

Б.Н. Котив¹, Б.Ю. Гумилевский¹, Е.Н. Колосовская¹,
Л.А. Кафтырева², Е.С. Орлова¹, Ф.В. Иванов¹, А.И. Соловьев¹

Характеристика этиологической структуры инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Резюме. Приведены эпидемиологические данные об инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, в хирургических стационарах. Изучены особенности эпидемического процесса инфекций, связанных с *Klebsiella spp.*, среди пациентов хирургического профиля. Исследование этиологической структуры в гемокультурах в 33% случаев выявило преобладание *Klebsiella spp.* У пациентов хирургического профиля за последние 10 лет установлен рост частоты встречаемости *Klebsiella spp.* в раневом содержимом с 0,4 до 8,3% и в 7,7% случаев – в гемокультурах. Выявлена значительная резистентность штаммов *Klebsiella spp.* к применяемым в настоящее время в клинической практике хирургических стационаров антибактериальным препаратам. Наибольшая чувствительность среди штаммов *Klebsiella spp.* к антибактериальным препаратам выявлена в группе карбапенемов. Рассмотрена структура эпидемического процесса инфекций, вызванных *Klebsiella spp.* среди пациентов хирургических клиник в 2018 г. Так, в 32% случаев инфекционный процесс локализовался в нижних дыхательных путях, в 25% случаев – в мочевыводящих путях, в 22% случаев – в крови и в 21% случаев – в области хирургического вмешательства. Полученные результаты существенно не отличаются от данных, полученных в других медицинских организациях страны. Установлена необходимость применения комплексного подхода к проведению микробиологического мониторинга и назначению антибактериальной терапии при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи в хирургических стационарах. Например, более широкое внедрение в лечебную практику хорошо зарекомендовавшей себя в нескольких десятках крупных стационарах страны «Стратегии контроля антибактериальной терапии», разработанной российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, инфекции в области хирургического вмешательства, антибактериальная терапия, резистентность и чувствительность к антибактериальным препаратам, микробиологический мониторинг, карбапенемы, стратегия контроля антибактериальной терапии, *Klebsiella spp.*

Введение. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) продолжают оставаться актуальной проблемой современного здравоохранения [2, 7]. В России, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется примерно 30 тыс. случаев ИСМП (≈0,08 на 1000 пациентов) [1], (22963 в 2017 г., 27071 в 2018 г.) [9].

Наиболее грозной формой инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, является сепсис. С. Rhee [17], используя клинические критерии, выявил 173690 случаев сепсиса среди 2901019 взрослых пациентов, поступивших в больницы, участвующих в исследовании в 2014 г. (частота заболевания при этом составила 6%). 26061 (15%) человек умер в больнице, а 10731 (6,2%) человек после выписки был переведен в хоспис.

Помимо экономических (прямых медицинских и немедицинских) затрат, связанных с лечением развившихся осложнений, необходимо учитывать и нематериальные затраты (тяжелые физические и моральные страдания, испытываемые пациентом, и увеличение риска профессионального заражения медицинских работников). Возникновение ИСМП увеличивает срок госпитализации пациента, появляется потребность в дополнительном использовании лекарственных препаратов, прежде всего, антибактериальных средств, что в свою очередь ведет к росту антибиотикорезистентности и формированию госпитальных штаммов микроорганизмов.

Проблема ИСМП остается наиболее актуальной и трудноразрешимой в современной медицине как в мире, так и в нашей стране. Ее актуальность определяется прежде всего неоправданно высоким (с учетом современного состояния развития медицинских знаний) уровнем заболеваемости и широтой их распространения. Они возникают в медицинских организациях любого профиля и уровня, включая амбулаторно-поликлинические медицинские организации, что, вероятно, обусловлено особенностями их микробиологической среды. Кроме того, особенности проявлений ИСМП зависят от локализации патологического процесса, характера инфекции (эндогенная или экзогенная), ведущих этиологических агентов и их возможностей формировать госпитальные штаммы, а также специфичности лечебно-диагностического процесса. Широта распространения ИСМП обуславливается наличием объективных артефактных факторов, связанных со значительным техническим усложнением лечебно-диагностических манипуляций, увеличением оперативной активности и агрессивности медицинских вмешательств.

Эпидемический процесс, обусловленный условно-патогенными микроорганизмами (УПМ), имеет свои характерные отличия, связанные не только с особенностями возбудителя, но и с характером лечебно-диагностического процесса. Эти особенности являются отражением силы действия разнообразных факторов

риска, связанных как с состоянием пациента, так и с особенностями выполнения медицинских процедур, прежде всего, высокоинвазивных манипуляций.

Основные возбудители ИСМП объединены в группу: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* – ESCAPE [12]. Среди них важнейшее эпидемиологическое значение в распространении ИСМП в хирургическом стационаре имеет *Klebsiella spp.* [5]. Этот возбудитель относится к грамотрицательным факультативно-анаэробным энтеробактериям, которые не образуют спор и способны обитать как в аэробной, так и в анаэробной среде. Продолжительность жизни *Klebsiella spp.* во внешней среде составляет от 2 часов до 30 месяцев [15]. В настоящее время она является одним из доминирующих возбудителей ИСМП [3, 5]. На протяжении последних лет в медицинских организациях стационарного профиля Санкт-Петербурга частота выделения резистентной *Klebsiella spp.* из клинического материала остается на высоком уровне. Так, среди 536 штаммов *Klebsiella spp.*, выделенных в 2012 году в 7 лечебных учреждениях Санкт-Петербурга, удельный вес штаммов *Klebsiella spp.*, устойчивых к цефалоспорином, колебался от 25,4 до 88,4% [6]. В исследовании «Марафон», проведенном в 10 городах России в 2013–2014 гг. доля культур, *Klebsiella spp.*, не чувствительных к карбапенемам, составила 31,1% от числа изученных изолятов [10], при этом в хирургических стационарах Санкт-Петербурга были зарегистрированы одни из самых высоких показателей [13]. Учитывая, что многие штаммы *Klebsiella spp.* полирезистентны, возникает серьезная проблема с антибиотикотерапией ИСМП, вызванных *Klebsiella spp.*, особенно при септической инфекции. Между тем ещё в 2012 г. G. Losonczy и С. Eckmann показали, что задержка введения антибиотика на 1 ч увеличивает летальность при септическом шоке на 15% [14, 16].

Вышеперечисленные обстоятельства указывают на сохраняющуюся актуальность проблемы внутрибольничных инфекций, вызванных *Klebsiella spp.*

Цель исследования. Изучить особенности инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре, обусловленной *Klebsiella spp.*

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование особенностей выделения штаммов *Klebsiella spp.* из клинического материала пациентов многопрофильного стационара и изучена их антибиотикорезистентность.

Исследовали выделение штаммов *Klebsiella spp.* у пациентов хирургических клиник, в которых выполняются сложные оперативные вмешательства на органах грудной и брюшной полости. Изучены результаты бактериологических исследований материалов, полученных от больных хирургического и терапевтического профиля Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) в 2017–2018 гг. Использовались методики бактериологической диагностики, диско-

диффузионная методика оценки резистентности к антибиотикам.

Результаты и их обсуждение. В 2018 г. в клиниках ВМА хирургического профиля зарегистрировано 380 случаев ИСМП, это составляет 6,1 на 1000 пациентов хирургического профиля, что в 1,5 раза ниже, чем в предшествовавшем 2017 г., когда их уровень достигал 9,3 на 1000 пациентов.

Нозологическая структура внутрибольничных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, у пациентов хирургического профиля представлена следующими вариантами: инфекциями в области хирургического вмешательства (ИОХВ), инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП), инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) и инфекциями кровотока (ИКР). Частота встречаемости данных нозологических форм инфекций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Нозологическая структура частоты заболеваемости инфекциями, вызванными УПМ пациентов хирургических клиник ВМА в 2017–2018 гг.

Инфекция	Частота (на 1000 пациентов)	
	2017 г.	2018 г.
В области хирургического вмешательства	3,8	2,5
Нижних дыхательных путей	2,7	1,8
Мочевыводящих путей	3	2,6
Кровотока	1	2,2

В структуре нозологических форм внутрибольничных инфекций, вызванных УПМ и зарегистрированных в клиниках хирургического профиля в 2018 г., изменилось соотношение частоты их встречаемости. Так, частота выявления ИОХВ и ИНДП уменьшилась в 1,5 раза по сравнению с 2017 г. (показатель заболеваемости составляет 2,5 и 1,8 на 1000 пациентов соответственно), частота ИМВП (показатель заболеваемости составил 2,6 на 1000 пациентов) уменьшилась незначительно, а частота ИКР (показатель заболеваемости составил 2,2 на 1000 пациентов) увеличился вдвое.

На настоящий момент учет и регистрация случаев внутрибольничных инфекций, вызванных УПМ, основаны на стратегии так называемого «пассивного эпидемиологического наблюдения», полностью ориентированного на диагнозы, выставленные лечащим врачом и зафиксированные в истории болезни. В реальной практике случаев инфекций, вызванных УПМ значительно больше, но далеко не все они находят отражение в клиническом диагнозе. Заметим, что анализ заболеваемости внутрибольничными инфекциями, вызванными условно-патогенными УПМ, неправомерен без учета их этиологической расшифровки.

Для обеспечения эпидемиологического благополучия в клиниках ВМА на постоянной основе проводится оперативный анализ этиологической структуры возбудителей ИСМП, вызванных УПМ, выполняемый

в рамках микробиологического мониторинга. Микробиологический мониторинг обеспечивает идентификацию госпитальных штаммов с учетом их биологических характеристик, в том числе, молекулярных механизмов резистентности госпитальных штаммов к жизненно важным антибиотикам.

Так, по данным микробиологического мониторинга, в 2018 г. только в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) клиник хирургического и терапевтического профиля ВМА было выделено 773 штамма микроорганизмов рода *Klebsiella spp.*, из них: в клиниках хирургического профиля 562 штамма, в клиниках терапевтического профиля – 211. Структура резистентности штаммов бактерий рода *Klebsiella spp.* в клиниках ВМА к антибактериальному лечению представлена в таблице 2.

Таблица 2

Структура резистентности штаммов бактерий рода *Klebsiella spp.*, выделенных от пациентов в отделениях ОРИТ ВМА

Уровень резистентности	Хирургические клиники		Терапевтические клиники	
	абс. число	доля	абс. число	доля
Чувствительные (доля чувствительности около 70%) (S)	122	21,7	68	32,2
Умеренно чувствительные (около 50%) (R\S)	93	16,5	29	13,7
Резистентные (резистентность от 70 до 100%) (R)	347	61,7	114	54,0

Из таблицы 2 видно преобладание резистентных штаммов *Klebsiella spp.* в клиниках как хирургического, так и терапевтического профиля. Доля антибиотико-резистентных штаммов бактерий рода клебсиелла составила в хирургических клиниках 78%, в терапевтических клиниках – 67%.

Для 183 штаммов бактерий рода *Klebsiella spp.* из вышеперечисленных, выделенных в 2018 г., механизмы резистентности к антибактериальному лечению включают различные варианты генов и их комбинации (табл. 3).

В клиниках как хирургического, так и терапевтического профиля преобладают следующие механизмы резистентности бактерий *Klebsiella spp.*: «металло-бета-лактамаза из Нью-Дели» (New Delhi metallo-

beta-lactamase – NDM), «β-лактамаза расширенного спектра» (extended-spectrum β-lactamase – BLRS), «оксииминоцефалоспорины расширенного спектра» (extended-spectrum oxymino cephalosporins – OXA48). По количеству выделенных штаммов в хирургических клиниках выявлено в 2 раза больше штаммов с установленным механизмом резистентности по сравнению с терапевтическими клиниками.

Полирезистентность к антибактериальным препаратам (АБП), в частности к карбапенемам у *Klebsiella spp.*, неуклонно возрастает. В 2016 г. 33% штаммов, выделенных из гемокультур и около 50% штаммов, выделенных из раневого отделяемого пациентов хирургических клиник академии, сохраняли чувствительность к имипенему и меропенему [8]. Однако уже в 2018 г. более 60% штаммов *Klebsiella spp.*, выделенных как из раневого отделяемого, так и крови пациентов хирургического профиля, были полирезистентны и имели устойчивость к имипенему и меропенему.

Во всех клиниках общехирургического профиля из крови пациентов чаще выделялись бактерии рода *Klebsiella spp.*, которые и являются ведущим возбудителем инфекций кровотока. В клиниках общехирургического профиля было зафиксировано 87 случаев выделения возбудителя *Klebsiella spp.*, в специализированных хирургических клиниках – 23. С учетом стандартного определения случая первичной инфекции кровотока, выделение патогенного и условно-патогенного возбудителя из крови пациента является одним из критериев, подтверждающим наличие данной инфекции. Так, таких высевов было всего 110, однако не все положительные посевы можно рассматривать как инфекции кровотока, поскольку есть вероятность бактериемии. По данным анализа историй болезни пациентов клиник хирургического профиля, в 2018 г. зафиксировано 75 случаев инфекций кровотока.

В настоящее время *Klebsiella spp.* удерживает лидирующие позиции, а частота ее выделения из крови, в сравнении с другими возбудителями, в клиниках ВМА представлена на рисунке 1.

В целом, за последние 10 лет в клиниках хирургического профиля ВМА установлена стойкая тенденция повышения частоты выявляемости *Klebsiella spp.* как в раневом отделяемом, так и в крови пациентов (табл. 4).

Таблица 3

Результаты генотипирования механизмов резистентности бактерий *Klebsiella spp.* из штаммов, выделенных в ВМА в 2018 г.

Механизм резистентности	Хирургические клиники			Терапевтические клиники		
	абс. число штаммов из числа штаммов с определенным уровнем резистентности					
	R	R\S	S	R	R\S	S
NDM	22	0	0	15	0	0
NDM+OXA48	22	1	0	5	0	0
OXA48	15	1	0	6	0	0
BLRS	20	45	16	11	16	7
NDM+BLRS	1	0	0	0	0	0

Таблица 4
Частота выявления *Klebsiella spp.* у пациентов хирургического профиля, %

Биологический материал	Год исследования					
	2008	2010	2012	2014	2016	2018
Раневое отделяемое	0,37	1,77	3,2	3,6	3,3	8,3
Кровь	0	0	0	4,5	3,85	7,7

Активность циркуляции штаммов *Klebsiella spp.* менялась на протяжении последних лет. В 2013 г. её доля в общей структуре возбудителей гнойно-септических инфекций составляла 10,9%, к 2015-му году она увеличилась до 15%, а в 2017 г. отмечен резкий подъем клинического значения данного возбудителя до 33%. Наибольшее количество изолятов *Klebsiella spp.* получено из крови пациентов хирургических

клиник, их доля в общей структуре составила 56,3%. В 2018 г. продолжилось нарастание этиологической значимости данного возбудителя (рис. 2).

Таким образом, распространенность *Klebsiella spp.* среди пациентов клиник ВМА сопоставима с другими медицинскими организациями. Так, в Российском онкологическом национальном центре им. Н.Н. Блохина (2008–2012 гг.) частота выделения *Klebsiella spp.* в раневом содержимом составила 8,6%, в крови – 5,8% [4]. Между тем С.А. Шляпников и др. [11] сообщают о колебаниях частоты встречаемости *Klebsiella spp.* в 2009–2016 гг. в интервале от 11 до 33%. Однако, по данным разработчиков «Стратегии контроля антибактериальной терапии», частота встречаемости *Klebsiella spp.* в 2018 г. достигла уровня 19,6% [13].

Заключение. За последние 10 лет установлен рост частоты встречаемости *Klebsiella spp.* среди пациентов хирургического профиля. Среди клинических изолятов,

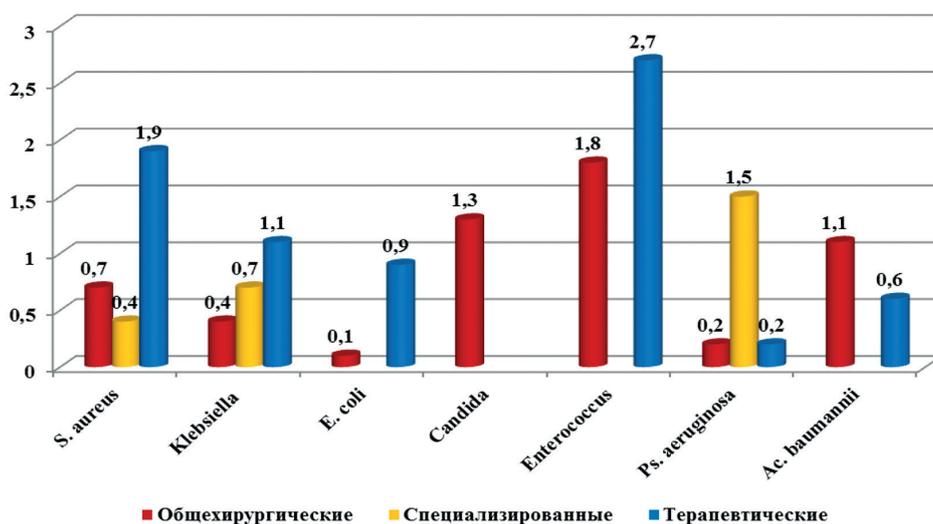


Рис. 1. Частота выделения ведущих возбудителей из крови пациентов в клиниках разного профиля ВМА в 2018 г. (на 1000 высевов)

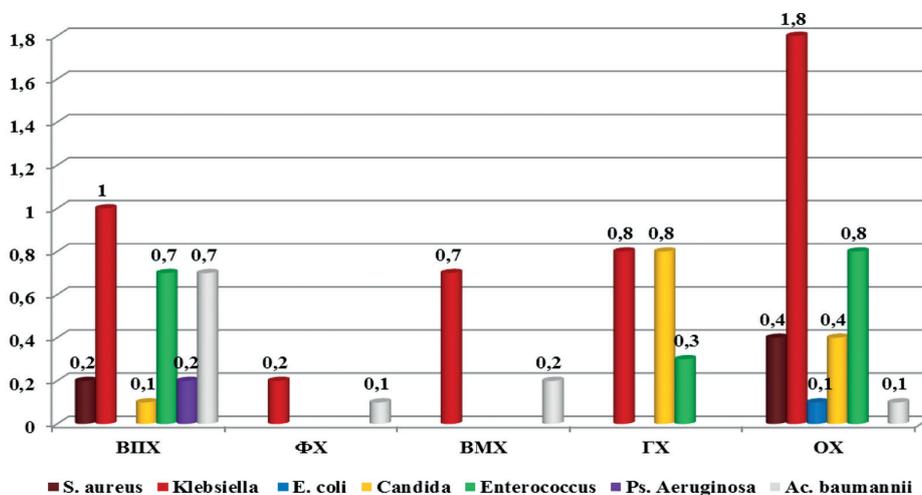


Рис. 2. Частота выделения ведущих возбудителей из крови пациентов в клиниках общехирургического профиля ВМА в 2018 г. (на 1000 высевов)

выделенных от пациентов клиник ВМА постоянно возрастает частота грамм-отрицательных бактерий. Ведущие возбудители бактериемии и сепсиса среди грамм-негативных бактерий отличаются высокой частотой полирезистентности к антибиотикам разных классов, включая карбапенемы. Возрастающая частота встречаемости и полирезистентность штаммов *Klebsiella spp.* приводит к необходимости ответственного выбора препаратов для эмпирической антибактериальной терапии, назначаемой до получения результатов лабораторного анализа на резистентность микроорганизмов к АБП. Для более обоснованного выбора препаратов необходимо учитывать факт широкой циркуляции госпитальных штаммов *Klebsiella spp.* Это возможно только при систематическом отслеживании постоянно меняющегося микробиологического пейзажа хирургических стационаров на основе данных микробиологического мониторинга. Для сдерживания роста резистентности микроорганизмов к АБП необходимо внедрение системного подхода к контролю за правильностью назначения АБП в стационаре прежде всего, хорошо зарекомендовавшей себя в более чем 60 стационарах страны «Стратегии контроля антибактериальной терапии» [13].

Литература

1. Асланов, Б.И. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации / Б.И. Асланов [и др.]. – М., 2014. – 58 с.
2. Болахан, В.Н. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современное состояние проблемы / В.Н. Болахан [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2014. – № 7. – С. 48–54.
3. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство / Б.Р. Гельфанд. – 4-е изд., доп. и перераб. – М.: Мед. информ. аг-во, 2017. – 408 с.
4. Григорьевская, З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической практике / З.В. Григорьевская // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2014. – № 24 (3–4). – С. 46.
5. Дмитриева, Н.В. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. – М.: АБВ-пресс, 2018. – 416 с.
6. Егорова, С.А. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и метало-бета-лактамазу NDM-1, выделенные в стационарах Балтийского региона / С.А. Егорова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2013. – № 1 (3). – С. 29–36.
7. Зуева, Л.П. Словарь-справочник терминов и понятий в области госпитальной эпидемиологии / Л.П. Зуева. – СПб.: Фолиант, 2015. – 232 с.
8. Кузин, А.А. Эпидемиологические и клинико-организационные основы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи раненым и пострадавшим с тяжёлыми травмами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Кузин. – СПб.: ВМА, 2014. – 34 с.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.
10. Сухорукова, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» в 2013–2014 гг. / М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – № 1 (19). – С. 49–56.
11. Шляпников, С.А. Сепсис. Краткий курс для практического врача / С.А. Шляпников. – СПб.: Человек и его здоровье. – 2018. – 322 с.
12. Эйдельштейн, М.В. Распространённость карбапенемаз среди нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в России / М.В. Эйдельштейн [и др.] // Известия Саратовского университета. – 2017. – № 1 (17). – С. 36–41.
13. Яковлев, С.В. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Росс. клин. рекомендации / С.В. Яковлев. – М.: Перо, 2018. – 156 с.
14. Eckmann, C. Antimicrobial therapy of intra-abdominal infections due to resistant bacteria in patients with morbid obesity / C. Eckmann [et al.] // Hygiene + Medizin. – 2012. – № 4 (37). – P. 118–123.
15. Kramer, A. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review / A. Kramer [et al.] // BMC Infect Dis 2006. – № 16 (6). – P. 130.
16. Losonczy, G. Early and late mortality of patients with community acquired pneumonia / G. Losonczy // Orvosi Hetilap. – 2012. – № 23 (153). – P. 884–890.
17. Rhee, C. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009–2014 / C. Rhee [et al.] // JAMA. – 2017. – № 318 (13). – P. 1241–1249.

B.N. Kotiv, B.Yu. Gumilevsky, E.N. Kolosovskaya, L.A. Kaftyreva, E.S. Orlova, F.V. Ivanov, A.I. Solov'yev

Characteristics of the etiological structure of infection associated with the provision of medical care in a multi-specialty hospital

Abstract. Epidemiological data on infections associated with medical care in surgical hospitals are presented. The features of the epidemic process of infections associated with *Klebsiella spp.* were studied among the patients of surgical profile. The study of the etiological structure in hemocultures in 33% of cases revealed the predominance of *Klebsiella spp.* In patients with a surgical profile, the incidence of *Klebsiella spp.* has increased over the past 10 years in wound content from 0,4 to 8,3% and in 7,7% of cases – in hemocultures. Significant resistance of *Klebsiella spp.* strains was detected currently used in the clinical practice of surgical hospitals antibacterial drugs. The highest sensitivity among *Klebsiella spp.* strains antimicrobial resistance was detected in the group of carbapenems. The structure of the epidemic process of infections caused by *Klebsiella spp.* is considered among patients of surgical clinics in 2018. In 32% of cases, the infectious process was localized in the lower respiratory tract, in 25% of cases – in the urinary tract, in 22% of cases – in the blood and in 21% of cases – in the area of surgical intervention. The results obtained do not differ significantly from the data obtained in other medical organizations in the country. The need for a comprehensive approach to microbiological monitoring and the appointment of antibacterial therapy for infections associated with the provision of medical care in surgical hospitals has been established. For example, the «Strategy for controlling antibacterial therapy» developed by the Russian Association of specialists in surgical infections, which is well-established in several dozen large hospitals in the country, is being more widely introduced into medical practice.

Key words: infections associated with medical care, infections in the field of surgical intervention, antibacterial therapy, resistance and sensitivity to antibacterial drugs, microbiological monitoring, carbapenems, control strategy for antibacterial therapy, *Klebsiella spp.*

Контактный телефон: 8-921-927-41-91; e-mail: vmeda-nio@mail.ru