

В группах исследования не обнаружено значимых отличий по характеру хирургических вмешательств у пациентов. Отмечено, что приблизительно в 50% случаев в обеих группах бактериемии развивались после выполнения высокотравматичных открытых операций на сердце и магистральных сосудах, а также после операций по поводу новообразований органов брюшной полости. Это именно те направления хирургии, где применение малоинвазивных технологий пока носит ограниченный характер. Второе место по частоте занимали санирующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации (23,0% и 20,7%, $p=0,664$), при данном виде хирургических вмешательств в силу специфики патологического процесса часто требовались повторные этапные операции (например, чрескожное наружное дренирование при деструктивном панкреатите, вторичная хирургическая обработка ран и т.д.), что безусловно увеличивало риск вторичного инфицирования и бактериемии. Четвертое место занимали нейрохирургические вмешательства, в большинстве случаев это были операции наружного вен-

Таблица 2

**Общая характеристика хирургических вмешательств
General characteristics of surgeries**

Характер хирургического вмешательства Feature of surgeries	Контрольная группа Control group	Основная группа Intervention group	p-значение p-value
Сердечно-сосудистая хирургия, n (%) Cardiovascular Surgery, n (%)	46 (36,4)	64 (41,3)	0,461
Санирующие операции по поводу гнойно-воспалительных заболеваний, n (%) Surgery for surgical infections, n (%)	29 (23,0)	32 (20,7)	0,664
Общехирургические вмешательства по поводу новообразований брюшной полости и малого таза, n (%) General surgery for tumors of the abdomen and pelvis, n (%)	17 (13,5)	17 (11,0)	0,583
Нейрохирургия, n (%) Neurosurgery, n (%)	17 (13,5)	16 (10,3)	0,459
Травматология-ортопедия, n (%) Traumatology & Orthopedy, n (%)	4 (3,2)	7 (4,5)	0,759
Урологические вмешательства по поводу невоспалительных заболеваний мочевыводящих путей, n (%) Urological surgery for non-inflammatory diseases of the urinary tract, n (%)	3 (2,4)	7 (4,5)	0,52
Торакальные операции на легких и трахее, n (%) Thoracic surgery on the lungs and trachea, n (%)	3 (2,4)	6 (3,9)	0,522
Офтальмологические вмешательства, n (%) Ophthalmic surgery, n (%)	2 (1,6)	1 (0,6)	0,589
Эндоскопические вмешательства на верхних отделах ЖКТ и желчевыводящих путях, n (%) Endoscopic surgery of the upper gastrointestinal tract and biliary tract, n (%)	2 (1,6)	4 (2,6)	0,694
Диагностические хирургические вмешательства, n (%) Diagnostic surgery, n (%)	3 (2,4)	1 (0,6)	0,329
Итого In total	126 (100,0)	155 (100,0)	

Профиль пациентов и частота применения инвазивных устройств при бактериемии
Patients profile and the frequency of the use of invasive devices with bacteremia

Характеристики групп исследования Feature	Контрольная группа Control group (n=337)	Основная группа Intervention group (n=342)	p-значение p-value
Количество положительных гемокультур, n (% от общего числа исследований крови на стерильность) Number of positive blood cultures, n (% of total blood tests for sterility)	337 (11,6)	342 (12,5)	0,347
Профиль отделения Profile of departments			
ОРИТ, n (%) ICU, n (%)	277 (82,2)	270 (78,9)	0,288
Хирургия, n (%) Surgery, n (%)	39 (11,6)	57 (16,7)	0,062
Терапия, n (%) Internal Medicine, n (%)	21 (6,2)	15 (4,4)	0,308
Инвазивные устройства Invasive devices			
Инвазивная ИВЛ, n (%) Invasive mechanical ventilation, n (%)	190 (56,4)	145 (42,4)	<0,001
ЦВК, n (%) CVC, n (%)	258 (76,6)	259 (75,7)	0,857
Уретральный катетер, n (%) Urinary catheter, n (%)	244 (72,4)	228 (66,7)	0,113

Прим. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЦВК – центральный венозный катетер.

Note. ICU – intensive care department, CVC – central venous catheter.

трикулярного дренирования при внутрижелудочковых кровоизлияниях, которые подразумевали длительное (до 3 недель) стояние дренажа, и декомпрессивные трепанации черепа при полушарных инсультах, когда пациенту требовалось проведение продолжительной интенсивной терапии в отделении реанимации. Остальные виды хирургических вмешательств не имели решающего значения в развитии бактериемии у пациентов.

В преинтервенционном периоде было проанализировано 2905 проб крови на стерильность, из них получено 337 (11,6%) положительных гемокультур от 133 пациентов хирургического профиля, в интервенционном периоде проанализировано 2742 пробы крови на стерильность, из них 342 (12,5%) положительных гемокультуры от 162 хирургических больных. Профиль пациентов и частота использования инвазивных устройств при развитии бактериемии представлены в таблице 3.

Абсолютное большинство случаев бактериемии у хирургических больных в контрольной и основной группе [277 (82,2%) и 270 (78,9%) соответственно, $p=0,288$] развились во время их нахождения в ОРИТ, в 11-16% случаев бактериемии развивались у пациентов, находившихся в хирургических отделениях, около 5% бактериемий развились у больных с вновь выявленной хирургической патологией, находивших в отделениях терапевтического профиля.

В контрольной группе выявлено достоверно более частое использование инвазивной ИВЛ в сравнении с основной группой [190 (56,4%) против 145 (42,4%) соот-

ветственно, $p<0,001$], использование других инвазивных устройств, таких как ЦВК и мочевого катетер не имело достоверных отличий в группах исследования.

При анализе структуры инфекций у хирургических больных на момент развития бактериемии (таблица 4) выявлено, что лидирующие позиции занимали инфекции нижних дыхательных путей, при этом отмечено достоверное снижение частоты инфекционных осложнений этой локализации (с 38,9% до 22,8%, $p<0,0001$). Более высокая частота пневмоний в преинтервенционном периоде безусловно связана с более частым использованием ИВЛ в этой группе больных, однако выявить причинно-следственные связи поможет анализ микробиологической структуры бактериемий, который будет приведен ниже. Второе место занимали интраабдоминальные инфекции, частота которых не изменилась в периоды исследования. В интервенционном периоде выявлено достоверное сокращение частоты инфекций кожи и мягких тканей с 25,8% до 13,2%, $p<0,0001$. Еще одним позитивным изменением стало уменьшение частоты мультифокальной инфекции (2 и более очага) при бактериемии у пациентов хирургического профиля (с 15,1% в контрольной группе до 4,7% в основной группе, $p<0,0001$). Данная тенденция, как и сокращение частоты легочной инфекции и инфекции кожи и мягких тканей, является результатом внедрения комплекса мер по ограничению распространения полирезистентных возбудителей хирургических инфекций в стационаре, а именно наиболее эффективных мероприятий инфекционного контроля: комплекс мер по увеличению

Инфекции у хирургических пациентов в момент развития бактериемии
Infections in surgical patients at the time of bacteraemia

Локализация инфекции Site of infection	Контрольная группа Control group (n=337)	Основная группа Intervention group (n=342)	p-значение p-value
Нижние дыхательные пути, n (%) Lower respiratory tract, n (%)	131 (38,9)	78 (22,8)	<0,0001
Интраабдоминальная инфекция, n (%) Intraabdominal infections, n (%)	110 (32,6)	94 (27,5)	0,155
Инфекция кожи и мягких тканей, n (%) Skin and soft tissue infections, n (%)	87 (25,8)	45 (13,2)	<0,0001
Инфекция мочевых путей, n (%) Urinary tract infection, n (%)	35 (10,4)	36 (10,5)	0,998
КАИК, n (%) CLABSI, n (%)	14 (4,2)	35 (10,2)	<0,01
Инфекционный эндокардит, n (%) Infectious endocarditis, n (%)	14 (4,2)	44 (12,9)	<0,0001
Нейроинфекция, n (%) Neuroinfections, n (%)	15 (4,5)	19 (5,6)	0,599
Другие локализации, n (%) Other sites, n (%)	1 (0,3)	9 (2,6)	0,021
Наличие 2 и более очагов инфекции на момент развития бактериемии, n (%) The presence of 2 or more sites of infection at the time of bacteraemia, n (%)	51 (15,1)	16 (4,7)	<0,0001

Прим. КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока.
 Note. CLABSI – central line-associated bloodstream infection.

приверженности к гигиене рук среди персонала ОРИТ и хирургических отделений, изоляция больных с мультирезистентными микроорганизмами, эффективная дезинфекция поверхностей в окружении пациента. Увеличение доли КАИК в первую очередь связано с улучшением качества диагностики данного осложнения в результате внедрения в Центре единых диагностических критериев Американского общества инфекционных болезней [17].

Возрастание частоты инфекционных эндокардитов в интервенционном периоде связано с увеличением потока пациентов, госпитализированных для выполнения операций санации камер сердца и протезирования пораженного клапана.

При анализе этиологической структуры бактериемий у хирургических больных (рисунок 1, таблица 5) выявлено, что в интервенционном периоде произошло почти

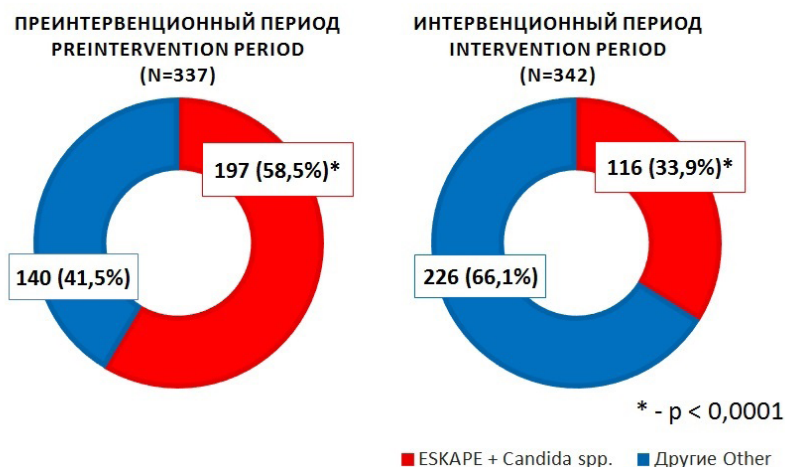


Рисунок 1. Доля инфекций кровотока, вызванных возбудителями «ESKAPE» и Candida spp.
Figure 1. Proportion of bloodstream infections caused by «ESKAPE» pathogens and Candida spp.

двукратное снижение частоты инфекций кровотока, вызванных возбудителями «ESKAPE» и *Candida* spp. с 58,5% до 33,9%, $p < 0,0001$.

В основной группе достигнуто достоверное уменьшение частоты бактериемий, вызванных MDR-НФГОБ с 50 (14,8%) до 16 (4,7%), $p < 0,0001$, VRE с 10 (3,0%) до 0, $p = 0,0008$ и частоты кандидемий с 29 (8,6%) до 13 (2,8%), $p = 0,011$. Помимо сокращения доли кандидемий, в основной группе выявлено также значительно меньшее число хирургических больных кандидемией [8 (4,9%) против 15 (11,3%) в контрольной группе, $p = 0,05$]. Этиология кандидемий у больных хирургического профиля не претерпела значимых изменений в интервенционном периоде, по-прежнему доминирует *Candida albicans*. Частота инфекций кровотока, вызванных ESBL-энтеробактериями достоверно не изменилась в сравниваемых периодах [103 (30,6%) против 86 (25,1%), $p = 0,124$]. Количество бактериемий, связанных с MRSA остается на низком уровне [5 (1,5%) против 1 (0,3%), $p = 0,121$].

Обсуждение

Несомненно, достигнутые благоприятные изменения являются результатом внедрения системы мероприятий по ограничению распространения антибиотикорезистентности в стационаре. С учетом выявленных изменений этиологии инфекций кровотока и биологических свойств указанных микроорганизмов можно сделать вывод, что каждый элемент стратегии преимущественно воздействовал на изменение резистентности определенных возбудителей. Так уменьшение распространения MDR-НФГОБ и MRSA является в первую очередь следствием внедрения эффективных мер инфекционного контроля,

тогда как уменьшение числа кандидемий и бактериемий, вызванных VRE – результат рационального применения антибиотиков, более эффективной стартовой АМТ, своевременной дээскалации и отмены антибактериальных препаратов, что стало результатом применения Протоколов.

В целом, полученные изменения объясняют и более частое использование инвазивной ИВЛ, и более высокую частоту пневмоний в контрольной группе. При развитии инфекционных осложнений у хирургических больных в преинтервенционном периоде эти инфекции в большинстве случаев были вызваны резистентными агрессивными нозокомиальными возбудителями, что часто приводило к неэффективности стандартных режимов АМТ, необходимости использования более агрессивных схем введения антибиотиков и как следствие развитию осложнений антибиотикотерапии. С учетом отсутствия стабилизации состояния на фоне инфекции больным чаще требовалась длительная инвазивная ИВЛ и это явилось следствием большего числа пневмоний, в частности ИВЛ-ассоциированных, у больных в контрольной группе. Далее новый курс АМТ, новые осложнения, новые очаги инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами – порочный круг замыкался. Безусловно, это не могло не отразиться на исходах у больных с хирургической инфекцией (рисунок 2).

После внедрения системы мониторинга и управления антибиотикорезистентностью отмечено достоверное снижение летальности с 36,8% до 22,3%, $p < 0,007$ в группе хирургических пациентов с бактериемией. Длительность госпитализации в преинтервенционном и интервенционном периодах существенно не изменилась [34 (IQI 21-64) сут. и 34 (IQI 17,25-60,75) сут., $p = 0,415$ соответственно].

Таблица 5

Этиологическая структура инфекций кровотока у хирургических больных
The etiological structure of bloodstream infections in surgical patients

Микроорганизмы Microorganisms	Контрольная группа Control group (n=337)	Основная группа Intervention group (n=342)	p-значение p-value
MRSA, n (%)	5 (1,5)	1 (0,3)	0,121
VRE, n (%)	10 (3,0)	0	0,0008
Enterobacteriaceae spp. ESBL+, n (%)	103 (30,6)	86 (25,1)	0,124
MDR-НФГОБ, n (%) MDR-NFGB, n (%)	50 (14,8)	16 (4,7)	< 0,0001
<i>Candida</i> spp., n (%)	29 (8,6)	13 (2,8)	0,011
Этиология кандидемий Etiology of candidemia			
<i>Candida albicans</i> , n (%)	23 (79,3)	9 (69,2)	0,697
<i>Candida glabrata</i> , n (%)	5 (17,2)	4 (30,8)	0,422
<i>Candida krusei</i> , n (%)	1 (3,5)	0	0,998
Количество больных кандидемией, n (%) Number of patients with candidemia, n (%)	15 (11,3)	8 (4,9)	0,05

Прим. MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк, VRE – ванкомицин-резистентный энтерококк, ESBL – бета-лактамазы расширенного спектра, MDR-НФГОБ – полирезистентные неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Note. MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRE – vancomycin-resistant *Enterococci*, ESBL – extended spectrum beta-lactamases, MDR-NFGB – multidrug-resistant Gram-negative non-fermenting bacteria

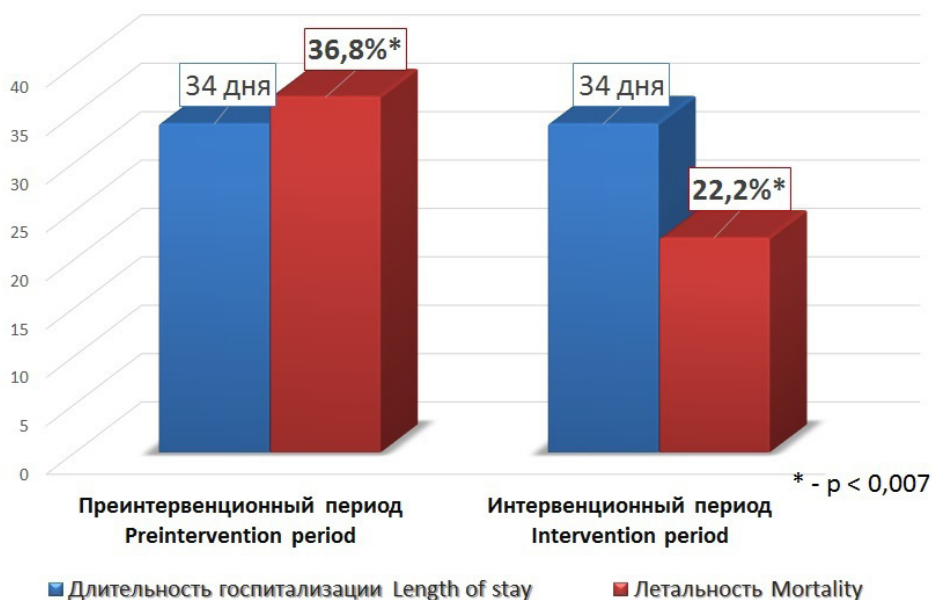


Рисунок 2. Исходы госпитализации пациентов хирургического профиля с инфекцией кровотока
 Figure 2. Outcomes of surgical patients with bloodstream infection

Заключение

Внедрение системы мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре позволяет качественно изменить этиологическую структуру бактериемий, значительно уменьшить частоту кандидемий и бактериемий, вызванных MDR-НФГОБ и VRE за счет повышения эффективности АМТ инфекционных

заболеваний и осложнений, что ведет к достоверному снижению летальности при инфекциях кровотока у пациентов хирургического профиля.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И., Семина Н.А. Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2000. – №5. – С. 12-14.
2. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2000. – Т. 5-6, №61. – С. 32-42.
3. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. *Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика*. – Смоленск: 2004.
4. Владимиров Н.И. *Эпидемиология внутрибольничных инфекций*. – Иркутск: 2003.
5. Шевченко Ю.Л., Онищенко Г.Г. Микроорганизмы и человек. Некоторые особенности их сосуществования на современном этапе. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. – 2001. – №2. – С. 94-104.
6. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. // *JAMA*. – 2009. – Vol.302, Issue 21. – P.2323-9. doi: 10.1001/jama.2009.1754
7. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol.48, Issue 1. – P.1-12. doi: 10.1086/595011
8. Плоткин Л.Л., Злаказов М.П., Краснопеев А.В. Клиническое значение бактериемии у пациентов после колопроктологических операций. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2015. – Т. 12, №1. – С. 40.
9. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Драбкина И.В., Савостьянова О.А., Ромашкина Л.Ю., Захаревич В.М. и др. *Бактериемии госпитального периода после кардиохирургических операций*. // *Российский медицинский журнал*. – 2015. – №5. – С. 17-21.
10. Bassetti M., Merelli M., Analdi F., De Florentiis D., Sartor A., Scarparo C. et al. Clinical and Therapeutic Aspects of Candidemia: A Five Year Single Centre Study. // *PLoS One*. – 2015. – V.10(5). – P.e0127534. doi: 10.1371/journal.pone.0127534
11. Tam V.H., Rogers C.A., Chang K.T., Weston J.S., Caeiro J.P., Garey K.W. Impact of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2010. – Vol.54(9). – P.3717-22. doi: 10.1128/AAC.00207-10
12. Blot S., Vandewoude K., Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. // *Intensive Care Med*. – 2003. – Vol.29(3). – P.471-5. doi: 10.1007/s00134-003-1648-8
13. Тюрин В.П. Международные рекомендации по антибактериальной терапии инфекционного эндокардита. // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. – 2014. – Т.9. – № 4. – С. 63-66.
14. Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Теплых Б.А., Оприщенко И.В., Гогиберидзе Н.М., Нестерова Е.Е. и др. Антибиотикорезистентность: пути решения проблемы в многопрофильном стационаре. // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. – 2014. – Т.9. – №3. – С. 108-112.
15. Гусаров В.Г., Оприщенко И.В., Нестерова Е.Е., Прохорова Е.С., Лашенкова Н.Н., Замятин М.Н. Антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий: возможности позитивных изменений в повседневной клинической практике. // *Клиническая патофизиология*. – 2014. – №3. – С. 40-46.
16. Гусаров В.Г., Нестерова Е.Е., Лашенкова Н.Н., Петрова Н.В., Замятин М.Н. Зависимость уровня микробной резистент-

- ности от потребления антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре. // *Клиническая патофизиология*. – 2015. – №3. – С. 55-49.
17. Mermel L.A., Allon M., Bouza E., Craven D.E., Flynn P., O'Grady N.P. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. // *Clinical infectious diseases*. – 2009. – Vol.49(1). – P.1–45. doi: 10.1086/599376

REFERENCES

1. Pokrovskii VI, Semina NA. Vnutribol'nichnye infektsii: problemy i puti resheniya. *Epidemiologiya i infektionnykh bolezni*. 2000;5:12-14. (in Russ).
2. Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, Basin EE, Eliseeva EV, Kovelenov SV et al. Rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie nozokomial'nykh infektsii v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2016;5-6(61):32-42. (in Russ).
3. Efimenko NA, Guchev IA, Sidorenko SV. *Infektsii v khirurgii. Farmakoterapiya i profilaktika*. Smolensk; 2004. (in Russ).
4. Vladimirov NI. *Epidemiologiya vnutribol'nichnykh infektsii*. Irkutsk; 2003. (in Russ).
5. Shevchenko YuL, Onishchenko GG. Mikroorganizmy i che-lovek. Nekotorye osobennosti ikh vzaimosushchestvovaniya na sovremennom etape. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2001;2:94-104. (in Russ).
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. **International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.** *JAMA*. 2009;302(21):2323-9. doi: 10.1001/jama.2009.1754
7. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2009;48(1):1-12. doi: 10.1086/595011
8. Plotkin LL, Zlakazov MP, Krasnopeev AV. Clinical value of bacteremia in patients after coloproctological operations. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2015;12(1):40. (in Russ)
9. Gabrielyan NI, Gorskaya EM, Drabkina IV, Savost'yanova OA, Romashkina LYu, Zakharevich VM et al. Bakteriemi hospital'nogo perioda posle kardiokhirurgicheskikh operatsii. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2015;5:17-21. (in Russ).
10. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, De Florentiis D, Sartor A, Scarparo C et al. Clinical and Therapeutic Aspects of Candidemia: A Five Year Single Centre Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127534. doi: 10.1371/journal.pone.0127534
11. Tam VH, Rogers CA, Chang KT, Weston JS, Caeiro JP, Garey KW. Impact of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(9):3717-22. doi: 10.1128/AAC.00207-10
12. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. 2003;29(3):471-5. doi: 10.1007/s00134-003-1648-8
13. Tyurin VP. International recommendations on antibacterial therapy for infective endocarditis. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2014;9(4):63-66. (in Russ).
14. Gusarov VG, Zamyatin MN, Teplykh BA, Oprishchenko IV, Gogiberidze NM, Nesterova EE et al. Antibiotic resistance: possible solutions in a multidisciplinary hospital. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2014;9(3):108-112. (in Russ).
15. Gusarov VG, Oprishchenko IV, Nesterova EE, Prokhorova ES, Lashenkova NN, Zamyatin MN. Antibiotikorezistentnost' gramotritsatel'nykh bakterii: vozmozhnosti pozitivnykh izmenenii v povsednevnoi klinicheskoi praktike. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2014;3:40-46. (in Russ).
16. Gusarov VG, Nesterova EE, Lashenkova NN, Petrova NV, Zamyatin MN. Zavisimost' urovnya mikrobnai rezistentnosti ot potrebleniya antimikrobnnykh preparatov v mnogoprofil'nom stacionare. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2015;(3):55-49. (in Russ).
17. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2009;49(1): 1–45. doi: 10.1086/599376

Получена: 18.01.2017

Received: 18.01.2017