

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

Бельский Дмитрий Владимирович

**ГОСПИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ,
ФАКТОРЫ РИСКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДХОДОВ К
ПРОФИЛАКТИКЕ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор В.А. Руднов**

Екатеринбург - 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ И ИХ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ В ОРИТ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Клинические формы нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии.....	14
1.2. Антибиотикопрофилактика при нейрохирургических вмешательствах.....	44
1.3. Современные системы национального контроля инфекций в ОРИТ в стационарах России и других странах.....	46
1.4. Меры инфекционного контроля в отделениях анестезиологии и реанимации.....	55
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
2.1. Материалы исследования.....	59
2.2. Критерии диагностики госпитальной инфекции в ОРИТ нейрохирургического профиля.....	62
2.3. Микробиологическая диагностика возбудителей госпитальных инфекций.....	67
2.4. Методы инфекционного контроля применяющиеся в отделениях анестезиологии и реанимации.....	75
2.5. Характеристика статистических методов исследования.....	78

Глава 3. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОРИТ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В СТАЦИОНАРАХ РОССИИ. ФАКТОРЫ РИСКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДХОДОВ К ПРОФИЛАКТИКЕ. ИССЛЕДОВАНИЕ НИНОР.....	80
3.1. Виды и распространённость госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля в стационарах России.....	80
3.2. Факторы риска развития госпитальной инфекции в ОРИТ нейрохирургического профиля.....	87
3.3. Этиология и фенотип чувствительности возбудителей ГИ к антибактериальным препаратам.....	96
3.4. Клинические последствия развития госпитальных инфекций.....	105
Глава 4. ВЛИЯНИЕ ПОЛИТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ И НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ВЕНТИЛЯТОР – АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВТОРИЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА.....	110
ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	127
ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	- антибиотик
АБП	- антибактериальный препарат
АБТ	- антибактериальная терапия
БАЛ	- бронхоальвеолярный лаваж
ВАП	- вентилятор - ассоциированная пневмония
ВАТ	- вентилятор - ассоциированный трахеобронхит
ВЧД	- внутричерепное давление
ГИ	- госпитальные инфекции
ГКС	- глюкокортикостероиды
ЗЧМТ	- закрытая черепно - мозговая травма
ИК	- инфекционный контроль
иСМП	- инфекции, связанные с медицинскими манипуляциями
иМВП	- инфекция мочевыводящих путей
иНДП	- инфекция нижних дыхательных путей
КАиМВП	- катетер - ассоциированная инфекция мочевыводящих путей
ЛИАМ	- лекарственно индуцированный асептический менингит
ЛП	- люмбальная пункция
МАКМАХ	-Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
МВП	- мочевыводящие пути
миниБАЛ	- мини бронхоальвеолярный лаваж
МП	- мочевого пузыря
МПК	- минимальная подавляющая концентрация
НДП	- нижние дыхательные пути

НМ	- нозокомиальный менингит
НП	- нозокомиальная пневмония
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС	- острый респираторный дистресс синдром
ОРИТ	- отделения реанимации и интенсивной терапии
ПАБП	- периоперационная антибиотикопрофилактика
РЕЗОРТ	-многоцентровое проспективное микробиологическое исследование резистентности к антимикробным препаратам бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии России
РЕВАНш	-многоцентровое исследование резистентности к антибиотикам бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России
САК	- субарахноидальное кровоизлияние
СПМ	- средняя порция мочи
США	- Соединённые Штаты Америки
ТБД	- трахеобронхиальное дерево
ТБА	- трахеобронхиальный аспират
ТС	- трахеостомия
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЧМТ	- черепно - мозговая травма
APACHE II	- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Шкала оценки тяжести состояния)
ATS/IDSA	- American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America (Американское Торакальное Общество/Американское

Общество Инфекционных Болезней)

- CDC - Center for Disease Control (Центр по Контролю за Заболеваемостью)
- CPIS - Clinical Pulmonary Infection Score (Шкала клинической оценки инфекции лёгких) EAU
- EAU - European Associated of Urology (Европейская ассоциация урологов)
- NNIS - National Nosocomial Infections Surveillance (Национальная система наблюдения за нозокомиальными инфекциями)
- INICC - International Nosocomial Infection Control Consortium (Международный консорциум по контролю за госпитальными инфекциями)
- SOFA - Sepsis Organ Failure Assessment (Шкала оценки тяжести инфекционных осложнений)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В современных отделениях анестезиологии и реанимации формируется новая «микробиологическая ниша» – длительно госпитализированные пациенты, требующие продлённой ИВЛ, продолжительного использования центральных венозных катетеров, мочевых катетеров, нуждающиеся в проведении искусственного питания, экстракорпоральных методов детоксикации и т.д. Учитывая возрастающее количество данной категории пациентов значение инфекционного контроля (ИК) в стационарах существенно возросло. Унификация единых критериев различных видов госпитальной инфекции (ГИ) в мире позволила расширить представления о распространённости данного вида осложнений в стационарах. С целью анализа распространённости госпитальной инфекции, оценки основных возбудителей в ряде стран мира созданы системы мониторинга [181,182,146,126,240]. Так в США ещё в 1970 году была внедрена система NNIS (*National Nosocomial Infection Surveillance*) - Национальная система наблюдения за нозокомиальными инфекциями, основной целью которой, является оценка их распространённости, этиологии и устойчивости к антибиотикам основных госпитальных возбудителей не только в нейрохирургии, но также и общей хирургии, урологии и других областях. В её основе лежат ежегодные, добровольно поставляемые, анонимные результаты наблюдения в течение месяца за ГИ в более чем в 300-х госпиталях США 60%, из которых университетские клиники [182]. Во всех системах регистрации применяется единая методология регистрация различных форм ГИ, основанная на критериях CDC. На её примере в развивающихся странах создан международный консорциум по контролю за госпитальными инфекциями - INICC (*International Nosocomial Infection Control Consortium*) который объединяет данные, поставляемые из 25 стран и 173 ОРИТ Латинской Америки, Азии, Африки и некоторых странах Европы [146].

В странах являющихся мировыми лидерами в экономике, медицине и не вошедших в данные организации созданы самостоятельные аналогичные системы [126,240]. Например, в 1996 году в Германии - система KISS (*Krankenhaus Infektions Surveillance System*), в Японии - JANIS (*Japanese Nosocomial Infection Surveillance*).

Наряду с этим получили распространение и многоцентровые однодневные исследования, охватывающие не только несколько стран, но и целые регионы Мира. Наиболее уникальным из них является исследование EPIC II (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*). Основными задачами, которого явились: оценка демографической ситуации в ОРИТ, проводимых мер инфекционного контроля и их эффективности, политики назначения антибактериальных препаратов, факторов риска развития ГИ, исследования органных дисфункций и необходимости проведения заместительной терапии, исходов пациентов. Анализу подверглись 13796 пациентов, из 1265 ОРИТ 75 стран мира. На день регистрации 7087 (51%) пациентов имели ту или иную форму инфекции, а 9084 (71%) - получали антимикробную химиотерапию. Основным видом ГИ являлись инфекции органов дыхания 4503 (64%), а ключевыми возбудителями – неферментирующие грамотрицательные бактерии - *Acinetobacter*, *Pseudomonas spp.*, на долю грамположительных бактерий приходилось 47%, среди них доминировали *Staphylococci spp.*. Своеобразным откровением служила констатация увеличения этиологической значимости грибов – 19% [147].

В России наиболее крупные исследования, касающиеся этиологии ГИ, уровня устойчивости к антибиотикам уже на протяжении 15 лет проводятся под эгидой МАКМАХ. В результате в нашей стране появилась информация относительно этиологической структуры и фенотипа чувствительности возбудителей ГИ к антимикробным препаратам в хирургических отделениях и поливалентных ОРИТ [8,18]. Однако, и в этих исследованиях не нашёл

отражение такой важный показатель, как распространённость ГИ на национальном уровне. На сегодняшний день в России выполнено всего лишь одно крупное исследование, со сходным EPIC - II дизайном. В нём участвовало 62 центра 29 городов Российской Федерации, являющихся крупными отделениями реанимации и интенсивной терапии городских или областных клинических больниц, объединённых в итоге в исследовательскую рабочую группу РИОРИТа (*Распространённость Инфекций в Отделениях Реанимации и Интенсивной Терапии*). Доля больных с инфекцией различной локализации среди пациентов отделений реанимации в России составила 34,1%. Наиболее частая локализация инфекционного процесса – лёгкие и брюшная полость. Среди возбудителей доминировали грамотрицательные микроорганизмы, среди которых лидирующие позиции занимали представители семейства *Enterobacteriaceae*- 52,7% и неферментирующие бактерии (*P. aeruginosa* - 29,9% и *Acinetobacter spp.* - 15,7%). Однако, данное исследование рассматривало всю популяцию реанимационных отделений страны из которых более 60% составляли поливалентные подразделения, остальные – специализированные (неонатальные, педиатрические, ожоговые, кардиохирургические, травматологические и др.), были представлены в единичном количестве. В частности, в эту аналитическую разработку вошло всего лишь одно ОРИТ нейрохирургического профиля [21].

Между тем, уже по объективным причинам, связанным со структурой госпитализированных пациентов с учётом основной нозологии, доле лиц с тяжёлой сопутствующей патологией, характеру оперативных вмешательств, частоте и специфике используемых инвазивных технологий, отделения реанимации заметно различаются. Отмеченные различия самым существенным образом влияют на распространённость ГИ, а усреднённые цифры не могут отражать нюансы и особенности проблем специализированных отделений. В этой связи система NNIS регулярно выполняет расчёт встречаемости ГИ, исходя из профиля, отслеживая их динамику. По этой причине система контроля за ГИ должна носить, в том

числе, и целенаправленный характер с учётом особенностей конкретных ОРИТ.

Наше внимание к отделениям интенсивной терапии нейрохирургического профиля, помимо отсутствия эпидемиологических данных, обусловлено особенностями пациентов - нарушение сознания, высокая частота бульбарных расстройств, замедленное восстановление полноценной двигательной активности и связанной с ними необходимости длительного использования инвазивных технологий (ИВЛ, катетеризация центральных вен и мочевого пузыря, контроль внутричерепного давления). Кроме того, отдельного рассмотрения требует такая разновидность ГИ, как послеоперационный менингит. И, наконец, отсутствием научного обоснования политики назначения антибиотиков с профилактической целью.

Таким образом, обозначенные мотивы и необходимость определения рациональных подходов к профилактике нозокомиальных инфекций и послужили поводом для проведения, данного исследования.

Цель исследования

На основе оценки распространённости, факторов риска и этиологии госпитальных инфекций, разработать пути профилактики и оптимизировать политику назначения антимикробных препаратов в отделениях реанимации нейрохирургического профиля.

Задачи исследования

1. Определить особенности распространённости ГИ и уровень атрибутивной летальности при развитии нозокомиальной инфекции в нейрохирургических ОРИТ России в сопоставлении с результатами других национальных систем инфекционного контроля.

2. Изучить этиологическую структуру, фенотип и уровень устойчивости к антибиотикам возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ.

3. Определить факторы риска и обосновать подходы к профилактике ГИ в период пребывания в ОРИТ нейрохирургического профиля.

4. Оптимизировать политику назначения антимикробных препаратов с профилактической целью в нейрореаниматологии.

Научная новизна исследования

Впервые, в результате многоцентрового исследования, получены данные касающиеся распространённости госпитальной инфекции в отделениях реанимации крупных нейрохирургических центров России и определены характерные для данного контингента больных факторы риска их развития.

Впервые определена этиологическая структура возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля России, установлен характер и уровень их устойчивости к антимикробным препаратам.

Для отделений нейрохирургической реанимации дано научное обоснование приоритетных мер инфекционного контроля и рациональной политики назначения антимикробных препаратов.

Практическая значимость работы

Полученные данные позволяют оценить истинный уровень распространённости госпитальных инфекций в отделениях реанимации нейрохирургического профиля России, понять масштабы проблемы, оценить величину дополнительных медицинских и экономических затрат, которые несёт общество. Созданная система позволяет отслеживать ключевых возбудителей ГИ, динамику уровня антибиотикорезистентности, тем самым, способствуя оптимизации стартовой антибактериальной терапии, снижению частоты их необоснованного назначения. Установленные факторы риска ГИ дают возможность определить подходы к профилактике развития вентилятор - ассоциированной пневмонии и послеоперационного менингита у пациентов нейрохирургического профиля.

Положения, выносимые на защиту

1. Отделения реанимации нейрохирургического профиля характеризуются высоким уровнем распространённости госпитальных инфекций, среди которых ведущее место принадлежит инфекциям нижних дыхательных путей, связанным с проведением искусственной вентиляции лёгких.

2. Этиология нозокомиальных инфекций определяется её локализацией. Грамотрицательные бактерии *P. aeruginosa*, *A.baumannii*, *K. pneumoniae* являются основными возбудителями инфекций нижних дыхательных и мочевыводящих путей. Золотистый стафилококк служит ключевым возбудителем катетер - ассоциированных инфекций кровотока и послеоперационного менингита.

3. Ведущими факторами риска развития госпитальных инфекций являются индекс исходной тяжести общего состояния по АРАСНЕ II более 14 баллов, уровень сознания 11 баллов и менее по шкале ком Глазго, проведённое оперативное вмешательство, а также время нахождения в ОРИТ превышающее 7 суток.

4. В ограничении распространённости ГИ и снижении устойчивости возбудителей к антибиотикам в ОРИТ нейрохирургии ведущее значение имеет повышение комплаентности медицинским персоналом соблюдения мер инфекционного контроля, а так же снижение назначения антимикробных препаратов с профилактической целью.

5. Увеличение длительности периоперационной антибиотикопрофилактики до 3-х суток не снижает риск возникновения вентилятор - ассоциированной пневмонии и послеоперационного бактериального менингита после хирургических вмешательств.

Апробация материалов диссертации и публикации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии. Результаты работы доложены на конгрессах МАКМАХ (Москва, 2008,2010), конференции молодых ученых РАСХИ (Екатеринбург, 2007), научном обществе молодых учёных НОМУС (Екатеринбург, 2008, 2011), Шеферовских чтениях (Екатеринбург, 2007), Научно-практическая конференция «Профилактика внутрибольничных инфекций в условиях современного стационара» (Екатеринбург, 2010).

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ - 5.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных литературных источников в количестве 271, в том числе 28 отечественных и 243 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 173 страницах, иллюстрирована 32 таблицами, 15 рисунками.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы используются в практике РАО №3 МАУ «ГКБ №40» и РАО №2 ГУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер», а также в процессе преподавания на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФПК УГМА.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ И ИХ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ В ОРИТ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Клинические формы нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии

1.1.1. Вентилятор - ассоциированные инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, трахеобронхит)

По данным Kollef M.N. нозокомиальная пневмония является самой частой инфекцией в ОРИТ (>45%) [156]. Атрибутивная летальность среди пациентов с нозокомиальной пневмонией (НП) колеблется от 10 до 50% [112,247]. В исследовании Tong Y et al. частота развития пневмонии у пациентов прооперированных по поводу гипертензионных внутримозговых гематом составляет 25,89%, атрибутивная летальность 34,48% [253]. Частота НП у пациентов с ОНМК по ишемическому типу достигает 21,4% [192].

Стоит выделять нозокомиальную пневмонию у пациентов находящихся на спонтанном дыхании и на искусственной вентиляции лёгких.

Нозокомиальная пневмония - пневмония, развивающаяся через 48 и более часов после госпитализации, при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар.

Вентилятор - ассоциированная пневмония (ВАП) — пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 часов от момента интубации и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков лёгочной инфекции на момент интубации [13].

В 2006 году в России было зарегистрировано 25852 случая НП, показатель заболеваемости составил 0,8 на 1000 больных, в то время как в США 2 млн. [13]. Следовательно, данные касающиеся распространённости НП в стационарах России крайне ограничены. Данные о распространённости ВАП в ОРИТ нейрохирургического профиля в стационарах России отсутствуют. В США в 1970 году создана система NNIS (National Nosocomial Infection

Surveillance), основной целью является оценка распространённости, этиологии и устойчивости к антибиотикам основных госпитальных возбудителей не только в нейрохирургии, но так же и общей хирургии, урологии и других областях[181]. В странах третьего мира создана альтернативная система - международный консорциум по контролю за госпитальными инфекциями INICC (International Nosocomial Infection Control Consortium). Распространённость ВАП в ОРИТ нейрохирургического профиля по данным NNIS на 2004 год составила 11,2, по данным INICC на 2009 год 25,2 на 1000 дней ИВЛ [146,182].

В зависимости от сроков развития НП стоит выделять раннюю и позднюю пневмонию, а так же НП с факторами риска и без. Знание о сроках развития пневмонии, факторах риска мультирезистентных возбудителей позволяет проводить адекватную стартовую антибиотикотерапию.

Ранняя пневмония – пневмония, развившаяся в первые 5 суток от госпитализации в стационар; поздняя свыше 5 суток. Основными факторами риска развития НП, вызванной полирезистентными возбудителями, являются [13]: АБТ в предшествующие 90 дней; НП, развившаяся через пять и более суток от момента госпитализации; высокая распространённость антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров; ОРДС; госпитализация в течение двух и более дней в предшествующие 90 дней; пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.); хронический диализ в течение предшествующих 30 дней; наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями (ПРВ); наличие иммунодефицитного состояния и / или иммуносупрессивная терапия.

К общепринятым факторам риска НП относятся: возраст старше 65 лет; аспирация; экстренная интубация; ИВЛ более 48 часов; зондовое питание; горизонтальное положение; проведение операций и анестезии; ОРДС; ХОБЛ [22,95,141,149,187,188]. В нейрохирургических и неврологических ОРИТ к

дополнительным факторам риска НП относится: уровень сознания менее 9 баллов по шкале ком Glasgow; спонтанное дыхание через рот; наличие очаговой симптоматики в виде бульбарного синдрома, который способствует аспирации содержимого ротоглотки; длительная медикаментозная седация особенно барбитуратами; тяжёлая черепно – мозговая травма; нарушение биомеханики дыхания вследствие поражения головного мозга [20,40,119,198,219,221,262]. Дополнительным фактором риска НП является локализация ишемического инсульта и количество заинтересованных бассейнов, так в журнале *Stroke. 2003;34:975-981* у больных с ишемическим инсультом, в вертебробазилярном бассейне, риск развития пневмонии выше, чем с ОНМК локализованным в больших полушариях головного мозга (RR 3,9; $p < 0,05$, X^2 тест), при инсульте более одного сосудистого бассейна (RR 5,7; $p < 0,001$, X^2 тест) [192].

Причиной развития НП прежде всего является дисбаланс между защитными свойствами макроорганизма и вирулентностью микроорганизма.

Выделяют эндогенный и экзогенный путь инфицирования дыхательной системы.

К эндогенным путям относится аспирация содержимого из ротоглотки, из пищевода и желудка – данные пути инфицирования имеют основной механизм у нейрохирургических больных в виду их клинических особенностей – ВЧГ, нарушение трахеальных рефлексов и т.д. Ещё одним, более редким эндогенным путём инфицирования является гематогенное распространение возбудителя из другого очага инфекции.

Одним из механизмов развития НП является транслокация условно – патогенной микрофлоры из ЖКТ. Причиной развития данного пути инфицирования является синдром внутрибрюшной гипертензии. Происходит ретроградное заселение кишечной микрофлорой верхних отделов ЖКТ, а также, из-за нарушения барьерной функции энтероцитов, — транслокация бактерий и их токсинов в портальный и системный кровотоки [199,213]. Данный путь инфицирования у нейрохирургических пациентов возникает в

результате поражения спинного мозга, при опухолях головного мозга - прежде всего хиазмально – sellarной области [4,5]. К экзогенным путям относится инфицирование дыхательной системы с источников внешней среды. Инфицирование через аппараты ИВЛ и при проведении инвазивных процедур (санация трахеобронхиального дерева, фибробронхоскопия); кросс-контаминация через руки персонала.

Существует множество рекомендаций по диагностике и терапии нозокомиальной пневмонии. Часть из них основывается только лишь на клинической картине, часть на сочетании клиники и лабораторных данных, однако, одной из основополагающих рекомендаций является рекомендация Центра по контролю заболеваемости (CDC) США 1988 г., с доп.[125].

Согласно данным рекомендациям критерии пневмонии включают комбинацию клинических, рентгенологических и лабораторных признаков инфекции. Одним из важнейших этапов в установлении этиологии пневмонии является проведение микробиологической диагностики. В данную группу включается забор материала из верхних дыхательных путей, одним из возможных вариантов, культуральное исследование крови пациента, а так же плевральной жидкости. Наиболее доступными методиками забора мокроты у пациентов находящихся в ОРИТ является эндотрахеальная аспирация, а так же бронхиальный лаваж.

Возбудителем нозокомиальной пневмонии может быть как один, так и ассоциация микроорганизмов. Ведущими возбудителями являются микроорганизмы из группы ESKAPE, обладающие множественной резистентностью, (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*) [222]. Не смотря на, данный список возбудителей НП, необходимо проведение микробиологического мониторинга в конкретном ОРИТ.

Одним из краеугольных камней респираторной терапии больных нейрохирургического профиля является вопрос о сроках наложения трахеостомии (ТС). В ОРИТ ТС выполняется у 3 – 14% пациентов нуждающихся в искусственной респираторной поддержке [43,124,255].

Wang H.K. et al. в группе пациентов с тяжёлой ЧМТ информируют о преимуществе ранней трахеостомии, которая позволяет снизить время пребывания в ОРИТ, снизить число ВАП, вызванной грамотрицательной микрофлорой, а так же снизить число дней антибиотикотерапии [249]. J.L. Rodriguez et al. сообщают, что выполнение ранней ТС сокращает длительность ИВЛ и нахождения в стационаре по сравнению с интубацией, а общее количество осложнений не превышает 4% [103]. У пациентов неврологических ОРИТ с низким уровнем сознания по шкале ком Глазго и развившейся НП, по данным Koh W.Y. et al., ранняя трахеостомия приводит к сокращению продолжительности пребывания в реанимации, а так же к снижению числа дней ИВЛ [254]. P. Bearfield et al приводит данные о времени трахеостомии нейрохирургических больных – не ранее 7 суток, но анализируя группу пациентов подвергшихся трахеостомии установлено, что сроки составляли 13 суток от начала ИВЛ [46]. Однако, в проведённом мета – анализе, включающего 7 рандомизированных контролируемых исследований, не подтвердило преимуществ ранней ТС, выполненной в первые 5 суток ИВЛ, в плане снижения летальности, частоты развития ВАП и длительности респираторной поддержки [129]. Таким образом, показания к срокам наложения трахеостомии должны быть индивидуализированы в зависимости от клинической ситуации, наличия бульбарного синдрома, законченности хирургического лечения, прогноза восстановления сознания, регресса дыхательной недостаточности.

В России на сегодняшний день нет данных касающихся распространённости НП, выявленными факторами риска, особенностями профилактики развития данного вида госпитальной инфекции.

Вентилятор - ассоциированный трахеобронхит (ВАТ)

Нозокомиальные инфекции нижних дыхательных путей (иНДП) являются наиболее распространенными видами внутрибольничных инфекций в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) [252]. Вентилятор - ассоциированный трахеобронхит (ВАТ) является одним из видов госпитальной инфекции, однако, данных касающихся распространенности мы не встретили ни системе NNIS, ни в INICC, так же отсутствуют данные и в литературных источниках Российской Федерации.

Согласно критериям CDC (Centers for Disease Control) нозокомиальный трахеобронхит характеризуется развитием лихорадки свыше 38°C , без других явных причин, появление гнойной мокроты или увеличения её продукции, получение возбудителя в мокроте в диагностическом титре одним из известных способов, а так же отсутствие воспаленных изменений на рентгенограмме лёгких [125].

Частота развития вентилятор - ассоциированного трахеобронхита(ВАТ) составляет в различных исследованиях от 2,7% до 13,5% [54,189,205]. Ведущими возбудителями ВАТ являются микроорганизмы из группы ESKAPE, обладающие множественной резистентностью [222] В данной группе основная роль принадлежит штаммам *Pseudomonas aeruginosa*, по различным данным частота выделения колеблется в пределах 28% - 34% [49,105,190].

A'Court и соавт изучили систему колонизации НДП у 150 пациентов находящихся на искусственной вентиляции лёгких, забор материала производился с помощью трахеобронхиального аспирата. За время исследования происходил рост числа микрофлоры в получаемом материале и достигал диагностических критериев $10^5 - 10^6$ КОЕ/мл за 2 дня до развития клинических признаков ВАП, данное «терапевтическое окно» может быть использовано для более ранней стартовой терапии [42, 173].

В другом проспективном, наблюдательном, когортном исследовании, проведенном в ОРИТ, у пациентов терапевтического профиля ВАТ ассоциировался с увеличением времени пребывания пациентов в реанимации, увеличением длительности ИВЛ и более высокой смертностью [190]. В другом исследовании под руководством Saad Nseir оценивалось влияние ВАТ на пациентов с ХОБЛ, так же выявилось более длительное время нахождения больных в ОРИТ, а так же увеличения среднего количества дней ИВЛ [195]. В данном исследовании антибактериальная терапия не способствовала предотвращению ВАП, но в другом, более позднем исследовании по типу случай – контроль, пациентам, которым проводилась АБТ, отмечалось существенное сокращение дней ИВЛ, и сокращалось время нахождения в реанимации [138]. В работах 2008 года касающихся влияния АБТ терапии на развитие ВАП были выявлены следующие закономерности. В исследовании Palmer LB и соавт проведенном по типу рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого, в соматическом и общехирургическом ОРИТ, пациенты получали антибактериальные препараты путём ингаляционного введения. Длительность терапии составляла 14 дней и/или до момента экстубации. Системные антибиотики назначались в обеих группах, на усмотрение лечащего врача. Пациенты, вошедшие в группу с применением ингаляционных антибиотиков, имели более низкое число развития ВАП, снижение числа дней ИВЛ, снижение титра возбудителей, меньшее количество системных АБ, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) [41]. Второе рандомизированное, контролируемое исследование под руководством Saad Nseir проводилось с целью оценки количества проводимых санаций трахеобронхиального дерева после интубации трахеи, установления диагноза ВАТ на основании титра возбудителя в мокроте более 10^6 КОЕ/мл с дальнейшей рандомизацией на группу пациентов получавших этиотропную АБТ и не получавших. В группе пациентов, получавших антибиотикотерапию отмечено существенное снижение эпизодов ВАП ($p < 0,02$), снижение дней ИВЛ ($p < 0,001$), а так же снижение смертности в ОРИТ ($p < 0,05$). Таким

образом, мониторинг эндотрахеального аспирата может обеспечить раннюю диагностику ВАТ, более своевременно назначать этиотропную АБТ, что в свою очередь уменьшает или предотвращает ВАП. Потенциальным преимуществом модели основанной на ранней диагностике и целенаправленном лечении ВАТ является снижение числа ВАП и улучшение результатов лечения.

Учитывая отсутствие паренхиматозного повреждения лёгких при ВАТ, а так же более раннюю диагностику ГИ рассматривается вопрос о длительности антибиотикотерапии. В работе Singh и соавт проведённой в 81 ОРИТ проводился 3-х дневный курс АБТ у пациентов с подозрением на развитие ВАП и количеством баллов по шкале CPIS < 6 . У пациентов в группе короткого курса АБТ отмечалось существенное снижение развития суперинфекции и выделения возбудителей обладающих множественной антибиотикорезистентностью ($p < 0,01$), а так же снижалось время нахождения в ОРИТ ($p < 0,04$), снижалась 30 - и дневная летальность ($p < 0,06$) [233]. 7-и дневные курсы антибиотикотерапии были рекомендованы Американским торакальным обществом и Американским инфекционным обществом (ATS/IDSA) для лечения нозокомиальной и вентилятор - ассоциированной пневмонией [184].

Проведя анализ литературы посвящённой вентилятор - ассоциированному трахеобронхиту мы не встретили данных касающихся данной проблемы у пациентов нейрохирургических ОРИТ.

1.1.2. Инфекции мочевыделительных путей

Инфекции мочевыделительных путей (иМВП) являются ещё одним видом ГИ встречающихся не только у пациентов поливалентных, но и нейрохирургических ОРИТ. В литературе отсутствуют какие - либо данные касающиеся особенностей течения данного вида ГИ у пациентов нейрохирургического профиля. Частота встречаемости инфекции

мочевыделительных путей у больных неврологического и нейрохирургического профиля составляет от 9,28% до 73,3% [71,139,136]. Частота развития посткатетеризационной иМВП у неврологических и нейрохирургических больных колеблется в пределах 36,6 - 73,3% [71,243], в исследовании Frontera JA у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием 13% [139]. Катетер - ассоциированная инфекция мочевыводящих путей (КАиМВП) сопровождается увеличением времени нахождения в стационаре, повышением летальности, стоимости пациента [128,177,227,244]. Атрибутивная летальность в госпиталях США в 2002 году при иМВП составила 2,3%, однако, при катетер - ассоциированной инфекции мочевыводящих путей колеблется от 9 до 13% [114,177,267]. Согласно данным Международного консорциума по контролю за госпитальными инфекциями (INICC) распространённость иМВП в нейрохирургических ОРИТ составила 14,0 в Национальной системе мониторинга госпитальных инфекций США (NNIS) 6,7 на 1000 дней стояния мочевого катетера соответственно [146,182].

Классификация основывается на клинических проявлениях. Следует выделять: неосложнённые инфекции нижних отделов мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит) и осложнённые инфекции мочевыводящих путей.

Наиболее часто в практической деятельности врача анестезиолога - реаниматолога приходится сталкиваться с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей. Согласно данным Европейской ассоциации урологов осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей называются иМВП, возникающие на фоне структурных или функциональных нарушений МВП, или на фоне сопутствующих заболеваний, влияющих на защитные механизмы макроорганизма и повышающих риск развития инфекции или неэффективности лечения. Для постановки диагноза осложнённой иМВП необходимо соблюдение двух критериев: положительный результата культурального исследования мочи в сочетании с одним и более факторов

таких как: -наличие постоянного катетера или стента, объём остаточной мочи > 100 мл, обструктивная уропатия любой этиологии, пузырно – мочеточниковый рефлюкс или другие функциональные нарушения, пери- и послеоперационные иМВП.

Микроорганизмы проникают в мочевыводящие пути гематогенным или лимфогенным путём, однако иМВП чаще всего развиваются при восходящем распространении бактерий из уретры, особенно микроорганизмов кишечной группы (*E.coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*). Это является более частой причиной развития иМВП у женщин, в сравнении с мужчинами, а так же после катетеризации мочевого пузыря или выполнения урологических вмешательств на мочево пузыре. Установленный постоянный мочево катетер (МК) с открытой дренажной системой уже в течение первых 3 – 4 дней приводит практически в 100% к развитию бактериурии. Использование закрытой дренажной системы, мешка для сбора мочи с невозвратным клапаном всего лишь замедляет развитие иМВП, но не предотвращает данный вид ГИ. При установленном МК бактерии проникают в мочево пузырь через слизисто – уретральное пространство между наружной стенкой катетера и просветом уретры, что приводит к развитию бактериурии у всех пациентов в течение первых 4 недель. Так же возможно проникновение микроорганизмов и через другие входные ворота такие как – место соединения катетера с дренажной системой, место соединения дренажной трубки с мочеприёмником, выпускной клапан мешка для сбора мочи.

Основными возбудителями иМВП являются *E.coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, однако, возможны и другие возбудители такие как синегнойная палочка, различные штаммы золотистого стафилококка, грибы рода *Candida*. *Candida albicans* легко вызывает развитие иМВП гематогенным путём, но так же может быть причиной восходящей инфекции при наличии постоянного катетера или лечения антибиотиками. В исследовании Orsi GB, Scorzolini L грибы рода *Candida* являются основными

возбудителями иМВП в нейрохирургическом ОРИТ Рима, частота встречаемости данного возбудителя достигает 40% [136].

Концепция вирулентности/патогенности бактерий в отношении МПВ подразумевает, что не все виды микроорганизмов в одинаковой степени способны вызывать инфекционный процесс. Это подтверждается данными *in vitro* наблюдений, когда у бактерий, выделенных от пациентов с осложнёнными иМВП, часто не обнаруживали факторы вирулентности. Концепция вирулентности бактерий также предполагает, что некоторые штаммы бактерий в пределах одного вида обладают особыми факторами вирулентности. Они облегчают их проникновение восходящим путём из кишечника, преддверия влагалища или периуретральной области в уретру, а затем и в мочевой пузырь, или почки с последующим развитием системного воспаления [28].

Микробиологические данные

Частота развития бактериурии зависит прежде всего от длительности катетеризации мочевого пузыря, а она в свою очередь, от показаний для её проведения: хирургическое вмешательство 1 - 7 суток, учёт диуреза в ОРИТ – 7 - 30 дней, острая и хроническая задержка мочи 1 - 30 дней и более, недержание мочи – свыше 30 суток.

Для диагностики иМВП важно определить количество бактерий, обнаруженных в моче. Клинически значимыми являются следующие показатели бактериурии:

$>10^5$ КОЕ/мл (Ж) или 10^4 КОЕ/мл (М)-осложнённая иМВП при исследовании средней порции мочи (СПМ)

$>10^4$ КОЕ/мл – при исследовании мочи при помощи катетера. При надлобковой пункции мочевого пузыря – любое число бактерий.

Факторы риска развития катетер - ассоциированной инфекции мочевыводящих путей и смерти

Согласно Рекомендациям НІСРАС к группе риска относятся больные с длительной стоящими мочевыми катетерами, женщины, пожилые люди старше 70 лет, с иммунодефицитными состояниями. Отмечается более высокий уровень КАиМВП у пациентов с низким уровнем альбумина в плазме крови. Способствуют развитию бактериурии пожилой возраст, рассоединение системы катетер – резервуар, диабет, нарушение функции почек, тяжёлое состояние, иммунодефицит, установление МК вне операционной, низкая грамотность медицинского персонала в установлении катетера, пациенты ортопедического и неврологического профиля [130]. Пациенты старше 70 лет, с тяжёлой соматической патологией относятся в группу больных с повышенным риском летального исхода при развитии КАиМВП

Методики катетеризации и профилактики развития иМВП

Существует несколько методик катетеризации мочевого пузыря. Их различия строятся прежде на времени нахождения катетера в мочевом пузыре (МП), как наиболее важном факторе в развитии иМВП, а так же методике самой катетеризации. Основными методиками катетеризации МП являются: однократная катетеризация, кратковременная, длительная; альтернативные методы, к которым относятся – периодическая катетеризация, надлобковая, уретральные стенты, кондомные мочеприёмники.

Однократная катетеризация мочевого пузыря

Данная методика не находит широкого применения в нейрохирургических ОРИТ в виду отсутствия показаний. Но известно, что при однократном выведении мочи возможно развитие бактериурии в 1-5% случаев.

Кратковременная катетеризация мочевого пузыря

Длительность кратковременной катетеризации составляет не более семи суток [70]. Основными показаниями в ОРИТ считаются: учёт диуреза, острая задержка мочи. У больных нейрохирургического профиля кратковременная катетеризация мочевого пузыря возможна в виду развившегося очагового дефицита в послеоперационном периоде, а так же с целью контроля темпа диуреза при проведении высокообъёмной инфузионной терапии у больных с САК.

Длительная катетеризация мочевого пузыря

Катетеризация мочевого пузыря более 28 суток называется длительной. Такие больные подвергаются повышенному риску развития ИМП. Согласно данным NHSN в интервале 2006 - 2007 гг. наиболее частыми возбудителями КАИМП являлись *Escherichia coli* (21,4%), *Candida spp* (21,0%), *Enterococcus spp* (14,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,0%), *Klebsiella pneumoniae* (7,7%), и *Enterobacter spp* (4,1%), *Staphylococcus spp* [183].

Длительная катетеризация МП у нейрохирургических пациентов широко применима, однако, у пациентов с патологией спинного мозга необходимо проводить альтернативные способы дренирования мочевого пузыря. Больные с длительностью катетеризации более 10 лет относятся к группе пациентов с повышенным риском развития рака мочевого пузыря [61].

Периодическая катетеризация

Данный метод отведения мочи широко применяется у пациентов с нейрогенным мочевым пузырём. Периодическую катетеризацию необходимо проводить несколько раз в сутки для предотвращения развития пузырно – мочеточникового рефлюкса и развития восходящей инфекции. Но остаётся незакрытым вопрос о количестве катетеризаций в сутки. Несомненен тот факт, что отведение мочи необходимо проводить при наполненном мочевом пузыре. Для контроля над уровнем наполнения МП группой авторов из Тайваня в качестве неинвазивного способа мониторинга рекомендовали УЗИ. Меньший

объём мочи у пациентов в исследуемой группе по сравнению с контрольной (676,9 мл vs 777,1 мл, $p < 0,05$) приводил к снижению частоты ИМВП практически в 2,5 раза [248].

Надлобковая катетеризация

Данная методика широко применяется у больных нейрохирургического профиля в виду возможности проведения длительной катетеризации, для контроля за объёмом остаточной мочи, пережатие МК позволяет совершать попытки мочеиспускания по уретре. Согласно обзору Кохрановского общества имеются доказательства преимуществ использования надлобкового дренажа перед уретральным и в сроках развития бактериурии (симптоматической и бессимптомной), и в необходимости повторной катетеризации, развития стриктур уретры [6,130].

Кондомные мочеприёмники

Кондомные мочеприёмники применяются у мужчин, однако, их использование ограничено у тучных пациентов, с коротким половым членом. Одним из недостатков данного вида мочеотведения является риски развития мацерации и изъязвления полового члена, отсутствия контроля над объёмом остаточной мочи. Рекомендуется ежедневная смена мочеприёмника и гигиеническая обработка полового члена. В исследовании Ouslander J et al., проведённом в домах престарелых, применение кондомных мочеприёмников сопровождается снижением частоты развития бактериурии по сравнению с длительной катетеризацией мочевого пузыря [194].

1.1.3. Катетер - ассоциированные инфекции кровотока в отделениях нейрохирургической реанимации

Катетер - ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) в отделениях нейрохирургической реанимации являются ещё одним видом госпитальных инфекций. По данным системы NNIS и INICC среди нейрохирургических ОРИТ распространённость составляет 4,6 - 15,0 на 1000 дней стояния ЦВК [146,182]. В России, частота КАИК по данным исследования CASCAT составляет 5,7 на 1000 дней стояния ЦВК, но эти данные являются обобщёнными по всем ОРИТ[2]. Согласно 5 - ти летнему эпидемиологическому исследованию КАИК в одной из нейрохирургических ОРИТ Греции летальность достигает 49,5%[31]. В проведенном проспективном исследовании по типу случай контроль затраты на антибиотикотерапию КАИК составляют \$598, цена пребывания в стационаре увеличивалась на \$11,591, атрибутивная летальность составила 20% [53]. Данных касающихся распространённости КАИК в ОРИТ нейрохирургического профиля в стационарах России отсутствуют.

Факторы риска катетер - ассоциированной инфекции кровотока

В зависимости от возбудителя, вызывающего КАИК стоит выделять различные факторы риска ГИ. Предрасполагающими факторами развития КАИК, вызванной грамотрицательной микрофлорой, является нахождение в домах престарелых и длительного ухода ($p=0,04$), предшествующая антимикробная терапия($p=0,04$), катетеризация мочевого пузыря($p=0,01$) [212]. Для КАИК, вызванных MRSA является так же предшествующая антимикробная терапия, длительная госпитализации, тяжёлая сопутствующая патология, назальное носительства MRSA штаммов [152]. По данным системы мониторинга ГИ Германии (KISS) КАИК вызванная MRSA ассоциировалась с увеличением случаев летального исхода (OR 3,84; CI 95 1,51 – 10,2) [178]. Предрасполагающими факторами развития КАИК, вызванных ванкомицин резистентными энтерококками является длительная госпитализации, предшествующая антибиотикотерапия цефалоспоридами, ванкомицином и

метронидазолом, тяжёлая сопутствующая патология, иммуносупрессивная терапия, трансплантация органов [152].

На прошедшей в мае 2009 года конференции ESCMID опубликованы дополнительные факторы риска развития КАИК у нейрохирургических больных: длительность катетеризации центральной вены (ЦВ), длительность нахождения в ОРИТ, а так же возраст пациентов, более 60 лет[30].

Этиология

Вид возбудителя, вызвавший КАИК, зависит от многих факторов: исходного состояния пациента, его тяжести, типа катетера, места нахождения пациента. Наиболее частыми возбудителями являются коагулазонегативные стафилококки – 34 – 49,1%, штаммы золотистого стафилококка – 11,9-17%, *Enterococcus spp.* 5,9 – 6%, грибы рода *Candida spp.* 7,2 – 9%, *Pseudomonas spp.* 4,9 – 6,0%, а так же семейством рода *Enterobacteriaceae* [85,34].

Патогенез

Выделяют несколько путей колонизации и инфицирования катетера. Наиболее часто инфицирование происходит путём миграции бактерий с кожных покровов – экстралюминарно, реже через внутренний просвет катетера – интралюминарно. Интралюминарное инфицирование ЦВК возможно прежде всего за счёт несоблюдения медицинским персоналом правил асептики при работе с катетером, реже при применении контаминированных инфузионных сред, а так же гематогенным путём. Экстралюминарное инфицирование катетера нормальной микрофлорой кожи происходит впервые 10 суток после установки. В более поздние сроки инфицирование катетера происходит интралюминарным путём, при этом возбудителями чаще всего являются внутрибольничные штаммы грамотрицательных микроорганизмов [22,24,62,97].

Гематогенный путь инфицирования является крайне редким, характерен в основном для онкологических больных, возбудителем чаще всего является грибы рода *Candida spp* [266].

После проникновения в сосуд микроорганизмы формируют биоплёнку во внутреннем просвете катетера. Адгезивные свойства микроорганизма зависят не только от возбудителя, но и от материала из которого произведён ЦВК. Наибольшей адгезивностью к медицинским расходным материалам обладают штаммы коагулазонегативного стафилококка [2]. Катетеры, изготовленные из поливинилхлорида и полиэтилена более подвержены формированию биоплёнок, чем ЦВК из силикона, тифлона, полиуретана [89,118]. В то же время *Candida albicans* в большей степени формируют биоплёнки на поверхности силиконового катетера, чем полиуретанового [133].

Клиника и диагностика

Клиническая картина КАИК имеет низкую специфичность. Наиболее значимыми симптомами развития данного вида госпитальной инфекции является появление лихорадки и гиперемии и/или нагноения в месте стояния катетера. Однако лихорадка имеет высокую чувствительность к любому инфекционному процессу, но низкую специфичность.

Микробиологическая диагностика подразделяется на два метода: с необходимостью удалять катетер и без.

К методике диагностики без удаления катетера относятся:

1. Количественный метод парных гемокультур– основывается на заборе проб из установленного ЦВК и периферической вены. Катетер является источником инфекции при условии что 5 – ти кратного превышения количество возбудителя в крови, взятой из катетера по сравнению с кровью из периферической вены[266]. Согласно проспективному исследованию диагностической значимости различных методов диагностики КАИК в

нейрохирургических ОРИТ чувствительность данного метода составила 100%, специфичность 85%, положительная прогностическая значимость 88%, отрицательная 100% [51].

2. Неколичественный метод парных гемокультур – основывается на заборе проб из установленного ЦВК и периферической вены. Необходим автоматический гемоанализатор. Производится расчёт времени старта роста микрофлоры в пробе взятой из ЦВК и периферической вены. Диагностической считается значимость роста в 2 и более часа [62].

3. AOLC тест – основывается на заборе биоплёнки с внутреннего просвета катетера специальной щёткой с дальнейшим центрифугированием и окраской осадка акридиновым оранжевым [51,62].

Таблица 1

Оценка роста микроорганизмов

Гемокультура	Количество выросших колоний	Вывод
Положительная	>15 КОЕ	Катетер является источником инфекции
	<15 КОЕ	Микробное обсеменение катетера из кровеносного русла
Отрицательная	>15 КОЕ	Катетер локально инфицирован, не исключается рецидивирующая бактериемия
	<15 КОЕ	Катетер колонизирован

При невозможности провести забор крови из периферической вены применяется количественный метод парных гемокультур из ЦВК. Диагностически значимым считается выделение возбудителя из крови в титре

100 и более КОЕ/мл [62]. В клинической практике наиболее широко применяется полуколичественный метод микробиологической диагностики удалённого катетера по D. Makі [1]. Метод основан на определении роста возбудителя в крови, взятой из периферической вены, и сопоставление полученного результата с данными посева кончика венозного катетера с количественной оценкой роста возбудителя (табл.1).

Катетер можно расценивать как источник бактериемии при росте более 15 колоний одного вида микроорганизма и выделении аналогичного штамма при посевах венозной крови.

Профилактика КАИК

Согласно рекомендациям CDC основными моментами в профилактике развития КАИК является обучение медицинского персонала правилам работы с ЦВК (степень рекомендаций 1А). Применение стерильных перчаток при пункции и катетеризации центральной вены (степень рекомендаций 1А). Для длительной инфузионно – трансфузионной терапии предпочтительно использовать подключичную вену, затем внутреннюю яремную и стараться избегать длительной катетеризации бедренных вен (степень рекомендаций 1В). Использовать катетеры с минимально необходимым числом портов (степень рекомендаций 1В). Максимально соблюдать правила асептики и антисептики при катетеризации центральных вен. Необходимо применять стерильный материал, перчатки, маски, шапочки (степень рекомендаций 1В). Не рекомендуется применять мази и крема с антибиотиком на месте стояния ЦВК за исключением диализных катетеров (степень рекомендаций 1В). Необходим ежедневный осмотр места стояния ЦВК (степень рекомендаций 1В). Во многих исследованиях показано снижение частоты колонизации катетера, а так же снижения КАИК при использовании катетеров импрегнированных антибиотиками и антисептиками, однако данное снижение ГИ характерно лишь для непродолжительно стоящих катетеров. Наибольшую доказательную базу в профилактике КАИК имеет 3 - х компонентный

комплекс мероприятий: образование медицинского персонала по соблюдению техники катетеризации и уходом за катетером, обеспечение максимально стерильных условий установки катетера, а так же использование спиртового раствора хлоргексидина в концентрации более 0,5% для обработки места пункции [32,74,81,104,168,193,209,218] (степень рекомендаций 1А).

Системная антибиотикопрофилактика не показана перед катетеризацией центральной вены [259] (степень рекомендаций 1В). Применение «замков» с антибиотиком показано лишь пациентам с длительно стоящими катетерами и с наличием нескольких случаев КАИК в анамнезе, возникшими, несмотря на соблюдение всех мер профилактики [36 - 38,44,45,60,93,107,167,206 - 208,210,211,216,217,245,258,260] (степень рекомендаций 2). Согласно недавно проведённому проспективному, двойному слепому, рандомизированному исследованию у онкологических больных применение 70% этанола в качестве «замка» демонстрировало снижение частоту КАИК по сравнению с гепарином (0,60/ 1,000 катетер – дней vs. 3,11/1,000 катетер – дней; OR 0,18, p>0,008) [35].

Катетер является местом отложения фибрина, тромбина, что приводит к образованию тромба, который может служить местом колонизации и/или инфицирования катетера. Растворы гепарина, использующиеся для профилактики тромбоэмболических осложнений, так же могут косвенно влиять на снижение КАИК. Однако, согласно мета – анализу, опубликованному в журнале Chest, рутинное применение гепарина не рекомендуется с целью рутинной профилактики КАИК (степень рекомендаций 2) [59]. Смена катетера по проводнику или переустановка ЦВК из другого доступа по определённому графику не рекомендуется. Стратегия смены ЦВК по проводнику приводит к колонизации катетера, а изменение места стояния катетера приводит к повышению ятрогенных осложнений (степень рекомендаций 1В) [100,174].

1.1.4. Нозокомиальный менингит

Нозокомиальный менингит, это синдромокомплекс, связанный с нейрохирургической манипуляцией, как на головном, так и на спинном мозге, а так же возникающий в результате ЧМТ, после спинальной анестезии, интратекального введения лекарственных средств, в редких случаях при транслокации флоры в результате бактериемии, характеризующийся острым началом, менингеальными симптомами, лихорадкой, ликворным плеоцитозом. В отличие от менингита, приобретённого во внебольничной среде, этиология нозокомиального менингита (НМ) менее предсказуема.

Эпидемиология

Распространённость НМ варьирует в достаточно широких пределах, составляя 0,8 – 17% от общего количества прооперированных пациентов, а его развитие сопровождается высоким риском неблагоприятного исхода. Летальность от НМ у нейрохирургических больных колеблется от 20% до 50% [204]. Наиболее часто послеоперационный менингит развивается у пациентов с черепно – мозговой травмой или после имплантации ликвородренирующих систем.

Сроки развития менингита переменны и зависят от основной патологии, характера оперативного вмешательства и преморбидного фона пациента. Риск развития менингита сохраняется до 6 недель после проведённого оперативного [239]. После краниотомии развитие НМ в 30% случаев приходится на первую неделю, вторая и третья треть на вторую и третью недели соответственно [224].

Этиология нозокомиального менингита

В этиологии нозокомиального менингита выделяют инфекционные и неинфекционные причины. Возбудителями нозокомиального менингита являются различные микроорганизмы, род возбудителя зависит от

длительности нахождения пациента в стационаре, а так же от вида нейрохирургической патологии [56,82,172,186,202,224,264]. Стафилококки, аэробные грамотрицательные микроорганизмы являются возбудителями менингита у пациентов с ЧМТ, а так же у пациентов с длительным сроком госпитализации. У больных с имплантированными вентрикулярными системами коагулазонегативный стафилококк и *Propionibacterium acnes* являются ведущими возбудителями менингита. У пациентов с переломом основания черепа, а так же после перенесённых ЛОР операций основными этиологически значимыми агентами являются микроорганизмы, колонизирующие пазухи носа, в том числе и *Streptococcus pneumoniae*. У лиц с иммунодефицитными состояниями, после трансплантации органов, химиотерапии, длительного курса ГКС возможно развитие грибкового менингита. Как правило, данный менингит вызывается *Cryptococcus neoformans*.

К неинфекционным причинам нозокомиального менингита относят прежде всего лекарственно индуцированный асептический менингит (ЛИАМ). Данным видом менингита страдают в основном женщины. Основной группой препаратов вызывающих ЛИАМ являются нестероидные противовоспалительные препараты, особенно ибупрофен, ламотриджин. Однако некоторые АБП, такие как ципрофлоксацин, цефалексин, изониазид, метронидазол, а так же другие лекарственные препараты – ранитидин, вакцина против гепатита В, иммуноглобулин, ОКТ-3, ко-тримоксазол могут быть причиной развития ЛИАМ. Клинически и по данным ликворограммы отличить ЛИАМ от бактериального менингита невозможно. Чаще всего ЛИАМ можно заподозрить при возникновении у пациентов системной красной волчанки и менингеальной симптоматики [151,162].

Патогенез нозокомиального менингита

Головной и спинной мозг защищен от воздействия патологических агентов, в том числе и микроорганизмов костями черепа, твёрдой мозговой

оболочкой и гематоэнцефалическим барьером. Таким образом, основными входными воротами для возбудителей являются повреждённый ГЭБ, а так же нарушение целостности костей черепа и твёрдой мозговой оболочки.

Факторы риска развития нозокомиального менингита и пути профилактики

Основными причинами развития нозокомиального менингита являются не только нейрохирургические вмешательства, такие как краниотомия, имплантация ликворошунтирующих систем, проведение наружного вентрикулярного дренирования желудочковой системы, наружного люмбального дренирования, люмбальной пункции, но и черепно – мозговая травма.

Основными факторами риска развития послеоперационного нозокомиального менингита являются:

- Увеличивают риск развития менингита после вентрикулостомии: наличие геморрагического инсульта, продолжительность оперативного вмешательства более 4 часов, повышенное внутричерепное давление (более 20 мм рт ст), стояние вентрикулярного дренажа более 5 суток, открытые системы для наружного вентрикулярного дренирования с ирригационной функцией, оперативные вмешательства, связанные со вскрытием параназальных синусов, тип ликворошунтирующей операции – атриовентрикулярное шунтирование более опасно в развитии шунт - менингита, чем вентрикулоперитонеальное [238,264].

- Системы мониторинга внутричерепного давления. Частота развития НМ зависит от места имплантации датчика системы мониторинга ВЧД, а так же длительности стояния. При использовании интравентрикулярных или паренхиматозных датчиков развитие менингита происходит в 4%, при субдуральных 3% и 0,6% при эпидуральном расположении. [94] Хотя в другом исследовании указаны более высокие цифры

развития НМ. При использовании интравентрикулярных датчиков 21,9%, субдуральных 14,9%, субарахноидальном расположении 7,5% [148]. Jill A Rebusk и соав. исследуя продолжительность мониторинга ВЧД, пришли к выводу о длительности безопасного мониторинга ВЧД, которое составляет 5 суток, причём проведение антибиотикопрофилактики при установке датчика не приводит к снижению распространённости НМ, а повторная имплантация датчика ВЧД приводит к росту частоты менингита [144].

- По мнению множества авторов, основным фактором риска развития НМ является развитие раневой ликвореи в послеоперационном периоде, по данным Mollman H.D. частота НМ увеличивается в 13 раз [144,158,176].

- Наличие симультантных очагов инфекции, по данным Mollman H.D. частота НМ при наличии очагов инфекции увеличивается в 6 раз [140,176, 214].

- Несоблюдение мер инфекционного контроля в стационаре [242].

Краниотомия

Нозокомиальный менингит после краниотомии и встречается в 0,8-1,5% случаев [224,172]. Развитие НМ в 30% случаев приходится на первую неделю после краниотомии [224].

Снижение риска развития менингита после краниотомии может быть достигнуто путём соблюдения мер инфекционного контроля, техники оперативного вмешательства в виде профилактики развития раневой ликвореи, контаминации зоны операции, а так же сокращения продолжительности операции до 4 часов [224]. Начало антибиотикопрофилактики необходимо проводить за 30-40 минут до разреза и использовать АБ создающие необходимые МПК в зоне хирургического вмешательства. Группой исследователей из Венгрии оценивалась эффективность *цефазолина* для профилактики раневой инфекции в нейрохирургии. Методом капиллярного электрофореза определялись концентрации антибактериального препарата в

ликворе, плазме, тканях раны. После в/в введения 1 грамма *цефазолина* максимальная концентрация в ликворе определялась спустя 1 час и превышала МПК на протяжении 5 часов [72].

Ликворошунтирующие системы

Ликворошунтирующие системы используют для лечения гидроцефалии, частота развития шунт – менингита находится в пределах 4 - 17% [79,265].

Чаще всего шунт – менингит развивается в течение первого месяца от момента установки системы и, как правило, связано с интраоперационной контаминацией ликворошунтирующей системы [79,265]. В двух исследованиях показано снижение частоты развития шунт – менингита, по сравнению с исторической контрольной группой, при использовании нейрохирургом двух пар перчаток при имплантации системы [160,257]. Снижению частоты развития шунт - менингита способствует и смена перчаток при работе с ликворошунтирующей системой [55].

Наружное вентрикулярное дренирование

Наружное вентрикулярное дренирование используется в нейрохирургии для мониторинга внутричерепного давления у пациентов как после плановых нейрохирургических вмешательств, так и после ЧМТ, терапии окклюзионной гидроцефалии, а так же при развитии шунт – менингита с целью санации ликвора. Частота развития менингита колеблется в пределах 2 - 27% [191].

Риск инфекционных осложнений, как правило, ассоциируется с длительностью нахождения инородного тела в той или иной анатомической области организма. Так в одном из исследований показано заметное увеличение частоты инфекционных осложнений при стоянии дренирующей системы более 5, в другом более 11 суток [263,225]. Однако, в другом проспективном, рандомизированном исследовании показано отсутствие

необходимости в смене системы спустя 5 суток от момента установки и ежедневном росте риска инфекции [116].

В связи с тем, что инфицирование катетера происходит при его контакте с поверхностью кожи, переустановка нового катетера может увеличить риск инфицирования системы. К другим факторам риска инфицирования системы для наружного дренирования относится рутинный забор ликвора на анализ, дефект установки системы с развитием ликвореи помимо дренажа, дисфункция дренажа с прекращением постоянного ликворотока, интравентрикулярное кровоизлияние.

Наружное люмбальное дренирование

Наиболее часто наружное люмбальное дренирование применяется для диагностики нормотензивной гидроцефалии. Частота развития менингита при данном варианте дренирования ликворной системы составляет 5% [246]. Причиной развития менингита является, прежде всего, нарушение целостности системы, а так же наличие других очагов инфекции. В недавнем исследовании с участием 233 больных с люмбальными катетерами частота менингита составила только 0,8 % [246]. Столь низкий уровень развития инфекции удалось достичь благодаря строгому соблюдению протокола: отсутствие регулярного забора ликвора на анализ, длительность стояния дренажа не более 5 суток

Черепно - мозговая травма

Частота развития менингита у лиц с тяжёлой черепно - мозговой травмой (ЧМТ) относительно невелика и составляет 1 - 2%, но при переломе основания черепа, с развитием ликвореи частота НМ увеличивается до 25%[202].

На долю открытой формы приходится 5% от всей ЧМТ, у данной категории больных частота развития менингита закономерно повышается и может достигать 11% [241].

При закрытой ЧМТ (ЗЧМТ) фактором риска развития менингита служит переломом основания черепа, частота которого превышает 25%, а средний срок манифестации приходится на 11-е сутки от момента травмы [82,202]. В этих условиях ликворея является весьма существенным моментом, определяющим развития менингита, хотя в большинстве случаев травматическая ликворея остается недиагностирована [82,202].

Люмбальная пункция (ЛП)

Менингит после ЛП развивается с частотой 1 на 50 тысяч случаев, причём около 80 случаев за год в США [56]. Чаще всего развивается после спинальной анестезии или миелографии. Риск менингита может быть снижен путём соблюдения правил асептики - дезинфекция рук и использование стерильных перчаток, лицевой маски, а так же колпака.

Клиника и диагностика

Лихорадка и снижение уровня сознания являются самыми достоверными признаками менингита [56,79,90,186,202,265], однако имеют низкую специфичность у пациентов находящихся в состоянии медикаментозной седации, или у пациентов, у которых клиническая картина основного заболевания схожа с менингитом [88]. В случае шунт - менингита клиническая картина инфекции имеет более стёртые клинические признаки – не высокая лихорадка, общая слабость, недомогание [88].

Основным методом лабораторной диагностики является анализ ликвора, в котором определяется цитоз, уровень глюкозы, отношение уровня глюкозы в ликворе к глюкозе в плазме, белка, производится окрашивание ликвора по Граму. До начала антибактериальной терапии необходимо произвести забор ликвора и крови на стерильность, при выявлении возбудителя производится определение фенотипа резистентности к антибактериальным препаратам. Нейровизуализация крайне важна для оценки гидроцефалии, диагностики геморрагических инсультов, субдуральной эмпиемы, и др.

В анализе ликвора требуется подсчёт клеточного состава с его дифференцировкой, определение уровня глюкозы, белка, окрашивание по Граму. В одном из исследований, касающегося окрашивания ликвора по Граму, выявлена высокая специфичность данного метода, но низкая чувствительность [161].

Определение цитоза в ликворе имеет низкую чувствительность и специфичность у пациентов различных групп [161,264]. Однако, по данным van de Beek D и соав., цитоз у пациентов с бактериальным менингитом, без нейрохирургической патологии, колеблется в широких пределах от 100 до 10000 кл/мм³ [91]. В проспективном исследовании включившем в себя 172 пациента с дренированием желудочковой системы нормальные показатели цитоза в ликворе отмечались у 4 из 18 пациентов, у которых нозокомиальный менингит был подтверждён высевом микроорганизма из ликвора (22%)[264]; напротив, у другой части отмечался плеоцитоз в ликворе без получения возбудителя. Наиболее сложен подсчёт количества лейкоцитов у больных с субарахноидальными и вентрикулярными кровоизлияниями, не смотря на имеющуюся формулу [73,191]. Определение клеточного индекса рассчитывается согласно отношению соотношения лейкоцитов к эритроцитам в ликворе к лейкоцитам/эритроцитам в крови. Математически, данное отношение должно быть равным 1, но учитывая наличие фагоцитоза при возникновении геморража в головном мозге и/или проведённого нейрохирургического вмешательства возможно колебание клеточного индекса в незначительных пределах. Данный показатель необходимо оценивать в динамике и его увеличение говорит о развитии инфекционного процесса. Асептический менингит, возникший в результате нейрохирургической операции, может достигать 70%. По своей природе он является следствием воспалительной реакции на отдельные компоненты крови [115].

Уровень нейтрофильного плеоцитоза должен быть выше 50% [91]. Wagner Malagó Tavares и соав проведя ROC анализ уровня цитоза и

нейтрофильного плеоцитоза у больных после нейрохирургических операций выявили, что точкой отсчёта уровня цитоза более 768/мл из них нейтрофилов 575/мл имеют площадь по кривой .854 и .789; чувствительность 71,4%, 42,9% и специфичность 90,5% и 90,5% соответственно [98]. В исследовании Berger, Christian и соав проведенному по типу открытого проспективного у пациентов геморрагическим инсультом уровень цитоза не являлся диагностически значимым критерием в диагностике НМ [231]. Таким образом, принимая во внимание разнородность данных касающихся уровня цитоза и нейтрофильного плеоцитоза, данный показатель не является патогномоничным признаком нозокомиального менингита, особенно у пациентов с геморрагическим инсультом.

Определение уровня белка в ликворе так же играет не маловажную роль в диагностике НМ, но определённых значений показателя белка нет. Так у пациентов без менингита прооперированных по поводу новообразований головного мозга или у больных с геморрагическим инсультом уровень белка в ликворе будет повышен. При бактериальном менингите у не нейрохирургических больных характерно повышение уровня белка более 50 мг/дл [91]. Так же при развитии бактериального менингита в отличие от асептического характерно повышение в ликворе концентрации белка более 2 г/л ($p < 0,001$) [39]. У пациентов с шунт – менингитам уровень белка крайне вариабелен и не является диагностически значимым маркёром госпитальной инфекции [185].

Определение уровня глюкозы в ликворе и её отношения к уровню в плазме. При развитии менингита происходит снижение уровня глюкозы менее 40% от сывороточной концентрации или 40 мг/дл [91,171,204], или менее 2,5 ммоль/л [204]. Forgas P. и соав рассчитали отношение глюкозы в ликворе и плазме у пациентов страдающих и не страдающих сахарным диабетом и выяснилось, что уровень глюкозы в ликворе меньше, чем половина уровня глюкозы в крови у больных без сахарного диабета, и меньше, чем третья часть,

у больных сахарным диабетом. А снижение уровня глюкозы менее, чем 10 мг/дл характерно только для больных с бактериальным менингитом [122]. У пациентов с шунт – менингитом уровень глюкозы крайне вариабелен и не является диагностически значимым маркёром госпитальной инфекции [185].

С целью оценки тканевого метаболизма в нейрореаниматологии применяется тканевой микродиализ. С помощью данной методики так же возможно проведение диагностики НМ у пациентов с САК. Снижение уровня глюкозы на 1 ммоль/л в сочетании с лихорадкой свыше 38 С⁰ говорит о развитии НМ с чувствительностью 69 % и специфичностью 80% [75].

Определение лактата в ликворе. Уровень лактата в 4 ммоль/л и более демонстрирует весьма высокую чувствительность 88% и специфичность 98%, положительное прогностическое значение 96%, отрицательное прогностическое значение 94% [204]. Cunha В.А. предложил считать диагностически значимым при бактериальном менингите уровень лактата в ликворе более 6 ммоль/л, частично санированным ликвором 4 - 6 ммоль/л, асептическим менингитом менее 2 ммоль/л [142]. Однако, в другом исследовании, ретроспективный анализ больных с шунт - менингитом показал, что около 50% пациентов имели более низкие значения лактата [79]. Увеличение уровня лактата в ликворе характерно для пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, осложнённым развитием церебрального ангиоспазма (2 - 8 ммоль/л) [50,76], судорожным синдромом (2 - 4 ммоль/л) [235], тяжёлой ЧМТ (2 - 9 ммоль/л) [99], гипогликемической комой (2 - 6 ммоль/л) [78]. Согласно мета – анализу, рекомендуется определять уровень наравне со стандартными методиками диагностики менингита [77].

Определение концентрации плазменного С - реактивного протеина и прокальцитонина также является полезным [134,180,231]. У взрослых концентрация РСТ менее 0,2 нг/мл характерна для асептического менингита, чувствительность и специфичность достигает 100% [134]. В работе R. Martínez

и соав точкой отсчёта являлся уровень прокальцитонина 1 нг/мл, чувствительность 68%, специфичность 77% [232].

Вместе с тем следует иметь в виду, что повышение содержания данных параметров не обязательно указывает на наличие бактериального менингита, а являются маркерами инфекции, в том числе и другой локализации.

С целью определения этиологии менингита определённое значение придаётся методу ПЦР - диагностики, посредством определения в ликворе ДНК бактерий. В одном исследовании по использованию ПЦР для определения грамположительных бактерий в ликворе, анализу подверглись 86 образцов, в 42 из которых не было микробиологического подтверждения возбудителя и лишь методом ПЦР были определены ДНК бактерий. Так же как у пациентов с отрицательным ПЦР не было получено и микробиологического подтверждения возбудителя [201]. Тем не менее, для применения ПЦР диагностики в повседневной практике необходимы дополнительные исследования.

1.2. Антибиотикопрофилактика при нейрохирургических вмешательствах

Как и во всех областях хирургии проведение антибиотикопрофилактики является насущной проблемой. Согласно *Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup 2004* основными правилами периоперационной антибиотикопрофилактики в хирургии считается [65]:

- инфузия антибактериального препарата должна начинаться за 60 минут до операционного разреза;
- антибиотикопрофилактика не должна продолжаться более чем 24 часа после оперативного вмешательства;
- в случае использования цефалоспоринов, необходимо исключить наличие аллергических реакций на бета - лактамные антибиотики в анамнезе.

Однако, при наличии аллергии на препараты данной группы могут быть использованы кожные пробы и другие методы диагностики;

- доза АБ должна базироваться на данных о массе пациента или индексе массы тела. Повторная доза препарата вводится при продолжительности операции, в 2 раза превышающей период полувыведения препарата.

Большинство нейрохирургических операций относятся к разряду «чистых» операций, которые в свою очередь не требуют проведения антибиотикопрофилактики. Но учитывая множественные факторы риска НМ у больных нейрохирургического профиля, высокую летальность при развитии менингита вопрос о проведении профилактики дискуссионен. По данному вопросу существует две позиции. Часть авторов считает, что проведение периоперационной профилактики необходима лишь при условии имплантации ликворшунтирующих и ликвордренирующих систем, огнестрельных ранениях головы [47,68,134]. Вторая группа авторов приводит более убедительные данные о снижении частоты развития послеоперационного нозокомиального менингита с 4,3% до 0,3 – 0,5% после проведения периоперационной антибиотикопрофилактики [33,57,58,127,215,230,268,270]. Наличие ликвореи, перелома черепа не нуждается в проведении антибиотикопрофилактики [48]. Данное утверждение подтверждается и проведённым в 1993 году в Ливерпуле исследованием, в котором выделено две группы пациентов. Группа А – получавшие АБП, группа В – не получавшие, частота возникновения менингита на первой недели составила 6,6% и 9,17% соответственно; в течение года 7,6% и 11,9% что не было статистически достоверным ($p > 0,05$). При этом больные, получавшие антибиотикопрофилактику при ликвореи, в дальнейшем заболели менингитом, в большей степени вызванным грамотрицательными микроорганизмами [110].

Проведенный мета – анализ показал снижение послеоперационного менингита на 48%, при условии проведения профилактики в течение 24 – 48

часов [109]. Вопрос о длительности периоперационной профилактики у больных нейрохирургического профиля остаётся открытым.

Проблема нозокомиальных инфекций остаётся одной из самых насущных и серьёзных в современной реаниматологии, в т.ч. и ОРИТ нейрохирургического профиля. Унификация единых критериев различных видов госпитальной инфекции в мире позволило расширить представления о распространённости данного вида осложнений в стационарах. С целью анализа распространённости госпитальной инфекции, оценки основных возбудителей в различных странах мира созданы системы мониторинга.

1.3. Современные системы национального контроля инфекций в ОРИТ в стационарах России и других странах

В различных странах мира с целью изучения распространённости ГИ созданы системы мониторинга, однако в России на сегодняшний день существуют лишь разрозненные исследования нозокомиальных инфекций в отдельных отделениях, чаще всего это отделения реанимации и интенсивной терапии, реже хирургические отделения, ещё реже в отделениях терапевтического профиля. В России наиболее крупные исследования, посвящённые распространённости госпитальной и внебольничной флоры, уровню её резистентности проходят под эгидой НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). К самым распространённым исследованиям относятся следующие исследования: ПЕГАС, NPRS, РЕЗОРТ, РЕВАНШ, РИОРИТА и др.

Исследование ПЕГАС – посвящено мониторингу антибиотикорезистентности пневмококков в Российской Федерации на регулярной основе проводится с 1999 г. НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методическим центром Минздравсоцразвития России по мониторингу

антибиотикорезистентности г. Смоленска и является составной частью проектов ПеГАС-I, ПеГАС-II и ПеГАС-III. ПеГАС-I (фаза «А» (1999–2000 гг.), фаза «Б» (2001–2003 гг.)), ПеГАС-II (2004–2005 гг.) и ПеГАС-III (2006–2009 гг.) являются перспективными многоцентровыми микробиологическими исследованиями. География участвующих центров охватывала от центрального округа РФ до дальневосточного. За время исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II выделено соответственно 791 и 913 штаммов, которые были протестированы на чувствительность к 16 антимикробным препаратам. За период исследования ПеГАС-III выделено 715 штаммов, которые были протестированы на чувствительность к 21 антимикробному препарату. Подавляющее большинство пневмококков в исследованиях ПеГАС-I, ПеГАС-II и ПеГАС-III были выделены из респираторных образцов (мокрота, жидкость, полученная при бронхоальвеолярном и эндотрахеальном лаваже, содержимое синуса, отделяемое из среднего уха): 87,4; 86,7 и 87,4 % соответственно. Из стерильных в норме локусов (спинномозговая жидкость, кровь) в этих исследованиях было выделено соответственно 5,7; 2,9 и 3,9 % штаммов. В 1999–2005 гг. уровень нечувствительности пневмококков к пенициллину был относительно стабильным и составлял < 10 % (8,1–9,7 %). За 10 лет уровень нечувствительности к аминопеницилинам (*амоксициллину*, *амоксициллину/клавуланату*, *амоксициллину/сульбактаму*) существенно не изменился и оставался стабильно низким (до 0,4 %). В 1999–2009 гг. активность *цефтриаксона* (*цефотаксима*) в отношении всех исследованных штаммов сохранялась на высоком уровне (98,2, 98,0 и 99 % соответственно). Все 100 % штаммов пневмококков (2006–2009 гг.) были чувствительны к *эртапенему*. Из всех исследованных пневмококков полирезистентностью (устойчивостью к 3 и более классам антибиотиков) обладали в 1999–2003 гг. 93 (11,8 %) штамма, в 2004–2005 гг. 88 (9,6 %) штаммов и в 2006–2009 гг. 104 (14,5 %) штамма. Различия в уровне полирезистентности за 3 периода были статистически незначимыми. Большинство штаммов (> 90 %) в каждый из этих периодов были выделены из респираторных источников. Следует

подчеркнуть, что все полирезистентные штаммы сохраняли 100% чувствительность к *левофлоксацину*, *моксифлоксацину*, *ванкомицину*, *линезолиду* и *эртапенему* [26].

Исследование NPRS (Nosocomial Prevalence and Resistance Survey) - исследование структуры грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии и их чувствительности к 12 антибактериальным препаратам разных групп: бета - лактамам, в том числе ингибитор - защищенным, аминогликозидам, фторхинолонам и карбапенемам. Исследование проводится с 1994 г. К настоящему времени исследовано и проанализировано 2594 штаммов. В результате проведенного исследования сделаны следующие выводы: наиболее частыми грамотрицательными аэробными возбудителями нозокомиальных инфекций в ОИТ в России являются *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *Enterobacter* spp. и *Acinetobacter* spp. Наиболее активными антимикробными препаратами в отношении подавляющего большинства грамотрицательных аэробных возбудителей нозокомиальных инфекций являются *имипенем*, *амикацин* и *ципрофлоксацин*. Сравнительно высокий уровень резистентности штаммов энтеробактера и клебсиеллы к цефалоспорином III поколения требует более обоснованного подхода к их назначению при нозокомиальных инфекциях, вызванных данными микроорганизмами. Высокий уровень резистентности к *гентамицину*, ингибитор-защищенным пенициллинам не позволяет рассматривать их в качестве препаратов выбора для лечения грамотрицательных нозокомиальных инфекций. *Ко-тримоксазол* можно применять для лечения инфекций, вызванных *Enterobacter* spp. В ОРИТ необходимо проводить постоянный мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций и их резистентностью к антимикробным препаратам [19,25].

Более поздние исследования, проведенные под руководством НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ГОУ ВПО «Смоленская

государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» посвящённые резистентности возбудителей в отделениях с интенсивным использованием антибактериальных препаратов – исследования РЕЗОРТ, РЕВАНШ.

Исследование РЕЗОРТ - многоцентровое проспективное микробиологическое исследование резистентности к антимикробным препаратам бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии России – проводилось в течение 2002 – 2004 гг в 34 ЛПУ. Забор материала проводился у пациентов ОРИТ с развившимися госпитальными инфекциями. В анализ включено 3042 грамотрицательных микроорганизма. Основными грамотрицательными возбудителями ГИ были штаммы *P.aeruginosa* – 34,6%, *Acinetobacter baumannii* – 15,1%, *Enterobacteriaceae* – 45,2% (*Klebsiella pneumoniae* – 13,8%, *Escherichia coli* – 12,8%). В исследовании проведено определение уровня чувствительности основных возбудителей к антибиотикам. Наибольший уровень резистентности демонстрировали штаммы *P.aeruginosa*. Данный микроорганизм демонстрировал резистентность ко всем АБ, за исключением полимиксина В, уровень устойчивых штаммов составил 5,8%. Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *Acinetobacter baumannii* обладали цефоперазон/сульбактам, имипенем, меропенем, устойчивыми к которым были 2,2, 2,2 и 3,5% штаммов соответственно. В отношении семейства *Enterobacteriaceae* максимальную активность демонстрировали карбапенемы. Распространённость продуцентов БЛРС среди всех энтеробактерий достигала 52,3%[18].

Спустя несколько лет с целью оценки динамики возбудителей госпитальных инфекций, уровня антибиотикорезистентности проведено исследование РЕВАНШ [8]. Исследование РЕВАНШ является проспективным многоцентровым микробиологическим исследованием, проведенным в период с 2006 по 2008 гг в 36 стационарах России; в ходе которого изучалась

структура и антибиотикорезистентность нозокомиальных грамотрицательных и грамположительных штаммов бактерий, выделенных от пациентов в многопрофильных стационарах в различных регионах России. ГИ в Российских ОРИТ наиболее часто вызывают представители семейства *Enterobacteriaceae* (34,5%), *P.aeruginosa* (27,3%), *S.aureus* (18,8%) и *Acinetobacter spp.* (10,4%). Энтерококки были выделены у 5,7% пациентов, другие возбудители в 3,4% случаев. Среди семейства *Enterobacteriaceae* отмечается рост резистентности к ингибитор - защищенным пенициллинам, цефалоспорином III - IV поколений, фторхинолонам, аминогликозидам. Штаммы *Acinetobacter baumannii* демонстрируют высокий уровень резистентности ко всем антибиотикам, за исключением *цефоперазона/сульбактама*, карбапенемов и *нетилмицина*.

Все вышеперечисленные исследования проводились лишь с целью выявления структуры возбудителей ГИ, определения их антибиотикорезистентности. Однако, в них не проводился анализ уровня госпитальных инфекций в ОРИТ и хирургических отделениях.

С целью исследования распространённости, этиологии, практики назначения антимикробных препаратов и результатов лечения инфекций в отделениях реанимации и интенсивной России проведено исследование РИОРИТа (распространённость инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии России) [21]. В двухэтапном однодневном исследовании, проведённом 15.10.2008 и 15.10.2009, участвовали 62 центра 29 городов РФ. Всего респондентами было заполнено 250 индивидуальных регистрационных карт, из которых 178 – на пациентов с инфекцией различной локализации, находившихся в ОРИТ в день регистрации. Доля больных с инфекцией составила 34,1% (от 0 до 83,3%), из которых у 20,2% развился септический шок. В 53, 4% инфекция развивалась вне стационара, в 46,6% – в госпитальных условиях. Всего зарегистрировано 142 эпизода нозокомиальной инфекции, из которых 108 развились в период пребывания в ОРИТ, а 34 – в

профильных отделениях, но потребовали перевода в ОРИТ. Более чем у половины пациентов (62,1%), первично поступивших с внебольничной инфекцией, наблюдалось появление в стационаре новых инфекционных локусов. Среди возбудителей доминируют грамотрицательные микроорганизмы. Среди грамотрицательных бактерий лидирующие позиции занимают представители семейства *Enterobacteriaceae* - 52,7% и неферментирующие бактерии - *P.aeruginosa* - 29,9% и *Acinetobacter spp.* - 15,7%. Распространённость этих микроорганизмов в ОРИТ России выше, чем в других регионах Мира. Распространённость инфекций, связанных с грамположительными бактериями, в общей этиологической структуре была почти в три раза ниже – 23,9%. Средний уровень летальности составил 12,7% (1–32%), в то время как у пациентов с инфекцией он был значительно выше – 30,4% (ОШ 2,4) [21].

В странах Европы, Америки и странах третьего мира существуют системы регистрации не только возбудителей ГИ, с определением их антибиотикорезистентности, но и самих госпитальных инфекций в различных отделениях стационара, включающие отделения реанимации и интенсивной терапии, хирургические отделения, а так же отделения терапевтического профиля. Наиболее известными системами регистрации госпитальных инфекций являются система NNIS, международный консорциум INICC, система KISS, исследование EPIC.

Система NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) создана в США в 1970 году, основной целью является оценка распространённости, этиологии и устойчивости к антибиотикам основных госпитальных возбудителей не только в нейрохирургии, но так же и общей хирургии, урологии и других областях. Ежегодные, добровольно поставляемые, анонимные результаты наблюдения в течение месяца за ГИ в более чем в 300-х госпиталях США (60% университетские клиники) [182]. Все госпитальные инфекции рассчитываются по формуле согласно рекомендациям CDC. (n(ГИ)

х 1000)/ \sum кол-во дней (ИВЛ, катетер). Где n – количество ГИ в отделении. Согласно результатам данной системы за период 1992 – 2004 гг распространённость ВАП в ОРИТ нейрохирургического профиля составляет 11,2 на 1000 дней ИВЛ, инфекций мочевыводящих путей 6,7 на 1000 дней стояния мочевого катетера, КАИК 4,6 на 1000 дней стояния ЦВК [182]. По данным NNIS основными возбудителями пневмонии являются грамотрицательные микроорганизмы, в течение всего времени регистрации в данной системе уровень возбудителей колеблется в пределах 70 - 80%, на грамположительные микроорганизмы приходится около 20 - 30%. Среди возбудителей инфекций мочевыводящей системы так же доминируют грамотрицательные микроорганизмы, на их доля, примерно 75%, на грамположительные 25 - 30%. Инфекционные осложнения со стороны зоны хирургического вмешательства так же играют немаловажную роль, начиная примерно с 90 - ых годов отмечается рост Г+ флоры. Грамположительная флора не только начала превалировать, как возбудитель ГСО со стороны раны, но занимает лидирующую позицию и среди инфекций кровотока на уровне 65% и отмечается её дальнейший рост. Штаммы *Acinetobacter baumannii* и *P.aeruginosa* демонстрируют неуклонный рост антибиотикорезистентности к амикацину, имипенему и цефтазидиму [182].

Консорциум INICC (International Nosocomial Infection Control Consortium) объединяет данные, поставляемые из 25 стран и 173 ОРИТ Латинской Америки, Азии, Африки и Европы [146]. Согласно результатам данной системы за период 2003 – 2008 гг распространённость ВАП в ОРИТ нейрохирургического профиля составляет 25,3 на 1000 дней ИВЛ, инфекций мочевыводящих путей 13,9 на 1000 дней стояния мочевого катетера, КАИК 17,7 на 1000 дней стояния ЦВК [146]. Уровень резистентности по данным консорциума несколько разнится от данных системы NNIS. Уровень резистентности штаммов нестабилен и колеблется в зависимости от вызываемого ими вида госпитальной инфекции. Так антибиотикорезистентность золотистого стафилококка к оксациллину

составляет 74,4% - 84,1. Штаммов *синегнойной палочки* к карбапенемам – 34,7 – 44,0%; к *амикацину* 30,4 – 35,1%; фторхинолонам 49,8 – 56,4%; *цефепиму* 66,9 – 73,3%. Заслуживает особого внимания резистентность штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам 3,4 – 3,8% и 38,9 – 52,4% соответственно. Ещё одним отличием INICC от NNIS является сбор данных касающихся соблюдения мер инфекционного контроля в ОРИТ. Так комплаентность медицинского персонала по соблюдению гигиенической обработки рук составил 76,2%, правда в базу данных поступила информация из 1 ОРИТ, в общехирургических ОРИТ (из 50 клиник) комплаентность составила 54%.

Аналогичные системы регистрации госпитальных инфекций созданы и в других странах не входящих в систему NNIS и INICC. В Германии в 1996 году создана система KISS (Krankenhaus Infektions Surveillance System) в данную систему поставляются данные более чем из 800 госпиталей и 586 ОРИТ. Согласно результатам данной системы за период 2005 – 2009 гг распространённость ВАП в ОРИТ нейрохирургического профиля составляет 9,6 на 1000 дней ИВЛ, инфекций мочевыводящих путей 5,1 на 1000 дней стояния мочевого катетера, КАИК 1,9 на 1000 дней стояния ЦВК. Среди возбудителей ГИ в ОРИТ нейрохирургического профиля доминируют штаммы *золотистого стафилококка* – 32,6%, из них на долю *MRSA* приходится 5,2%, *Klebsiella pneumoniae* – 14,1%, *E. coli* - 14,8%, *P.aeruginosa* – 10,4%. За исследуемый период времени отмечается неуклонный рост штаммов продуцентов бета - лактамаз расширенного спектра с 0,16 до 0,56 на 100 пациентов ОРИТ, стабильно низкий уровень ванкомицин резистентных энтерококков 0,08 – 0,20, хотя отмечается их неуклонный рост, уровень штаммов *MRSA* колеблется в пределах 1,37 – 1,54 на 100 пациентов ОРИТ[126]. В Японии создана система – JANIS (Japanese Nosocomial Infection Surveillance) – включающая 30 ОРИТ различного профиля, система регистрации данных идентичная вышеперечисленным системам [240].

Наиболее крупным мировым исследованием госпитальных инфекций в ОРИТ считается исследование EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care). В течение одних суток 29 апреля 1992 года и 8 мая 2007 года проведено 2 исследования. Основными задачами явились: оценка демографической ситуации в ОРИТ, проводимых мер инфекционного контроля и их эффективности, политики назначения антибактериальных препаратов, факторов риска развития ГИ, исследования органных дисфункций и необходимости проведения заместительной терапии, исходов пациентов. На 2 этапе анализу подверглись 13796 пациентов, из 1265 ОРИТ и 75 стран мира. За время проведённого исследования 7087 (51%) пациентов имели ту или иную форму инфекции, 9084 (71%) получали антимикробную химиотерапию. Основным видом ГИ являлись инфекции органов дыхания 4503 (64%), при этом микробиологическое подтверждение получено у 4947 (70%). Основными возбудителями ГИ являлись грамотрицательные возбудители - *Acinetobacter*, *Pseudomonas spp* и др. – 62%, на долю грамположительных возбудителей 47%, среди них доминировали *Staphylococci spp.*, на грибы – 19%. Летальность в ОРИТ среди пациентов с инфекциями практически в 2 раза превышала летальность пациентов без ГИ (25% [1688/6659] vs 11% [682/6352], соответственно; $P < 0,001$), летальность в стационаре (33% [2201/6659] vs 15% [942/6352], $P < 0,001$) (OR 1.51; 95% CI, 1.36-1.68; $P < 0,001$).

Таким образом, госпитальная инфекция характерна для современных ОРИТ, увеличение длительности пребывания в ОРИТ приводит к увеличению риска развития внутрибольничной инфекции и соответственно к увеличению атрибутивной летальности, связанной с инфекционным процессом.

Не смотря на обширность данных систем и исследований одним из недостатков их является не вся полнота анализа распространённости ГИ, так не проводится учёт специфического инфекционного осложнения в нейрохирургических ОРИТ – послеоперационного бактериального менингита.

В России на сегодняшний день не существует данных касающихся распространённости различных видов ГИ в ОРИТ нейрохирургического профиля, а так же не известны основные возбудители и их антибиотикорезистентность.

1.4. Меры инфекционного контроля в отделениях анестезиологии и реанимации

Одной из результирующих работ являются рекомендации НISРАС/SHEA/APIC/IDSA [63]. Наибольшее количество ГИ отмечается в отделениях анестезиологии и реанимации, а так же хирургии. Причиной преобладания госпитальных инфекций в ОРИТ является высокая манипуляционная нагрузка на пациента, возможность перекрёстного инфицирования, применение инвазивных методик. Поэтому в ОРИТ наиболее важно соблюдать меры инфекционного контроля.

Основными мерами ИК в ОРИТ является: обучение персонала, мониторинг распространённости ГИ по стандартным критериям диагноза, ограничение использования АБП, проведения периоперационной антибиотикопрофилактики, соблюдение персоналом правил обработки рук, контроль за проведением инвазивных технологий – ИВЛ, катетеризация центральных вен и мочевого пузыря, применение одноразовых расходных материалов у пациентов высокого риска развития ГИ.

Соблюдение медицинским персоналом правил гигиенической обработки рук является краеугольным камнем мер инфекционного контроля применяемого в стационаре [63]. Semmelweis первым продемонстрировал важность гигиенической обработки рук ещё более 150 лет назад, когда он систематически применял мытьё рук при приёме родов, что привело к снижению стрептококковой инфекции у рожениц с 12,3% до 1,3% [229]. С тех пор проведено множество работ посвящённых соблюдению гигиенической обработке рук медицинским персоналом. В большинстве исследований

отмечается снижение распространённости госпитальных инфекций в стационаре, уровня выделения госпитальной флоры. В работе Stanton BF, Clemens JD показывается снижение ГИ с 33% до 12% [237]. Исследование Pittet D., Hiigonnet S., Hiirbarth S. и соавт демонстрируют снижение ВБИ и перекрёстной контаминации штаммами *MRSA* ($p < 0,05$) [106]. Уровень комплаентности среди различных специальностей медицинского персонала в различных отделениях и стационарах различен. Так в одной из клиник Королевства Саудовской Аравии, выполнения гигиенической обработки рук врачами составила – 49,1%, медицинскими сёстрами 52,2%, медицинскими техниками 42,8% [131]. Факторами риска низкой комплаентности медицинского персонала к гигиенической обработке рук рассматривались в статье Didier Pittet. Основными факторами являлись: мужской пол медицинского персонала, работа в ОРИТ, работа в будние дни, применение перчаток не сопровождалось гигиенической обработкой рук, высокая нагрузка на медицинский персонал в течение часа [101]. Проводя опрос медицинского персонала о причинах несоблюдения мер инфекционного контроля выяснилось, что данными причинами являются: отсутствие близкорасположенных умывальников, отсутствие знаний о возможности передачи инфекции от пациента к мед. работнику, а так же необходимости обработки рук, несмотря на применение перчаток, проявление раздражений кожи рук от частого мытья и обработки антисептиками [106,150,143,64,165,132,236,159,164]. Согласно рекомендациям ВОЗ с целью улучшения комплаентности медицинского персонала к соблюдению мер инфекционного контроля необходимо проведение мультимодальных мероприятий, направленных на организацию трудовой деятельности, снабжение отделений одноразовым инструментарием, проведение образовательных мероприятий [200].

Не маловажным аспектом предотвращения инфицирования пациента является и длительность его нахождения в ОРИТ, так в исследовании EPIC II при нахождении в ОРИТ 0 - 1 день частота ГИ отмечалась у 32% больных, а

при нахождении 7 суток у 70% больных ($p= 0,005$), причём, чем дольше пациент находился в отделении, тем выше был риск развития инфекции вызванной грамотрицательной флорой [147].

Одной из проблем в ОРИТ является носительство медицинским персоналом штамма золотистого стафилококка как в носоглотке, так и на руках, тем самым осуществляя механизм cross – контаминации пациента. Эффективность санации назальных форм носительства у медицинского персонала существенно снижает риск развития послеоперационных инфекций. Соответственно, необходимо проведение мероприятий направленных на выявление носителей штаммов золотистого стафилококка среди медицинского персонала и проведение их санации [3].

Соблюдении мер инфекционного контроля ещё больше необходимо в современных ОРИТ в связи с формированием новой категории реанимационных пациентов - «хронических критических больных». К этой группе больных относятся пациенты, длительно находящиеся в ОРИТ, требующие продлённой ИВЛ, длительного стояния ЦВК, МК, нуждающиеся в проведении парентерального питания, экстракорпоральных методов детоксикации и т.д. [83,84]. В связи с длительностью нахождения в ОРИТ данные пациенты несомненно получают антибактериальную терапию, что приводит к росту резистентности в данных отделениях.

Резюме

Общемировой практикой современных ОРИТ является не только проведение интенсивной терапии, включающей в себя респираторную терапию, гемодинамическую поддержку, но и с возрастанием инвазивных методик лечения формируется необходимость терапии нозокомиальной инфекции. В мире существуют национальные системы и консорциумы, целью и задачей которых, является сбор и анализ распространённости ГИ,

мониторинг возбудителей и их антибиотикорезистентности, анализ применения антибактериальных препаратов.

Согласно данным системам регистрации основными видами ГИ являются инфекции нижних дыхательных путей в виде нозокомиальной пневмонии, однако не проводится анализ распространённости такой инфекции, как вентилятор – ассоциированный трахеобронхит, и специфичной для ОРИТ нейрохирургического профиля - послеоперационного бактериального менингита.

В 2006 году в России было зарегистрировано 25 852 случая НП, показатель заболеваемости составил 0,8 на 1000 больных, в то время как в США 2 млн. [13]. Столь низкое число НП в России является не победой над столь грозным видом ГИ, а всего лишь отсутствием адекватной её регистрации. Тем более в России отсутствуют данные о распространённости госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля, особенностях возбудителей ГИ, и их уровня антибиотикорезистентности, мер профилактики нозокомиальных инфекций. Отсутствие истинных данных об уровне ГИ в ОРИТ России приводит к ещё большему недофинансированию медицины со стороны государства и страховых компаний, однако данное утверждение требует проведения дальнейших исследований.

По – прежнему, в умах большинства врачей сохраняется святая вера в чудодейственное действие антибактериальных препаратов. Причиной данного обстоятельства является незнание уровня антибиотикорезистентности основных возбудителей ГИ, протоколов терапии, а главное наиболее действенных мер направленных на предотвращение развития госпитальной инфекции.

Разрешению обозначенных проблем мы и посвящаем нашу работу.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Материалом служили данные, полученные в результате проведения 2-х этапного четырёхмесячного в течение марта – апреля 2007 года и июнь – июль 2009 гг. проспективного, мультицентрового исследования в шести ведущих нейрохирургических отделениях анестезиологии и реанимации России – исследование НИНОР (*Нозокомиальные Инфекции в Нейрохирургических Отделениях Реанимации*). В исследование включены нейрохирургические и нейротравматологические центры, находящиеся в г. Екатеринбурге – Свердловский областной онкологический диспансер, Центр неврологии и микронеурологии, находящийся на базе Городской клинической больницы №40, Городская травматологическая больница №36; г. Санкт Петербург - Военно - медицинская академия; Городские клинические больницы гг. Ижевска (Удмуртской АССР), Сургута (ХМАО – Югры).

В исследование включен 81 пациент с развившимися госпитальными инфекциями. Тяжесть пациентов при поступлении оценивалась по АРАСНЕ II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), инфекционных осложнений по SOFA (Sepsis Organ Failure Assessment), уровень сознания по шкале ком Glasgow (табл.2).

В отделения нейрохирургической реанимации госпитализируются пациенты, тяжесть состояние которых, прежде всего, обусловлена синдромом церебральной недостаточности. Основным проявлением данного синдрома является уровень сознания, оцениваемый по шкале ком Glasgow. Таким образом, все больные, госпитализируемые в отделение нейрохирургической реанимации, имели уровень сознания сопор. Количество баллов по шкале SOFA равное 4(2;6) свидетельствует о наличии того или иного вида органной недостаточности, при возникновении ГИ.

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Me (Q ₁ ;Q ₃), n=81
Возраст, лет	45(27;54,5)
Мужской пол, чел. (%)	60 (74,1%)
APACHE II, балл	14 (7;18)
SOFA, балл	4 (2; 6)
Glasgow, балл	11 (7,5;14)

Число женщин включённых в исследование составило 21 человек (25,9%).

В ОРИТ нейрохирургического профиля госпитализируются больные с патологией центральной и периферической нервной систем. Как видно из табл. 3, лидирующие позиции среди госпитализации занимают пациенты с ОНМК - 39,5%, с тяжёлой ЧМТ – 38,2%, что не противоречит данным ВОЗ об уровне заболеваемости и населения – на первом месте находятся заболевания сердечно – сосудистой системы, включая инсульты, на втором травматизм. Пациенты с диффузной гипоксией, абсцессом головного мозга, ушибом спинного мозга и эпистатусом объединены в группу «Других видов основной патологии».

Микробиологическая идентификация возбудителя проводилась согласно приказу № 535 от 22.04.1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования применяемых в клиничко – диагностических лабораториях лечебно – профилактических учреждений», в соответствии со стандартами CLSI, а так же стандартным операционным процедурам «Микробиологическая диагностика госпитальных инфекций» выпуск 2. Екатеринбург 2007.

Распределение больных по основной патологии

Вид патологии	Абсолютные значения. n=81,(%)	95% ДИ
ЧМТ	31 (38,2 %)	28,1% - 49,8%
Геморрагический инсульт	29 (35,8 %)	25,7% - 47,3%
Ишемический инсульт	3 (3,7 %)	0,96% - 11,2%
Опухолевый процесс	9 (11,1 %)	5,5% - 20,5%
Диффузная гипоксия	1 (1,2 %)	0,06% - 7,6%
Эпистатус	2 (2,4 %)	0,4% - 9,5%
Абсцесс головного мозга	2 (2,4 %)	0,4% - 9,5%
Ушиб спинного мозга	4 (4,9 %)	1,6% - 12,8%

Определение антибиотикочувствительности проводилось согласно методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»[15].

В микробиологический анализ были включены результаты посевов ТБА с титром 10^5 КОЕ/мл и более, мочи в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл (ж) или 10^4 КОЕ/мл (м) и/или получение возбудителя из любого стерильного локуса.

Диагностика госпитальных инфекций проводилась на основании единого протокола для всех ОРИТ включённых в исследование. В исследовании критериями госпитальных инфекций являлись критерии CDC 1988 год с дополнениями, а так же АССР (1992 год) [125].

В проведённом исследовании проводился мониторинг резистентности микрофлоры. Включение штаммов в группу резистентных к тому или иному антибиотику основывался на данных микробиологической лаборатории.

Штаммы, имеющие промежуточную устойчивость к АБ, включались в группу резистентных микроорганизмов.

Суммарный индекс устойчивости возбудителя рассчитывался как сумма показателей резистентности конкретного микроорганизма к перечисленным антибиотикам возведённым в сантидробь.

2.2. Критерии диагностики госпитальных инфекций

Инфекции мочевыводящих путей

В отделениях реанимации и интенсивной терапии наиболее частой причиной инфекций мочевыводящих путей является длительная катетеризация мочевого пузыря (МП).

После получения клинических, лабораторных и микробиологических данных диагноз инфекции мочевыводящих путей ставился на основании Рекомендаций EAU 2008 [6,28]

Диагноз инфекции мочевыводящих путей устанавливался на основании двух из перечисленных ниже признаков:

-повышение температуры тела ($>38^{\circ}\text{C}$)

-резкие позывы к мочеиспусканию

-дизурия, болезненность в надлобковой области, а также наличие одного из факторов:

1. Пиурия (более 10^2 лейкоцитов\ мм³ или более 5 лейкоцитов в поле зрения с высокой разрешающей способностью) при исследовании образца нецентрифугированной мочи.

2. Выявлением одного уropатогенного микроорганизма в титре:

$\geq 10^3$ КОЕ/мл в средней порции мочи (СПМ) при самостоятельном мочеиспускании – острый неосложненный цистит у женщин

$\geq 10^4$ КОЕ/мл в СПМ – острый неосложненный пиелонефрит у женщин

$\geq 10^5$ КОЕ/мл в 2-х СПМ через 24 часа - асимптоматическая бактериурия

$\geq 10^5$ КОЕ/мл (ж) или 10^4 КОЕ/мл (м) – осложненная ИМП

При пункции мочевого пузыря – любое число бактерий.

3. Выделение в посевах мочи одного уропатогенного микроорганизма численностью менее 10^5 КОЕ/мл, у пациента получавшего антимикробную терапию.

Инфекции кровотока

К «первичным инфекциям крови» относят инфекции, подтвержденные клиническими проявлениями (сепсис по R. Bone et al.) и выделением патогенного микроорганизма из крови, вне связи с инфекцией другой локализации.

Инфекция крови классифицируется как «вторичная инфекция крови», если выделенный микроорганизм является возбудителем сопутствующей нозокомиальной инфекции иной локализации. Инфекции, развивающиеся в результате пункции и катетеризации центральных вен, классифицируются как «первичные инфекции крови», даже при наличии локального воспалительного процесса в области пункции. Для диагностики катетер - ассоциированной инфекции кровотока применялся метод D. Maki [1]. Оценка результата проводилась в зависимости от количества КОЕ и соотносится с результатом посева гемокультуры (табл.4).

Катетер можно расценивать как источник бактериемии при росте более 15 колоний одного вида микроорганизма и выделении аналогичного штамма при посевах венозной крови.

Для микроорганизмов, обычно наблюдаемых на поверхности кожного покрова (*S. epidermidis*) необходимо подтверждение в 2-х анализах крови.

Оценка роста микроорганизмов D.Maki

Гемокультура	Количество выросших колоний	Вывод
Положительная	>15 КОЕ	Катетер является источником инфекции
	<15 КОЕ	Микробное обсеменение катетера из кровеносного русла
Отрицательная	>15 КОЕ	Катетер локально инфицирован, не исключается рецидивирующая бактериемия
	<15 КОЕ	Катетер колонизирован

Инфекции нижних дыхательных путей

Одной из наиболее часто встречаемых инфекций у больных отделений интенсивной терапии - инфекции органов дыхания. Основными инфекциями органов дыхания являются инфекция нижних дыхательных путей в виде гнойного трахеобронхита, внутрибольничные пневмонии, у пациентов находящихся на ИВЛ вентилятор - ассоциированная пневмония.

Критерии пневмонии включают комбинацию клинических, рентгенологических и лабораторных признаков инфекции:

Появление новых инфильтратов на рентгенограмме после 48 часов госпитализации в стационар в сочетании с двумя из следующих признаков:

- появление кашля или его усиление
- экспекторация гнойной мокроты
- появление одышки (ЧД>20) или болей в грудной клетке, связанных с дыханием

- развитие гипоксемии ($SpO_2 < 90\%$) при дыхании атмосферным воздухом
- влажные хрипы или бронхиальное дыхание при аускультации, или притупление перкуторного тона

В дополнении с одним из следующих признаков:

- Температура тела $> 38^\circ\text{C}$ или менее 36^0 C
- Лейкоциты крови $> 10000\text{мм}^3$ или количество палочкоядерных форм более 15 или снижение числа лейкоцитов менее 4500мм^3
- Выделение патогенного микроорганизма в образцах, полученных методом эндотрахеальной аспирации, БАЛ, мини-БАЛ или защищённой браш-биопсией (табл. 5).

Инфекции ЦНС

Инфекции центральной нервной системы являются достаточно редкими видами ГИ.

Диагноз послеоперационного менингита мы устанавливали согласно рекомендациям van de Beek D и соав, Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al и на основании следующих критериев [91,203]:

- Гиперпротеинрагия более 50 -100 мг/дл
- Уровень глюкозы в ликворе, как правило, меньше, чем половина уровня сахара крови у больных не страдающих сахарным диабетом или меньше, чем треть уровня глюкозы крови у больных страдающих сахарным диабетом.
- Для менингита бактериальной этиологии характерно увеличение количества лейкоцитов до 1000-10000/мкл (вариации <100 — >10000), доля нейтрофилов среди которых превышает 80%, при вирусной этиологии

процесса количество лейкоцитов составляет 300/мкл (вариации <100-1000), причём доля нейтрофилов среди них не превышает 20% [120].

- Положительный результат микроскопии ликвора зависит от количества микроорганизмов в ликворе. 25% положительных результатов при уровне м/о – менее 10^3 в мл, 60% положительных результатов при уровне м/о $10^3 - 10^5$ в мл и более [163]. Получение возбудителя из ликвора.

Таблица 5

**Критерии микробиологической диагностики
нозокомиальной пневмонии [7]**

Метод	Диагностическое значение КОЕ/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
Эндотрахеальная аспирация	$10^5 - 10^6$	67 - 91	92 - 59
Защищённая браш-биопсия	$\geq 10^3$	64 - 100	95 - 60
Бронхиальный лаваж	$\geq 10^4$	72 - 100	100 - 69
Защищённый бронхиальный лаваж (телескопический катетер)	$\geq 10^4$	82 - 92	97 - 83

Согласно рекомендациям CDC для определения распространённости инфекций в исследовании и сравнения с данными системы NNIS применялась формула:

$$\frac{n(\text{ГИ})}{\sum \text{кол-во дней(ИВЛ, катетер)}} \times 1000$$

$$\sum \text{кол-во дней(ИВЛ, катетер)}$$

Где n – число госпитальной инфекции в отделении за исследуемый период времени.

2.3. Микробиологическая диагностика возбудителей госпитальных инфекций

Процедура микробиологического исследования отделяемого верхних и нижних дыхательных путей

Во всех отделениях применялись единые правила отбора материала для микробиологического анализа.

При нахождении пациента на аппарате искусственной вентиляции лёгких отбор материала проводился путём забора эндотрахеального аспирата и/или проведении бронхоальвеолярного лаважа.

Забор эндотрахеального аспирата:

1. Для исследования материал отбирали с утра, до проведения санитарных мероприятий. Объем пробы должен быть не менее 1 мл.

2. Через интубационную трубку или трахеотомическую канюлю в дистальный отдел бронхов вводили катетер до «заклинивания» и через него подавали 10-20 мл стерильного физ.раствора. Спустя несколько минут полученный смыв аспирировали и помещали в стерильный контейнер.

Бронхоальвеолярный лаваж

1. Бронхоальвеолярный лаваж для микробиологического исследования получали перед процедурой взятия образца с помощью цитологической щетки или перед биопсией для избежания попадания крови в трахеобронхиальный секрет, т.к. кровь может изменить концентрацию как клеточных, так и неклеточных компонентов секрета.

2. Для получения смыва из области пораженного участка легкого бронхоскоп продвигали до «заклинивания» в сегментарный или субсегментарный бронх.

3. Канал бронхоскопа для биопсии использовали для ввода стерильного катетера. Соблюдая правила асептики, шприцем подавали в бронх 5-15 мл физ.

раствора и через несколько минут осторожно аспирировали. Полученный материал помещали в стерильный контейнер и доставляли в микробиологическую лабораторию.

На третий - четвёртый день получали данные об идентификации микроорганизмов, с определением антибиотикочувствительности.

Процедура бактериологического исследования крови

Для диагностики КАИК применяли правила по забору и доставки материала: Обработку поверхности кожи проводили от места локализации катетера к периферии в три этапа:

1. Обработка поверхности кожи 70⁰ спиртом.

2. Дезинфекция 5% раствором йода в течение 1 минуты (возможно применение других кожных антисептиков, при наличии соответствующей инструкции). После обработки места венепункции пальпация недопустима.

3. При использовании йода кожу после окончания экспозиции протирали 70⁰ спиртом.

Кровь на исследование отбирали шприцем в объёме 15-20 мл в аэробный и анаэробный флаконы. При заборе крови из подключичного катетера выпускали несколько капель крови в отдельную пробирку, после чего стерильным шприцем отбирали необходимый объем.

При подозрении на развитие КАИК производили забор центрального венозного катетера стерильным пинцетом путём его удаления, стерильными ножницами отрезали дистальную часть длиной 5-7 см и помещали её в герметичный стерильный контейнер. В микробиологической лаборатории бактериологическое исследование катетера проводили полуколичественным методом D.Maki. [1]

Время доставки контейнера с фрагментом ЦВК в лабораторию не должно превышать 2 часов.

В микробиологической лаборатории производился анализ получаемой биологической среды с идентификацией возбудителя, определения его титра. При получении диагностического титра возбудителя проводилось определение антибиотикочувствительности к основным антибактериальным препаратам. Микробиологическая идентификация возбудителя проводилась согласно приказу № 535 от 22.04.1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования применяемых в клиническо – диагностических лабораториях лечебно – профилактических учреждений», Стандартные операционные процедуры «Микробиологическая диагностика госпитальных инфекций».

Для получения возбудителя из крови применялись несколько типов питательных сред для первичного посева:

1. «Двойная среда», состоящая из скошенного во флаконе 150 мл 1,7% - 2,0% питательного агара и 150 мл полужидкой среды, приготовленной на питательном бульоне с добавлением 15 г глюкозы и 0,15 г агара.

2. коммерческая двойная среда, например, производства *BioMerie* (Франция), *HiaMedia* (Индия)

3. питательные среды для автоматических анализаторов.

После забора материала проводилась его доставка в микробиологическую лабораторию. На третий - четвёртый день получали данные об идентификации микроорганизмов, с определением антибиотикочувствительности.

Процедура бактериологического исследования мочи

Во всех отделениях применялись единые правила отбора материала для микробиологического анализа. Катетеризация мочевого пузыря является основным методом отбора мочи у пациентов реанимационных отделений. Для получения материала на исследование проводили специальную катетеризацию

мочевого пузыря с использованием нового стерильного катетера. Техника отбора мочи состоит из нескольких этапов:

1. Тщательно промыть устье уретры водой с мылом.
2. Очистить прилегающие ткани влажными ватными шариками.
3. Асептически ввести катетер в мочевой пузырь.
4. Выпустить первую порцию мочи (примерно 15 мл) и собрать для микробиологического анализа среднюю порцию в стерильный контейнер.

Оптимальное время доставки в лабораторию в течение двух часов. Допустимо хранение в холодильнике при 4°C до 24 ч.

Выделение возбудителя из мочи проходит в течение 3 - 4 суток.

В первый день проводится посев клинического материала. Для посева применяются 5% кровяно – дрожжевой агар; агар Сабуру. Посев проб свободно выпущенной мочи или взятой с использованием катетера (выявление урокультуры в титре $> 10^3$ КОЕ/мл). При посеве мочи, взятой инвазивным методом (выявление урокультур в титре $10^2 - 10^3$ КОЕ/мл).

На второй день производили оценку первичных результатов посева. Если материал забирали с применением инвазивных методов, чашки оставляют в термостате и просматривают на следующий день. При положительных пробах проводят количественный учёт и описание морфологии выросших колоний. Рост 1 колонии при посеве петлёй 5,4 мм соответствует концентрации 10^3 КОЕ/мл (соотношение количества колоний к титру представлены в табл. 6).

Рост 1 колонии при посеве петлёй 2,2 мл соответствует концентрации 10^2 КОЕ/мл (соотношение количества колоний к титру представлены в табл. 7). На 3 – 4 день производится идентификация и определение антибиотикочувствительности микроорганизмов.

Таблица 6

Соотношение количества колоний к титру, при посеве петлёй 5,4 мм

Количество колоний	Титр (КОЕ/мл)
0	$< 10^3$
<10	10^3
10	10^4
100	10^5
1000	10^6

Таблица 7

Соотношение количества колоний к титру, при посеве петлёй 2,2

Количество колоний	Титр (КОЕ/мл)
0	$< 10^2$
<10	10^2
10	10^3
100	10^4
1000	10^5

**Процедура бактериологического исследования
спинномозговой жидкости**

Спинномозговую жидкость (СМЖ) исследовали во всех случаях предполагаемого менингита как первичного процесса, так и осложнения после черепно – мозговой травмы, нейрохирургической операции или наличия инфекционного очага в организме.

Забор ликвора производили при проведении люмбальной пункции или при пункции боковых желудочков головного мозга. Свежевзятый ликвор из шприца без иглы над спиртовкой переносили в стерильную, желательно центрифужную пробирку в количестве 1 - 2 мл. Ликвор для исследования немедленно доставляли в лабораторию, где тот час, пока СМЖ тёплая, её подвергали анализу. При отсутствии такой возможности материал сохраняют при температуре 37C^0 в течение нескольких часов.

Микроскопия СМЖ: перед проведением микроскопии ликвора проводили центрифугацию ликвора, далее окрашивали метиленовым синим или по Граму в модификации Калины. Результаты микроскопии окрашенного мазка СМЖ в ряде случаев позволяют установить патогенных бактерий вызвавших менингит.

При первичном посеве применяли следующие питательные среды: сывороточный агар, 5% кровяной агар, «среда для контроля стерильности», шоколадный агар, простой агар, полужидкий агар для обогащения ликвора, приготовленного на бульоне из перепара Хоттингера или рыбного гидролизата. Для культивирования проводили посев 2 – 4 капель гнойного ликвора или ресуспензирванного осадка на чашку со свежеприготовленным сывороточным агаром, на чашку с кровяным агаром, на среду для контроля стерильности. После этого одну чашку с простым агаром помещали в термостат в обычной атмосфере при температуре 37C^0 , а 2 другие инкубировали при повышенной концентрации CO_2 .

На второй день просматривали сделанные накануне посеvy ликвора. При появлении роста на плотных питательных средах изучали характер роста, морфологию выросших бактерий при окраске по Граму. У бактерий, выросших на плотных питательных средах определяли чувствительность к антибиотикам, а та же проводили отсев на элективные питательные среды для получения чистой культуры с последующей их идентификацией.

Спиналномозговая жидкость является стерильной средой, поэтому выделение любого микроорганизма должно расцениваться как положительный результат.

Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам

В проведенном исследовании определение чувствительности микроорганизмов проводилось диско – диффузионным методом, а так же с помощью аппаратного метода (использовался аппарат *Vitek 2 Compact* фирмы *Био Мерье*, Франция)

Исследованию по оценке антибиотикочувствительности подлежат чистые культуры микроорганизмов или материал изолированных колоний с плотных питательных сред после первичного посева образца клинического материала, в последнем случае параллельно необходимо провести идентификацию культуры.

Определение антибиотикочувствительности проводится согласно методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»[15].

Современные стандартизованные методы определения чувствительности микроорганизмов к АБП подразделяют на методы серийных разведений и диффузионные. Методы серийных разведений основаны на прямом определении основного количественного показателя, характеризующего микробиологическую активность АБП – величины его минимальной подавляющей концентрации (МПК). МПК – минимальная концентрация, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма в бульонной культуре или на плотной среде. Для определения МПК заданные концентрации АБП вносят в питательную среду, которую затем засевают культурой исследуемого микроорганизма и после инкубации оценивают наличие или отсутствие видимого роста.

Диффузионные методы определения чувствительности основаны на диффузии АБП из носителя в плотную питательную среду и подавление роста исследуемой культуры в той зоне, где концентрация АБП превосходит МПК. В настоящее время существует две основные модификации диффузионного метода: диско – диффузионный и E – тест.

В диско – диффузионном методе в качестве носителя АБП используют бумажный диск. Образование зоны подавления роста происходит в результате диффузии АБП из носителя в питательную среду. В определённых пределах величина диаметра зоны подавления роста обратно пропорциональна МПК. Однако диско – диффузионный метод позволяет лишь косвенно судить о величине МПК, а результатом исследования является отнесение микроорганизма к одной из категорий чувствительности (чувствительный, промежуточный или резистентный).

E – тест представляет собой узкую полоску полимера (0,5x6,0 см), на которую нанесён градиент концентрации АБП (от минимальных до максимальных). Подавление роста микроорганизма вокруг полоски E – теста происходит только в той зоне, где концентрация АБП, диффундирующего из носителя, выше МПК, при этом образуется каплевидная зона ингибиции. Значение концентрации АБП в каждом участке носителя топографическим способом нанесены на наружной (обращённой к исследователю) поверхности E – теста. Величину МПК учитывают в том месте, где граница зоны подавления роста вплотную подходит к носителю.

Аппаратный метод определения чувствительности

Для определения антибактериальной чувствительности аппаратным методом производится забор колонии с первичной чашки или производится пересев культуры на одну из сред. Далее необходимо в стерильных условиях внести 3,0 мл стерильного солевого раствора (водный 0,45 – 0,50 % раствор NaCl, pH 4,5 – 7,0) в чистую пластиковую (полистирольную) пробирку (12x75

мм). Стерильной петлёй или тампоном перенести в пробирку одну или несколько морфологически идентичных колоний. Затем приготовить гомогенную суспензию плотностью 0,50 – 0,63 МакФарланда, используя калиброванный денситометр. Данную суспензию необходимо использовать в течение максимум 30 минут. Далее помещается пробирка с суспензией и карта в кассету. Вводятся данные и загружается кассета в инструмент, после чего производится выдача результатов чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам установленным в кассете.

2.4. Методы инфекционного контроля применяющиеся в отделениях анестезиологии и реанимации

В проведённом исследовании НИНОР применить единый протокол по профилактики госпитальной инфекции в ОРИТ невозможно в виду разнородности нейрохирургических больных, разного финансирования стационаров, различного уровня подготовки медицинского персонала.

Однако, с целью оценки эффективности проводимых мер инфекционного контроля, направленных на ограничение распространённости госпитальной инфекции, более глубокого и детального анализа потребления антибиотиков и их влияния на уровень антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций, проведено сравнительное исследование в двух ОРИТ. Данные отделения отличались наличием идентичных категорий больных, минимально необходимым уровнем расходных материалов, но с различными подходами к режимам антибиотикопрофилактики и различными комплексами санитарно – противоэпидемических мероприятий.

Для соблюдения этических норм была проведена кодировка отделений. Первое отделение закодировано под литером «А», второе «В».

Сравнительный анализ проводился в двух нейрохирургических центрах России. Не смотря на то, что данные центры работают в одном профиле – производятся операции на центральной и периферической нервной системе,

имеются и серьёзные отличия: заключающиеся главным образом в том, что отделение «А» работает как в плановом режиме, так и в неотложном, в данное отделение госпитализируются пациенты и из других отделений реанимации города, области и смежных областей, в отделение реанимации «В» чаще всего поступают больные после плановых нейрохирургических вмешательств.

В обоих стационарах проводились мероприятия инфекционного контроля, направленные на сдерживание роста антибиотикорезистентности. На базе ОРИТ «А»: 2004 – применялись бактериальные фильтры с функцией теплообменника, 2004 - 2005 - отказ от рутинного применения антибиотиков при проведении ИВЛ, 2005 - введена «свободная палата» + «чистые руки». Обработка кожи рук медперсонала и контактного инструментария жидким мылом и/или безводным антисептиком до и после любого контакта с пациентом или аппаратурой. Использование локтевых дозаторов и одноразовых бумажных полотенец. Непосредственный контакт с больным осуществлялся только лечащим врачом и дежурным средним медперсоналом. Допуск консультантов к пациенту – с ведома лечащего врача, под его непосредственным наблюдением и после обязательной обработки рук. 2006 год - сокращение сроков антибиотикопрофилактики до 3-х суток.

Обработка рук производится согласно «Методическим рекомендациям по гигиене и антисептики рук в медицинском учреждении» Екатеринбург, 2010.[11]

Деконтаминация рук медицинского персонала производится по следующей технологии гигиенической антисептики:

1. необходимо снять с рук колец, перстней и других украшений
2. Мытьё рук проводится по ламинарной струёй воды из крана, температурой 40 С⁰. В течение 30 секунд на смоченные руки наносится мыльная пена на тыльные поверхности, межпальцевые промежутки, область ногтевого ложа.

3. Смыть все остатки мыла и грязи проточной водой.
4. Высушить руки бумажным полотенцем или разовой салфеткой, салфетку сбросить в мусорный контейнер.
5. После мытья рук наносится один из видов кожных антисептиков в объёме 5 мл однократно, продолжительность обработки рук антисептиком в соответствии с инструкцией по применению. Нанесение антисептика на руки осуществляется по типу «горного озера».

Система обработки отделения по типу «свободной палаты» включала в себя: четыре независимых блока с отдельным входом. В каждом из блоков находиться по три пациента. Ежедневно одна из палат закрывается и находится на санитарно – гигиенической обработке в течение 24 часов. В течение недели происходит полная обработка всего отделения включая все блоки, а так же сестринские посты.

Обработка отделения проводится согласно рекомендациям САНПИН 2.1.3.2630-10 «Санитарно – эпидемиологические требования к организациям осуществляющим медицинскую деятельность», а так же инструкции Управления Здравоохранения №342 от 03.08.99 г. «Проведение генеральной уборки в ЛПУ».

Технология генеральной уборки проходит в несколько этапов:

1. Дезинфекция + мытьё (включение бактерицидных ламп). Дезинфекция проводится дезраствором согласно инструкции по применению конкретного дезинфицирующего средства.
2. Протирание поверхностей сухой стерильной ветошью или смывание дезраствора водопроводной водой (согласно инструкции по применению дезинфицирующего средства).
3. Включение бактерицидных ламп на время согласно инструкции по эксплуатации данного типа ламп, не менее 30 – 60 минут.

4. Проветривание помещения в течение 15 – 30 минут.

В ОРИТ «В» так же проводились меры по сдерживанию распространения ГИ: 2002 – отказ от рутинного применения АБП при проведении ИВЛ + «чистые руки» - по описанной выше методике, 2003 – сокращение длительности антибиотикопрофилактики до 1 суток, применение бактериальных фильтров с функцией теплообменника, 2004 – использование закрытых аспирационных систем (Cathy), трахеотомических и эндотрахеальных трубок с возможностью надманжеточной аспирации.

В обоих ОРИТ проводилась антибиотикопрофилактика, направленная на предупреждение развития инфекции со стороны раны и послеоперационного бактериального менингита. В ОРИТ «А» АБП проводилась препаратом *цефазолин* 2,0 3 раза в день в/в, в течение 3 – х суток. В ОРИТ «В» *цефазолином* 2,0 3 раза в день в/в в течение 1 – х суток.

Для анализа потребления антибактериальных препаратов была применена АТС/DDD методология. Расчёт потребления производился на 1000 койко – дней.

Комплаентность медицинского персонала, к соблюдению мер инфекционного контроля в виде обработки рук, согласно утверждённой методики, оценивалась визуально - наблюдательным методом. Производился подсчёт количества подхода медицинского персонала к пациенту в течение дня и, соответственно, проведение гигиенической обработки рук.

2.5. Характеристика статистических методов исследования

Для статистического анализа данных использовались программы “Microsoft Excel 2002” (Microsoft Corp.), программы BIOSTAT, Medcalc v12.2.1. Для статистического анализа использовали непараметрические методы в связи с ненормальным распределением. При выявлении параметрических данных при определении достоверности применялся

критерий Стьюдента. Непараметрические данные описаны в виде квартилей с указанием медианы и в скобках указаны первый и третий квартили. При определении влияния факторов риска на развитие госпитальной инфекции определялся показатель – Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95%ДИ).

Сравнения двух групп по количественному показателю были проведены с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения двух групп по качественному показателю были проведены с использованием точного критерия Фишера (F – тест). Сравнение большего количества групп по качественному - при помощи критерия «хи-квадрат».

Глава 3. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОРИТ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В СТАЦИОНАРАХ РОССИИ. ФАКТОРЫ РИСКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДХОДОВ К ПРОФИЛАКТИКЕ. ИССЛЕДОВАНИЕ НИНОР

3.1. Виды и распространённость госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля в стационарах России

На сегодняшний день в России нет данных касающихся распространённости госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля.

Основные госпитальные инфекции в ОРИТ - это прежде всего инфекции нижних дыхательных путей, включающие в себя вентилятор - ассоциированную пневмонию (ВАП), гнойный трахеобронхит (иНДП). Реже встречаются инфекции мочевыводящих путей (иМВП), катетер - ассоциированные инфекции кровотока (КАИК), а так же специфические для нейрохирургических ОРИТ - послеоперационные бактериальные осложнения со стороны ЦНС (послеоперационный бактериальный менингит, дренаж ассоциированный вентикулит).

В проведённом нами исследовании, возникновение госпитальной инфекции приходилось на 7 (5,5;10,5) сутки от момента госпитализации и/или проведения оперативного вмешательства. Данные, полученные в исследовании, не противоречат данным EPIC II, в котором у 70% больных развитие ГИ приходилось так же на 7 сутки ($p= 0,005$) [147]. Таким образом, увеличение времени нахождения в ОРИТ, вероятнее всего, приводит к увеличению риска развития ГИ. Проводя анализ времени начала инфекционных осложнений у оперированных и не оперированных больных выявлены следующие моменты. Среди оперированных больных начало развития госпитальных инфекций приходилось на 7 (6;10) сутки, у не оперированных больных так же на 7 (6; 13)

сутки от момента поступления в ОРИТ ($p > 0,05$).

Особенность ОРИТ нейрохирургического профиля – высокий процент больных с нарушенным сознанием, требующих проведения пролонгированной респираторной поддержки, что существенно повышает риск возникновения инфекционных осложнений со стороны нижних дыхательных путей. В проведённом исследовании лидирующие позиции среди госпитальных инфекций занимали инфекции нижних дыхательных путей в виде вентилятор – ассоциированного трахеобронхита (ВАТ) – 40/93 (43,0%, 95% ДИ 32,9% - 53,7%), внутрибольничной пневмонии – 28/93 (30,1%, 95% ДИ 21,3% - 40,6%) случаев, основная доля внутрибольничных пневмоний приходилась на ВАП 26/93 (28,0%, 95% ДИ 19,4% - 38,4%), более подробное распределение частоты ГИ представлены в табл. 9.

Таблица 9

Распределение госпитальных инфекций

Вид госпитальной инфекции	Абсолютные значения n=93,(%)	95% ДИ
ВАТ	40 (43,0%)	32,9% - 53,7%
Нозокомиальная пневмония	28 (30,1%)	21,3% - 40,6%
Инфекции ЦНС	8 (8,6%)	4,1% - 16,7%
Инфекции МВП	8 (8,6%)	4,1% - 16,7%
КАИК	9 (9,7%)	4,8% - 18,0%

Данные, полученные в нашем исследовании, не противоречат Российскому исследованию РИОРИТА, в котором иНДП занимали 44,9%, иМВП 11,9%, ни мировому исследованию EPIC II, в котором иНДП – 63,5%, иМВП 14,0.

Частота инфекции нижних дыхательных путей – представленной в виде гнойного трахеобронхита составила 43,0% (40/93). Что выше общемировых показателей, которые колеблются в пределах от 2,7% до 13,5% [54,189,205].

Возможной причиной столь существенной разницы, с литературными данными, является низкая степень выполнения мер инфекционного контроля в ОРИТ, направленных на предотвращение инфицирования пациента, а так же недостаточный уровень диагностики, а соответственно и регистрации ВАП. Учитывая столь высокий уровень частоты ВАТ, считаем необходимым проводить анализ распространённости ГИ согласно критериям CDC. Таким образом распространённость ИНДП в виде ВАТ составила 28,38 на 1000 дней ИВЛ (95%ДИ 27,7 – 53,3). Проведя анализ литературы посвящённой вентилятор - ассоциированному трахеобронхиту нам не встретилось данных касающихся распространённости данного вида ГИ у пациентов нейрохирургических ОРИТ.

Мы сравнили данные по инфекциям, связанными с медицинскими манипуляциями (иСМП) в нашем исследовании с ГИ, представленными в системе NNIS, за период с 1992 по 2004 года (табл. 10) [182]. Распространённость госпитальных инфекций рассчитывали согласно рекомендациям Центра по контролю за заболеваемостью США (CDC).

Больные нейрохирургических ОРИТ – пациенты с низким уровнем сознания, требуют не только проведения длительной ИВЛ, но и длительной инфузионно – трансфузионной терапии, что приводит к более длительному времени стояния ЦВК. Уровень распространённости КАИК в нашем исследовании сопоставим с данными системы NNIS, что не вполне понятно, учитывая, что в Российских ОРИТ по прежнему широко применяются катетеры из поливинилхлорида, которые обладают повышенными свойствами к образованию на их внутреннем просвете биоплёнок, что в свою очередь приводит развитию КАИК. Считаем, что причиной низкого уровня КАИК является недостаточная степень настороженности медицинского персонала к

данному виду ГИ, незнание клиники и методов диагностики, а так же отсутствие возможности бактериологического исследования катетера в круглосуточном режиме.

Таблица 10

Сравнительный анализ распространённости ГИ в исследовании НИНОР с системой NNIS

Вид госпитальной инфекции	Распространённость ГИ в исследовании НИНОР, (95%ДИ)	Распространённость ГИ в системе NNIS, (95%ДИ)	p
ВАП	18,92 (95%ДИ 12,36 – 27,73)	11,2 (95%ДИ 10,21 – 12,25)	p < 0,05
иМВП	3,52 (95%ДИ 1,52 – 6,94)	6,7 (95%ДИ 6,19 – 7,22)	p < 0,05
КАИК	4,71 (95%ДИ 2,16 – 8,96)	4,6 (95%ДИ 4,05 – 5,18)	p > 0,05

Распространённость инфекций органов дыхания у пациентов нейрохирургических ОРИТ в исследовании НИНОР составила 49,5 на 1000 дней ИВЛ (95%ДИ 52,81 – 86,21).

В нашем исследовании распространённость иМВП ниже, чем по данным системы NNIS. Наиболее явной причиной столь низкого уровня иМВП является гиподиагностика инфекционного процесса.

Одним из специфических видов ГИ для нейрохирургических пациентов является развитие инфекции центральной нервной системы. Доля инфекции ЦНС за весь период исследования составляла 8,6% (8/93), (95%ДИ 4,1% - 16,7%) от всех госпитальных инфекций. Основная доля инфекций ЦНС приходилась на послеоперационный бактериальный менингит – 7 случаев, 1 случай – дренаж - ассоциированного гнойного вентрикулита. В системе NNIS

данные об инфекционных осложнениях со стороны центральной нервной системы отсутствуют. Согласно литературным данным частота нозокомиального бактериального менингита варьирует в достаточно широких пределах, составляя 5 - 20%, по другим данным от 0,8 до 17% [191,204]. Столь значительный разброс частоты НМ связан с разнородностью пациентов госпитализированных в ОРИТ, так пациенты с тяжёлой ЧМТ, сопровождающееся переломом основания черепа и раневой ликвореей, имеют более высокий риск развития НМ – до 25%, по сравнению с пациентами после плановых нейрохирургических вмешательств – 1,5% [224,172,202] .

Взаимосвязь основной нозологии и госпитальной инфекции

В исследование включены нейрохирургические и нейротравматологические центры. Основная масса больных приходилась на пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения различного генеза – 39,5%, с тяжёлой черепно – мозговой травмой – 38,2%, опухолями нервной системы различной локализации – 11,1%. Для каждой нозологической формы основной патологии определена распространённость ГИ, данные приведены в табл. 11.

Распространённость инфекций органов дыхания у больных с тяжёлой ЧМТ составляет 18,2 (95%ДИ 16,18 – 36,91) на 1000 дней ИВЛ, при геморрагическом инсульте 18,9 (95%ДИ 16,98 – 38,1), при ишемическом инсульте 2,18 (95%ДИ 0,62 – 8,77), при опухолях ЦНС 5,1(95%ДИ 2,81 – 14,42), при других причинах, послуживших поводом для госпитализации в ОРИТ 5,1(95%ДИ 2,81 – 14,42) соответственно.

Статистической разницы преобладания инфекций нижних дыхательных путей и нозокомиальной пневмонии у пациентов с геморрагическим инсультом и ЧМТ по сравнению с другими видами основной патологии, при проведении статистического анализа и определения достоверности с поправкой

Бонферрони, не получено. Причиной отсутствия статистической разницы, мы считаем, является малая выборка больных включённых в анализ.

Таблица 11

Распространённость госпитальных инфекций в зависимости от основной патологии

Основная патология	Распространённость госпитальной инфекции на 1000 дней ИВЛ/катетеризаций (95%ДИ)			
	ВАТ	ВАП	КАИК	иМВП
Тяжёлая ЧМТ	11,64 (9,14-25,98)	6,55 (4,11-17,08)	1,57 (0,62- 8,77)	0,44 (0,025- 5,57)
Геморрагический инсульт	12,37 (9,90-27,22)	6,55 (4,11- 17,08)	1,57 (0,62- 8,77)	1,32 (0,62- 8,77)
Ишемический инсульт	2,18 (0,62-8,77)	- (0,0 – 3,69)	- (0,0 – 3,69)	0,44 (0,02- 5,57)
Опухоль ЦНС	0,72 (0,02-5,57)	4,36 (2,20-13,05)	1,04 (0,24- 7,22)	0,44 (0,02- 5,57)
Другие	1,45 (0,24-7,22)	3,64 (1,62- 11,67)	0,52 (0,02- 5,57)	0,88 (0,24- 7,22)

Преобладание инфекций органов дыхания у нейрохирургических пациентов над другими видами ГИ служат дополнительные факторы риска являющихся специфическими для нейрохирургических больных - синдром внутричерепной гипертензии, влияющий на уровень сознания, очаговую неврологическую симптоматику, приводящий к длительной иммобилизации [20,40,119,198,219,221,262].

Данные о частоте развития нозокомиального менингита в зависимости от основной патологии ЦНС полученные в нашем исследовании, и приведённые в табл. 12, не противоречат литературным материалам касающимся данной проблемы [241].

Таблица 12

Доля инфекций центральной нервной системы в зависимости от основной патологии

Основная патология	Инфекции центральной нервной системы, n =8 (% от всех ГИ в данной группе)	95%ДИ
Тяжёлая ЧМТ	2 (6,45%)	1,1% – 22,4 %
Геморрагический инсульт	4 (11,11%)	3,6% – 27,0%
Опухоль ЦНС	2 (16,66%)	2,9% – 49,1 %

Во всех трёх группах основной патологии нозокомиальный менингит развивается в равной степени ($p < 0,05$).

Для каждого вида ГИ определялась тяжесть состояния органной недостаточности по шкале SOFA, исходная степень тяжести по APACHE II, уровень сознания по Glasgow, взаимосвязь трёх шкал тяжести представлены в табл. 13.

При определении достоверности преобладания исходной степени тяжести по APACHE II при пневмонии, по критерию Стьюдента с поправкой по Бонферрони, получена статистически значимая разница лишь в сравнении с исходной степенью тяжестью при КАИК. При определении достоверности разницы степеней органной дисфункции при развитии инфекционных осложнений (SOFA) статистического различия среди всех исследуемых госпитальных инфекций не получено. При определении достоверности преобладания низкого

уровня сознания, оцениваемого по шкале ком Glasgow при пневмонии, по критерию Стьюдента с поправкой по Бонферрони, получена статистически значимая разница лишь в сравнении с уровнем сознания при КАИК.

Таблица 13

Взаимосвязь тяжести состояния и характера ГИ

Госпитальная инфекция, n	Шкалы		
	APACHE II, Me (Q ₁ ;Q ₃)	SOFA, Me (Q ₁ ;Q ₃)	Glasgow, Me (Q ₁ ;Q ₃)
Нозокомиальная пневмония, n=28	15,0 (10;18)	5,0 (3;6)	10,0 (7,75;13,0)
ВАГ, n=40	13,5 (7;18,25)	3,0 (2;6)	10,5 (6;14)
иМВП, n=8	12,0 (8,5;18,5)	3,5 (1,25;5,75)	13,0 (9;14)
КАИК, n=9	5,5 (1,5;8)	2,5 (0,5;3)	14,0 (14;14)
иЦНС, n=8	11,0 (6;16)	2,0 (1;3,5)	10,0 (9;11,5)

Таким образом, среди всех госпитальных инфекций исходная тяжесть состояния по APACHE II – 5,5 (1,5;8) баллов и менее, а так же уровень сознания по шкале ком Glasgow - 14 (14;14) и более, является лишь маркером развития КАИК.

3.2. Факторы риска развития госпитальной инфекции в ОРИТ нейрохирургического профиля

Для выявления предикторов риска ГИ у пациентов нейрохирургических ОРИТ было использовано отношение частоты изучаемого параметра – отношение шансов (ОШ). Факторы риска развития ГИ мы условно поделили на три группы:

1. Первая группа учитывает особенности преморбидного фона, к которому относятся возраст пациента, пол, сопутствующая патология

(сахарный диабет, наличие новообразований), тяжёлая ЧМТ.

2. Вторая группа включает в себя показатель, отражающий тяжесть состояния, в частности, исходную степень тяжести состояния по АРАСНЕ II, уровень сознания, оцениваемый по шкале ком Glasgow, а так же степень органной дисфункции при возникновении госпитальной инфекции, оцениваемый по SOFA.

3. Третья группа, влияющая на риск развития ГИ, особенности проводимой терапии: наличие одного оперативного вмешательства и повторной операции, применение глюкокортикостероидов более 7 суток, а так же интраоперационная кровопотеря более 1000 мл, длительность нахождения в ОРИТ более 7 суток.

Ведущими факторами риска развития госпитальной инфекции являются мужской пол ОШ 3,48 (1,65 – 7,31) $p < 0,05$, исходная тяжесть состояния по АРАСНЕ II более 14 баллов ОШ 13,30 (4,38 – 40,35) $p < 0,05$, а так же низкий уровень сознания 11 баллов и менее по GCS ОШ 128,39 (7,66 - 2152,22) $p < 0,05$, время нахождения в ОРИТ более суток 7 суток ОШ 23,14 (9,21– 58,16) $p < 0,05$, тяжёлая ЧМТ ОШ 31,0 (табл. 14).

Нам не удалось подтвердить влияние возраста, кровопотери, новообразований и сахарного диабета на развитие ГИ.

Основными факторами риска развития ВАП в проведённом исследовании являются мужской пол ОШ 5,60 (1,84–17,05) $p < 0,05$, тяжёлая ЧМТ ОШ 20,02 (2,35-170,43) $p < 0,05$, тяжесть по АРАСНЕ II более 14 баллов ОШ 21,15 (5,88-76,11) $p < 0,05$, уровень сознания по Glasgow менее 11 баллов ОШ 156,74(8,77-2800,41) $p < 0,05$ (табл. 15).

В нашем исследовании такие факторы риска ВАП как возраст более 60 лет, наличие сахарного диабета, опухолевого процесса, оперативное

вмешательства и повторные операции, а так же применение ГКС и интраоперационная кровопотеря не подтвердились.

Таблица 14

Факторы риска развития госпитальной инфекции

Фактор риска	Пациенты, с ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	Пациенты, без ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	ОШ ГИ (95% ДИ)	p
Мужской пол	60/21	23/28	3,48 (1,65 - 7,31)	p < 0,05
Возраст > 60 лет	11/70	9/42	0,73 (0,28 - 1,92)	p > 0,05
Сахарный диабет	5/76	3/48	1,05 (0,24 - 4,61)	p > 0,05
Наличие новообразований	9/72	21/30	0,18 (0,07 - 0,43)	p < 0,05
Тяжёлая ЧМТ	31/50	1/50	31,00 (4,01-235,94)	p < 0,05
APACHE II >14 баллов	43/38	4/47	13,30 (4,38 - 40,35)	p < 0,05
Glasgow < 11, баллов	45/36	0/51	128,39(7,66-2152,22)	p < 0,05
Одно оперативное вмешательство/без операции	42/3	30/13	6,21 (1,63 – 23,7)	p < 0,05
Две и более операции / одна операция	36/42	8/30	3,21 (1,31 – 7,89)	p < 0,05
ГКС более 7 суток	5/76	11/40	0,23 (0,08 – 0,74)	p < 0,05
Кровопотеря более 1000 мл	10/71	2/49	3,45 (0,72– 16,44)	p > 0,05
Длительность нахождения в ОРИТ > 7 суток	70/11	11/40	23,14 (9,21-58,16)	p < 0,05

Факторы риска ВАП

Фактор риска ВАП	Пациент, с ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	Пациент, без ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	ОШ ГИ (95% ДИ)	p
Мужской пол	23/5	23/28	5,60 (1,84–17,05)	p < 0,05
Возраст > 60 лет	7/21	9/42	1,55 (0,51–4,76)	p > 0,05
Сахарный диабет	2/26	3/48	1,23 (0,19–7,84)	p > 0,05
Наличие новообразований	5/23	21/30	0,31 (0,10–0,94)	p < 0,05
Тяжёлая ЧМТ	8/20	1/50	20,02 (2,35-170,43)	p < 0,05
APACHE II >14, баллов	18/10	4/47	21,15 (5,88-76,11)	P < 0,05
Glasgow <11, баллов	17/11	0/51	156,74(8,77-2800,4)	p < 0,05
Одно оперативное вмешательство/без операции	17/5	30/13	1,47 (0,45 – 4,85)	p > 0,05
Две и более операции / одна операция	6/17	8/30	1,32 (0,39-4,46)	p > 0,05
ГКС более 7 суток	1/27	11/40	0,13 (0,02-1,13)	p > 0,05
Кровопотеря более 1000 мл	3/25	2/49	2,94 (0,46–18,75)	p > 0,05

Ведущими факторами риска развития ВАП, у больных нейрохирургического профиля, в нашем исследовании явились мужской пол ОШ 3,24 (1,32-7,79) p < 0,05, тяжёлая ЧМТ ОШ 36,96 (4,63-294,75) p < 0,05, тяжесть по APACHE II более 14 баллов ОШ 11,75 (3,56-38,79) p < 0,05,

сознание по шкале ком Glasgow менее 11б, в отличие от ВАП повторная операция является так же фактором риска ВАТ (табл.16).

Таблица 16

Факторы риска ВАТ

Фактор риска ВАТ	Пациенты, с ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	Пациенты, без ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	ОШ ГИ (95% ДИ)	p
Мужской пол	29/11	23/28	3,24 (1,32-7,79)	p < 0,05
Возраст > 60 лет	4/36	9/42	0,52 (0,15-1,83)	p > 0,05
Сахарный диабет	2/38	3/48	0,84 (0,13-5,29)	p > 0,05
Наличие новообразований	1/39	21/30	0,04 (0,005-0,29)	p < 0,05
Тяжёлая ЧМТ	17/23	1/50	36,96 (4,63-294,75)	p < 0,05
APACHE II > 14, баллов	20/20	4/47	11,75 (3,56-38,79)	p < 0,05
Glasgow < 11, баллов	22/18	0/51	125,27 (7,23-2170,85)	p < 0,05
Одно оперативное вмешательство/без операции	19/3	30/13	2,74 (0,69-10,92)	p > 0,05
Две и более операции / одна операция	18/19	8/30	3,55 (1,29-9,77)	p < 0,05
ГКС более 7 суток	1/39	11/40	0,09 (0,01-0,76)	p < 0,05
Кровопотеря более 1000 мл	5/35	2/49	3,5 (0,64-19,09)	p > 0,05

При сравнении факторов риска возникновения ВАП и ВАТ выявлены некоторые различия. Так дополнительным фактором риска ВАТ, по сравнению

с ВАП, является применение ГКС более 7 суток, а так же повторные оперативные вмешательства.

Факторы риска развития инфекции мочевыводящих путей представлены в табл. 17. Среди них основными явились исходная степень тяжести по АРАСНЕ II >14 баллов и низкий уровень сознания по GCS < 11баллов.

Таблица 17

Факторы риска иМВП

Фактор риска иМВП	Пациенты, с ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	Пациенты, без ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	ОШ ГИ (95% ДИ)	p
Мужской пол	4/2	23/28	2,43 (0,41-14,51)	p > 0,05
Возраст > 60 лет	3/3	9/42	4,67 (0,81-26,98)	p > 0,05
Сахарный диабет	0/6	3/48	1,06 (0,05-23,06)	p > 0,05
Наличие новообразований	1/5	21/30	0,28 (0,03-2,62)	p > 0,05
Тяжёлая ЧМТ	1/5	1/50	10,03 (0,54-185,47)	p > 0,05
АРАСНЕ II >14, баллов	3/3	4/47	11,75 (7,76-78,42)	p < 0,05
Glasgow <11, баллов	2/4	0/51	57,22 (2,37-1383,75)	p < 0,05
Одно оперативное вмешательство/без операции	3/1	30/13	1,32 (0,12-13,73)	p > 0,05
Две и более операции / одна операция	2/3	8/30	2,54 (0,35-17,64)	p > 0,05
ГКС более 7 суток	1/5	11/40	0,73 (0,08-6,89)	p > 0,05
Кровопотеря более 1000 мл	0/6	2/49	4,08 (0,32-52,08)	p > 0,05

Отмечается высокая вероятность развития иМВП у пациентов мужского пола ОШ 2,43, и у людей старше 60 лет, а так же у больных с повторной операцией. Столь статистически низкое количество факторов риска иМВП, мы, прежде всего связываем с малой выборкой, никакой степенью распространенности данного вида ГИ в нашем исследовании.

Среди основных факторов риска развития ГИ, перечисленных выше, у больных нейрохирургического профиля существуют специфические ФР связанные с медицинскими манипуляциями и приводящими к развитию инфекции ЦНС. Дополнительными ФР являются – установка датчика для мониторинга внутричерепного давления (ВЧД), проведение наружного дренирования желудочковой системы по Арндту (табл.18).

Основными факторами риска развития иЦНС явились тяжёлая ЧМТ ОШ 16,67 (95%ДИ 1,31-212,49) $p < 0,05$, исходная степень тяжести по АРАСНЕ II более 14 баллов ОШ 11,75 (2,10-65,70) $p < 0,05$ и низкий уровень сознания по GCS менее 11 баллов ОШ 161,86(7,36-3560,47) $p < 0,05$, связанный с первичным поражением ЦНС. В своей работе мы подтвердили литературные данные, касающиеся увеличения риска иЦНС при имплантации датчика ВЧД и проведении наружного дренирования желудочковой системы по Арндту (ОШ 16,67 и 16,3 соответственно, $p < 0,05$).

Мы не получили данные о нарастании риска развития НМ при повторной операции ОШ 0,62. Возможная причина этого кроется в низкой выраженности изучаемого признака и малой выборке.

Ведущими факторами риска развития КАИК в нашем исследовании явились тяжёлая ЧМТ ОШ 25,01 (95%ДИ 1,84-339,16) $p < 0,05$, а так же низкий уровень сознания 11 баллов и менее по GCS ОШ 28,12 (1,01-776,41) $p < 0,05$ (табл. 19).

Факторы риска иЦНС

Фактор риска иЦНС	Пациенты, с ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	Пациенты, без ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	ОШ ГИ (95% ДИ)	p
Мужской пол	4/4	23/28	1,22 (0,27-5,41)	p > 0,05
Возраст > 60 лет	1/7	9/42	0,67 (0,07-6,11)	p > 0,05
Сахарный диабет	0/8	3/48	0,81 (0,04-17,24)	p > 0,05
Наличие новообразований	3/5	21/30	0,86 (0,18-3,98)	p > 0,05
Тяжёлая ЧМТ	2/6	1/50	16,67 (1,31-212,49)	p < 0,05
APACHE II > 14, баллов	4/4	4/47	11,75 (2,10-65,7)	p < 0,05
Glasgow < 11, баллов	5/3	0/51	161,86 (7,36-3560,47)	p < 0,05
Одно оперативное вмешательство/без операции	6/1	30/13	2,6 (0,28-23,81)	p > 0,05
Две и более операции / одна операция	1/6	8/30	0,62 (0,06-5,96)	p > 0,05
ГКС более 7 суток	0/8	11/40	0,21 (0,01-3,86)	p > 0,05
Кровопотеря более 1000 мл	1/7	2/49	3,53 (0,28-43,84)	p > 0,05
Датчик ВЧД	2/6	1/50	16,67 (1,30-212,49)	p < 0,05
Дренирование желудочковой системы по Аренту	2/6	1/49	16,3 (1,28-208,33)	p < 0,05

Факторы риска КАИК

Фактор риска КАИК	Пациенты, с ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	Пациенты, без ГИ, (есть фактор/нет фактора), n	ОШ ГИ (95% ДИ)	p
Мужской пол	3/3	23/28	1,22 (0,22-6,61)	p > 0,05
Возраст > 60 лет	0/6	9/42	0,344 (0,02-6,65)	p > 0,05
Сахарный диабет	0/6	3/48	1,06 (0,05-23,06)	p > 0,05
Наличие новообразований	1/5	21/30	0,28 (0,03-2,60)	p > 0,05
Тяжёлая ЧМТ	2/4	1/50	25,01 (1,84-339,16)	p < 0,05
APACHE II > 14, баллов	1/5	4/47	2,35 (0,22-25,32)	p > 0,05
Glasgow < 11, баллов	1/5	0/51	28,12 (1,01-776,41)	p < 0,05
Одно оперативное вмешательство/без операции	2/1	30/13	0,86 (0,07-10,42)	p > 0,05
Две и более операции / одна операция	3/2	8/30	5,62 (0,8-39,61)	p > 0,05
ГКС более 7 суток	2/4	11/40	1,81 (0,29-11,26)	p > 0,05
Кровопотеря более 1000 мл	0/6	2/49	1,52 (0,06-35,35)	p > 0,05

В проведённом нами исследовании не стояла задача расчёта факторов риска ГИ при других хронических заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность. Учитывая разнородность стационаров, разный уровень финансирования, подготовки медицинского персонала мы не оценивали методы подготовки больных к оперативному вмешательству, техники

инвазивных процедур и манипуляций, методик профилактики развития госпитальной инфекции.

3.3. Этиология и фенотип чувствительности возбудителей ГИ к антибактериальным препаратам

Микробиологическая идентификация возбудителя и определение антибиотикочувствительности проводилась согласно вышеуказанной методике, в соответствии со стандартами CLSI.

В суммарный анализ были включены результаты посевов пациентов, находящихся на ИВЛ или на спонтанном дыхании, с признаками инфекций дыхательных путей, признаками инфекции мочевыводящих путей, катетер ассоциированными инфекциями кровотока, инфекциями центральной нервной системы.

Микробный «пейзаж» возбудителей госпитальных инфекций характеризовался превалированием грамотрицательной микрофлоры. На грамотрицательную флору приходилось –78,5% (73/93, 95%ДИ 0,68 – 0,86), на грамположительную - 21,5% (20/93, 95%ДИ 0,13 – 0,31). Среди грамотрицательной микрофлоры ведущая роль принадлежит штаммам *P.aeruginosa*, *A.baumannii*. Среди грамположительной флоры доминируют штаммы резистентные к оксациллину – 60,0% (12/20) (95%ДИ 0,36 – 0,80), табл. 20.

Штаммы *S. marcescens*, *S. maltophilia*, *P.putida*, *P. mirabilis*, *B.cereus* объединены в группу «Другие грамотрицательные микроорганизмы». Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (*P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S. maltophilia*, *B.cereus*) являются ведущими возбудителями ИСМП в ОРИТ нейрохирургического профиля 44/93 (95%ДИ 0,37 – 0,58) и статистически значимо превосходят уровень энтеробактерий и грамположительной микрофлоры.

Распределение ведущих возбудителей ГИ

Вид возбудителя	Абсолютные значения, n=93(%)	95% ДИ
<i>P.aeruginosa</i>	26 (27,9%)	0,19 – 0,38
<i>A.baumannii</i>	12 (12,9%)	0,07 – 0,22
<i>K. pneumoniae</i>	11 (11,9%)	0,06 – 0,20
<i>E.coli</i>	6 (6,4%)	0,26 – 0,14
MRSA	12 (12,9%)	0,07 – 0,22
MSSA	8 (8,7%)	0,04 – 0,17
<i>S. marcescens</i>	6 (6,4%)	0,26 – 0,14
<i>S. maltophilia</i>	4 (4,3%)	0,014 – 0,11
<i>P.putida</i>	2 (2,15%)	0,004 – 0,083
<i>P. mirabilis</i>	4 (4,3%)	0,014 – 0,11
<i>B.cepacia</i>	2 (2,15%)	0,004 – 0,083

Проводя сравнительный анализ распространенности возбудителей госпитальных инфекций в исследовании НИНОР и исследовании РЕВАНш - многоцентровое исследование резистентности к антибиотикам бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России, ведущим возбудителем ГИ являются штаммы *P.aeruginosa*, различия в распространенности не получено 27,9 (95%ДИ 0,19 - 0,38) vs 26,4% (p=0,08) соответственно. Уровень других возбудителей ГИ, таких как штаммы *A.baumannii* 12,9% (95%ДИ 0,07 - 0,22) vs 11,1% (p>0,05), семейство *Enterobacteriaceae* 33,3% (95%ДИ 0,24 – 0,44) vs 34,5% (p>0,05), грамположительная флора 21,5% (95%ДИ 0,14 – 0,31) vs 24,5% (p>0,05) близок в обоих исследованиях. Уровень оксациллин резистентных штаммов в нашем исследовании и исследовании РЕЗОРТ не различается 60,0% (95%ДИ 0,36 – 0,80) vs 49,9% (p>0,05). За 2 года проведения исследования произошли изменения в структуре микробном «пейзажа» ОРИТ (рис. 1).

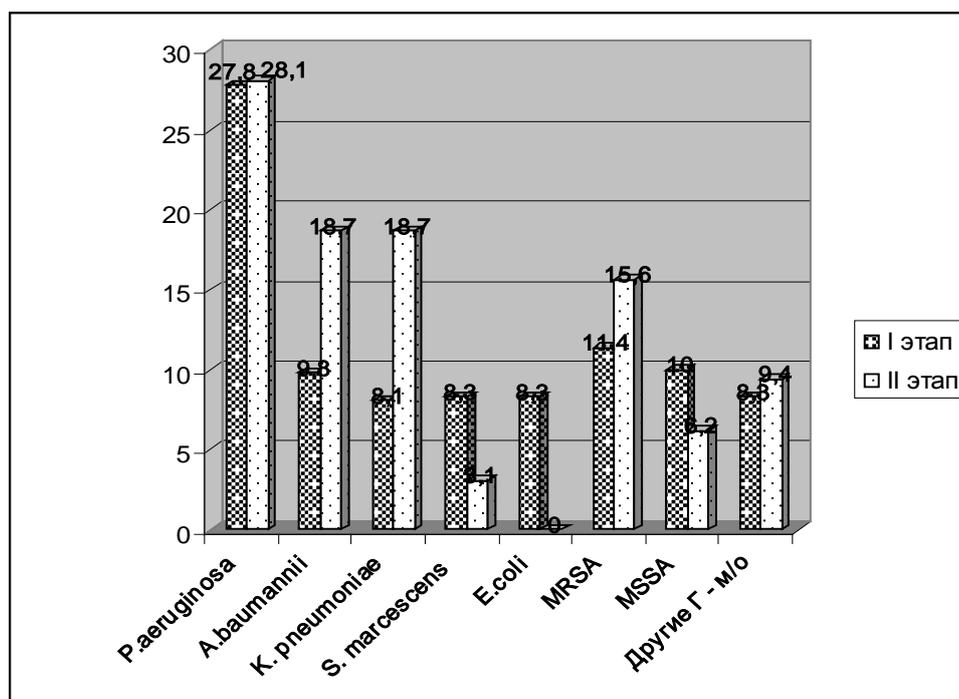


Рис. 1. Микробный «пейзаж» нейрохирургических ОРИТ.

Как на первом, так и на втором этапах исследования штаммы *P.aeruginosa* были основными возбудителями госпитальных инфекций составляя от 27,8% до 28,1%. За время проведения исследования среди возбудителей ГИ отмечается тенденция к нарастанию распространённости штаммов *A.baumannii* с 9,8% до 18,7% ($p>0,05$) и *K.pneumoniae* с 8,1% до 18,7% ($p>0,05$). Доля MRSA увеличилась с 11,4% до 15,6% ($p>0,05$). Среди штаммов золотистого стафилококка отмечается тенденция к увеличению доли оксациллин резистентных микроорганизмов 7/13 (53,8% 95%ДИ 0,26 – 0,80), на втором 5/7 (71,4% 95%ДИ 0,30 – 0,95) ($p>0,05$). В нашем исследовании, не получено статистической достоверности нарастания уровня распространённости штаммов *A.baumannii*, *K.pneumoniae* и MRSA. Хотя, увеличение данных возбудителей, как этиологических агентов ГИ, наглядно демонстрируют исследования РЕЗОРТ и РЕВАНш [8,18].

В нашей работе сравнительному анализу подверглись штаммы основных возбудителей госпитальных инфекций: *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *S.aureus*. Уровень антибиотикорезистентности штаммов

P.aeruginosa мы сравнивали с данными исследования РЕЗОРТ. Показатели *A.baumannii*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* с исследованием РЕВАНШ.

Резистентность штаммов *P.aeruginosa* к карбапенемам, фторхтнолонам, *цефепиму* в сравнении с исследованием РЕЗОРТ, была практически идентичной, однако можно было констатировать их большую устойчивость к *амикацину* ($p < 0,05$) и *цефтазидиму* ($p < 0,05$). Различия в уровне резистентности синегнойной палочки к остальным антибактериальным препаратам были статистически не значимы. Сравнение уровня антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* в исследовании НИНОР и РЕЗОРТ изображено на рис. 2.

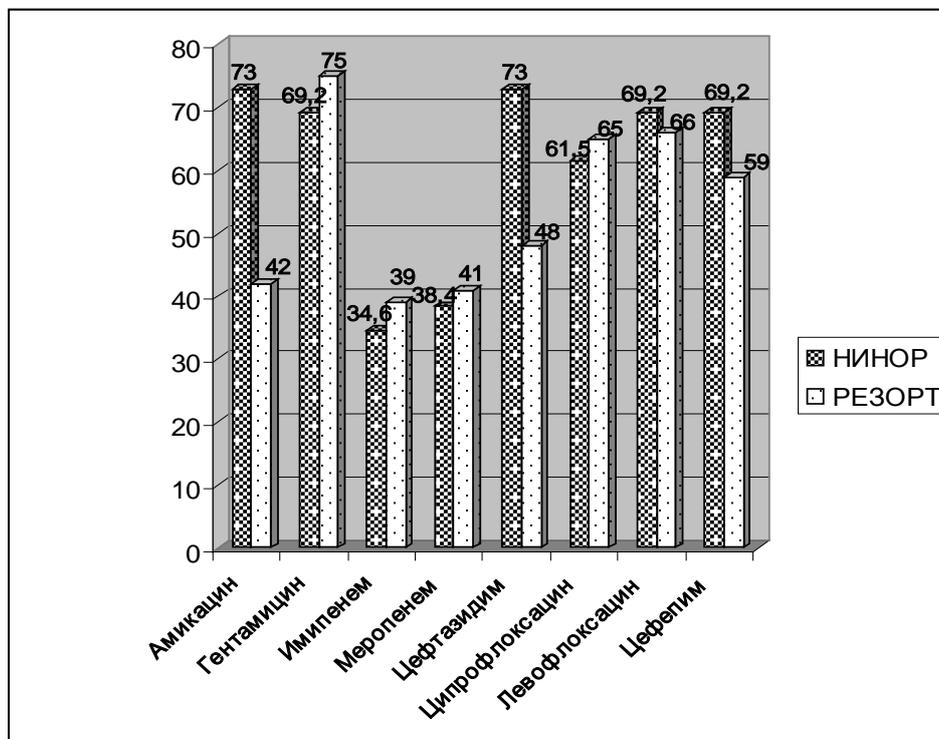


Рис. 2. Уровень антибиотикорезистентности штаммов *P.aeruginosa* в исследовании НИНОР и РЕЗОРТ.

В исследовании НИНОР, в сравнении с исследованием РЕВАНШ, отмечается отсутствие резистентных штаммов *A.baumannii* к карбапенемам, а так же более низкий уровень нечувствительности данного микроорганизма к *цефтазидиму* ($p < 0,05$) и *цефепиму* ($p < 0,05$), *амикацину* ($p < 0,05$) (рис. 3). Данные по чувствительности *A.baumannii* к *гентамицину*, *ципрофлоксацину*,

левофлоксацину в нашем исследовании близки к результатам исследования РЕВАНШ, статистической разницы не получено.

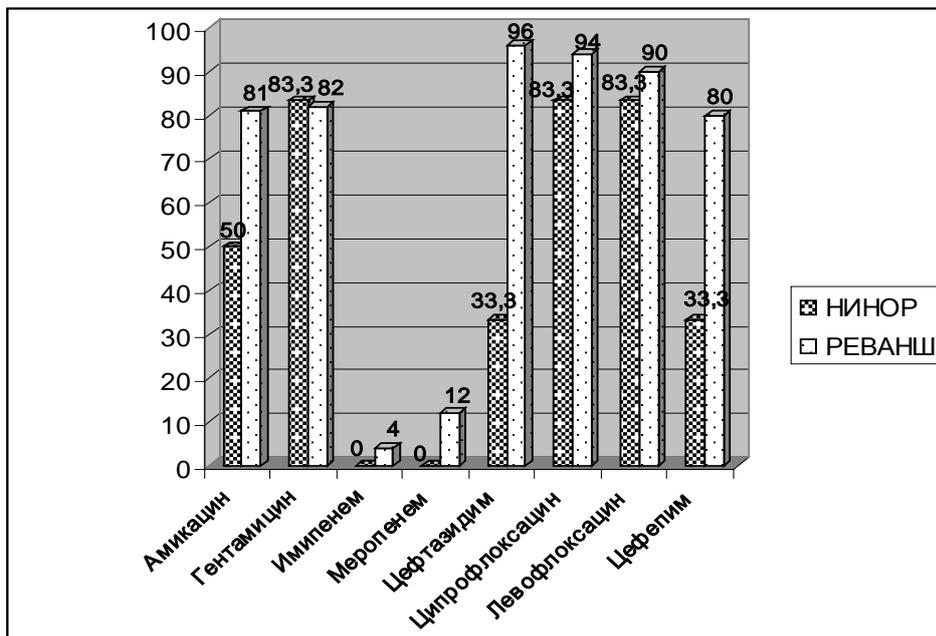


Рис. 3. Уровень антибиотикорезистентности штаммов *A.baumannii* в исследовании НИНОР и РЕВАНШ.

В исследованиях НИНОР и РЕВАНШ резистентных штаммов *K. pneumoniae* к имипенему/циластатину и меропенему не отмечено, уровень резистентности к обоим аминогликозидам идентичен (рис. 4).

Не смотря на кажущуюся разницу в уровне устойчивости данного возбудителя к фторхинолонам, к ципрофлоксацину 45,4 vs 72% и левофлоксацину 36,3 vs 65, статистической разницы не получено. За время проведения исследования в микробиологических лабораториях не проводилось определение чувствительности штаммов *K. pneumoniae* к цефоперазон/сульбактаму и эртапенему.

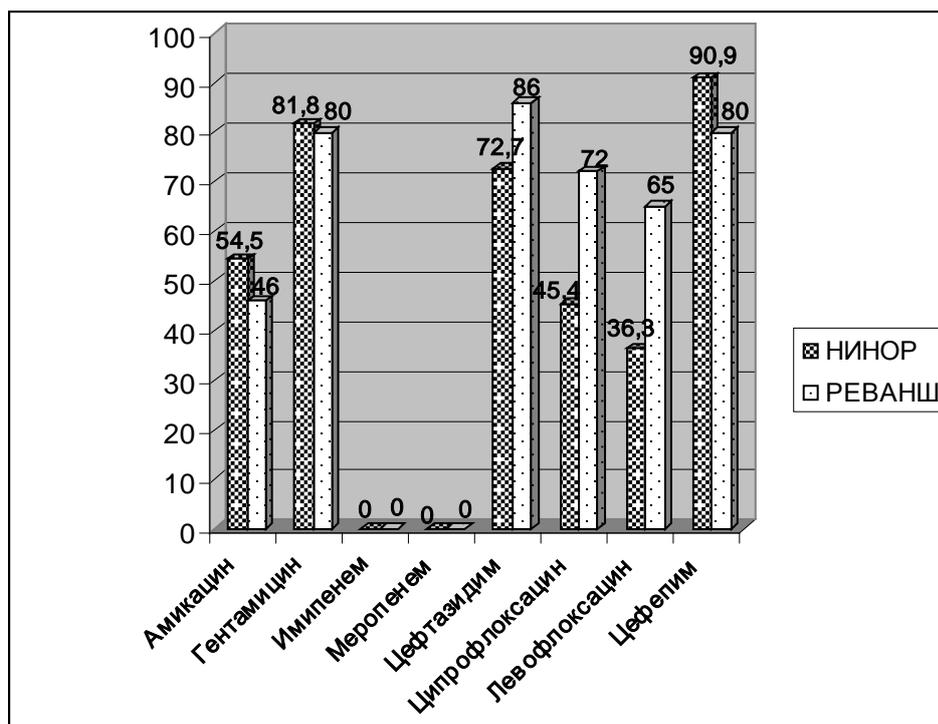


Рис.4. Уровень антибиотикорезистентности штаммов *K. pneumoniae* в исследовании НИНОР и РЕВАНШ.

Таким образом, ведущими возбудителями ГИ в ОРИТ нейрохирургического профиля являются грамотрицательные микроорганизмы. За 2 года исследования, среди возбудителей ГИ, отмечается тенденция к увеличению распространённости штаммов *A.baumannii* и *K. pneumoniae*, а также доли *MRSA*. Уровень антибиотикорезистентности основного возбудителя ГИ *P.aeruginosa*, в сравнении с исследованием РЕЗОРТ практически идентичен, однако, отмечается более высокий уровень устойчивости штаммов к амикацину ($p < 0,05$) и цефтазидиму ($p < 0,05$). Различий в уровне антибиотикочувствительности к антисинегнойным карбапенемам не выявлено. В исследовании НИНОР не регистрируются штаммы *A.baumannii* резистентные к карбапенемам. Учитывая уровень резистентности грамотрицательной микрофлоры, в ОРИТ нейрохирургического профиля, препаратами выбора для терапии ГИ являются карбапенемы. Соответственно, увеличение частоты назначения карбапенемов будет сопровождаться риском селекции штаммов устойчивых к АБП данного класса.

Взаимосвязь вида возбудителя и госпитальной инфекции

Ведущими возбудителями иСМП в ОРИТ являются штаммы *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*. Синегнойная палочка является ведущим этиологическим агентом развития инфекции мочевыводящих путей в 5/6 - 83,3% случаях, а так же гнойного трахеобронхита – 11/51 (21,6%) и ВАП (9/26) – 34,6% (табл. 21). За весь период исследования катетер - ассоциированных инфекций кровотока, вызванных штаммом *P.aeruginosa*, не отмечалось, причиной данного обстоятельства, мы считаем, биологические свойства данного микроорганизма, а так же отсутствие круглосуточной возможности проведения микробиологического подтверждения КАИК. Этиология иСМП в ОРИТ нейрохирургической клиники представлена в таблице 21.

Штаммы *A.baumannii* в 12,9% случаев вызывают развитие госпитальной инфекции, что так же сопоставимо с данными исследования РИОРИТА, в котором данный возбудитель занимал 15,7% в общей структуре возбудителей иСМП ($p > 0,05$, 95%ДИ 0,12 – 0,21) [21]. В нашем исследовании штаммы *A.baumannii* являлись лишь возбудителями инфекций нижних дыхательных путей и вентилятор - ассоциированной пневмонии (табл. 21).

В общей структуре возбудителей госпитальных инфекций распространённость штаммов *K. pneumoniae* составила 11,9%. Данный микроорганизм является возбудителем иНДП в 5/51 (9,8%, 95%ДИ 0,03 – 0,22) случаев и ВАП в 6/26 (23,1%, 95%ДИ 0,09 – 0,44) (табл. 21). Так же как и штаммы *A.baumannii* данный возбудитель не явился этиологической причиной катетер - ассоциированных инфекций кровотока, инфекций мочевыводящих путей и инфекций центральной нервной системы, причиной данного обстоятельства. Штаммы *MRSA* являются возбудителями КАИК 5/6 (83,3%, 95%ДИ 0,36 – 0,99), а так же инфекций ЦНС 2/4 (50,0%, 95%ДИ 0,09 – 0,91) и не вызывают инфекций мочевыводящих путей (табл. 21).

Этиология иСМП в ОРИТ нейрохирургической клиники

Вид ГИ	все го	Микроорганизмы											
		<i>P.aeruginosa</i>		<i>A.baumannii</i>		<i>K. pneumoniae</i>		MRSA		MSSA		<i>E. coli</i>	
		Аб с.	%, (95%Д И)	Абс.	%, (95%ДИ)	Абс.	%, (95%ДИ)	Абс.	%, (95%Д И)	Аб с.	%, (95%Д И)	А б с .	%, (95%ДИ)
ВАТ	51	11	21,6 (0,1- 0,36)	8	15,7 (0,07- 0,29)	5	9,8 (0,03-0,22)	4	7,8 (0,02- 0,20)	4	7,8 (0,02- 0,2)	4	7,8 (0,02-0,2)
ВА П	26	9	34,6 (0,18- 0,56)	4	15,4 (0,05- 0,36)	6	23,1 (0,09-0,44)	1	3,8 (0,002- 0,22)	2	7,7 (0,01- 0,27)	1	3,8 (0,002-0,22)
КА ИК	6	-	- (0,0- 0,48)	-	- (0,0 - 0,48)	-	- (0,0 - 0,48)	5	83,3 (0,36- 0,99)	1	16,7 (0,009- 0,63)	-	- (0,0-0,48)
иМ ВП	6	5	83,3 (0,36- 0,99)	-	- (0,0 - 0,48)	-	- (0,0 - 0,48)	-	- (0,0- 0,48)	-	- (0,0- 0,48)	1	16,7 (0,09-0,63)
иЦН С	4	1	25,0 (0,01- 0,78)	-	- (0,0- 0,61)	-	- (0,0-0,61)	2	50,0 (0,09- 0,91)	1	25,0 (0,01- 0,78)	-	- (0,0-0,61)

Распространённость штамма *MSSA* среди возбудителей иСМП крайне мала – 8,7%. Данный микроорганизм является возбудителем иЦНС – 1/8 (12,5%, 95%ДИ 0,003 – 0,70), КАИК – 1/8(12,5%,95%ДИ 0,003 – 0,70) (табл.21).

Штаммы кишечной палочки вызывает развитие ВАТ, ВАП, а так же инфекции мочевыводящих путей (табл.21).

Группа микроорганизмов, объединённых в группу «Другие грамотрицательные микроорганизмы» входят штаммы: *S. marcescens* -33,4% (6/18), *S. maltophilia* -22,2% (4/18), *P.putida* -11,1% (2/18), *P. mirabilis* -22,2% (4/18), *B.ceracia* – 11,1% (2/18). Данные возбудители приводят к развитию ВАТ в 10,7% (15/93; 95% ДИ 0,09 – 0,25), к ВАП в 3,2% (3/93; 95% ДИ 0,008 – 0,09).

Ассоциация микроорганизмов была выявлена в 11/66 инфекций нижних дыхательных путей и ВАП (16,7%, 95%ДИ 0,0 – 0,28).

Среди инфекций нижних дыхательных путей в 11/40 (27,5%, 95%ДИ 0,15-0,44) случаях возбудитель НИ не определён, либо его титр менее диагностически значимого, при ВАП в 3/26 (3,8%, 95%ДИ 0,03 – 0,31), при иЦНС в 4/8 (50%, 95%ДИ 0,17 – 0,82), при иМВП в 2/8 (25,0%, 95% ДИ 0,04 – 0,64), при КАИК 3/9 (33,3%, 95%ДИ 0,09 – 0,7).

Таким образом, основными возбудителями ГИ в ОРИТ нейрохирургического профиля являются грамотрицательные микроорганизмы. Наибольший уровень антибиотикорезистентности демонстрируют штаммы *P.aeruginosa*. Уровень резистентности практически аналогичен с данными о чувствительности данного возбудителя, представленные в исследовании РЕЗОРТ. Оценивая динамику изменения микробного пейзажа ОРИТ отмечается увеличение в структуре возбудителей ГИ доли штаммов *K. pneumoniae* и *A.baumannii*, и *MRSA*. Грамотрицательные возбудители являются основными этиологическими агентами развития иНДП, ВАП, а так же иМВП. Штаммы золотистого стафилококка чаще всего вызывают КАИК и инфекции центральной нервной системы.

3.4. Клинические последствия развития госпитальных инфекций

В проведённом нами исследовании длительность нахождения пациентов в ОРИТ нейрохирургического профиля составила 18,5 (13,75;26,5) суток, длительность госпитализации в стационар 23 (15,5; 41) дня. Время пребывания в ОРИТ пациентов без госпитальной инфекции ниже и составляет 3 (2,1;6,0) ($p<0,05$), в стационаре 14,5 (14;15,75) суток.

За весь период исследования общая летальность составила 21% (17/81, 95% ДИ 0,13 - 0,31). Данный уровень не противоречит результатам, полученным в исследовании РИОРИТа, в котором средний уровень летальности составил 12,7% (1–32%) и ЕРІС II - 25%.

В исследовании НИНОР атрибутивной летальности от госпитальной инфекции зарегистрировано не было (95% ДИ 0,0 - 4,5), в то время как у пациентов с ГИ, в исследовании РИОРИТа, он был значительно выше – 30,4% (ОШ 2,4) [21].

В нашем исследовании ведущее место в общей структуре летальности занимают пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу - 12/17 (70,6%, 95%ДИ 0,44 - 0,89). Полученные данные не противоречат общероссийским показателям среди пациентов с ОНМК (61,4% – 57,2%).

Второе место в общей структуре летальности занимает тяжёлая ЧМТ - 3/17 (17,6%, 95%ДИ 0,05 – 0,44), полученные нами данные так же аналогичны общероссийским (5 - 10%) (табл. 22).

Причинами летального исхода явились синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – 7/17 (41,1%, 95%ДИ 0,19 - 0,66), декомпенсированный отёк головного мозга приведшего к одному из видов вклинения головного мозга и остановке сердечной деятельности – 6/17 (35,3%, 95%ДИ 0,15 – 0,61) (табл. 23).

Структура летальности в ОРИТ

Основная нозология	Доля от всех летальных исходов, абс.(%), 95%ДИ	Летальность при основной нозологии, абс. (%), 95%ДИ
Геморрагический инсульт	12/17 (70,6%) 95%ДИ 0,44 - 0,89	12/29 (41,4%) 95%ДИ 0,24 – 0,61
Опухолевый процесс	1/17 (5,9%) 95%ДИ 0,003 – 0,31	1/9 (11,1%) 95%ДИ 0,006 – 0,49
Тяжёлая ЧМТ	3/17 (17,6%) 95%ДИ 0,05 – 0,44	3/31 (9,7%) 95%ДИ 0,02 – 0,27

Причины летальных исходов

Причина	Абсолютные значения,(%)	95%ДИ
Диэнцефально - катаболический синдром	1/17 (5,9%)	0,003 – 0,31
СПОН	7/17 (41,1%)	0,19 – 0,66
Рецидив кровоизлияния	3/17 (17,6%)	0,05 – 0,44
Декомпенсированный отёк головного мозга	6/17 (35,3%)	0,15 – 0,61

Резюме

Впервые в России проведено эпидемиологическое проспективное, мультицентровое исследование распространённости госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля. Благодаря полученным данным стало известно об основных видах госпитальной инфекции, её распространённости в ОРИТ, проведено сравнение с данными системы NNIS. Выявлены основные возбудители госпитальной инфекции, получены данные о резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Проведён сравнительный анализ резистентности возбудителей в ОРИТ нейрохирургического профиля и ОРИТ России по данным исследований РЕЗОРТ и РЕВАНш. Получены данные о смертности в нейрохирургических ОРИТ, атрибутивной летальности от госпитальной инфекции.

Исходная степень тяжести состояния составила по АРАСНЕ II 14 (7;18) баллов, уровень сознания, оцениваемый по шкале ком Glasgow 11 (7,5;14) баллов, органная недостаточность при развитии ГИ - 4 (2; 6) баллов по SOFA. В проведённом исследовании основным видом госпитальной инфекции является инфекция органов дыхания. Распространённость ВАП составила 18,92 на 1000 дней ИВЛ (95%ДИ 17,0 - 38,1). В литературных данных отсутствуют показатели заболеваемости таким инфекционным осложнением как гнойный трахеобронхит у пациентов находящихся на ИВЛ. Учитывая высокий уровень данного вида ГИ – 43,9%, считаем необходимым проводить анализ распространённости согласно критериям CDC. За весь период исследования распространённость иНДП (ВАТ) составила 28,38 на 1000 дней ИВЛ (95%ДИ 27,7 – 53,3). Распространённость иМВП составила 3,52 на 1000 дней стояния мочевого катетера (95%ДИ 3,4 - 15,8), КАИК 4,71 на 1000 дней стояния центрального венозного катетера (95%ДИ 4,1 - 17,1). Низкая распространённости КАИК и инфекций мочевыводящих путей связана с низкой инфекционной настороженностью медицинского персонала, отсутствием круглосуточной микробиологической диагностики. Данных по

инфекциям центральной нервной системы, являющихся специфической для нейрохирургических ОРИТ, в системе NNIS не приводится, однако, в других литературных источниках и в проведённом исследовании частота иЦНС аналогична и составляет 9,9%.

Основными возбудителями госпитальной инфекции являются грамотрицательные микроорганизмы, чаще всего инфекцию органов дыхания и ИМВП вызывают штаммы *P.aeruginosa*. В сравнении с исследованием РЕЗОРТ резистентность штаммов *P.aeruginosa*, практически идентична, однако отмечается более высокий уровень устойчивости штаммов к амикацину ($p<0,05$) и цефтазидиму ($p<0,05$). В исследовании НИНОР штаммы MRSA, являются основными возбудителями катетер - ассоциированной инфекции кровотока и инфекции центральной нервной системы.

Учитывая уровень резистентности грамотрицательной микрофлоры в ОРИТ нейрохирургического профиля препаратами выбора для терапии ГИ являются карбапенемы, что в свою очередь приведёт к росту себестоимости лечения пациента. Увеличение частоты назначения карбапенемов сопровождается селекцией микроорганизмов устойчивых к АБП данного класса, особенно синегнойной палочки, появлению карбапенемрезистентных штаммов *A.baumannii*, и индукции беталактамаз расширенного спектра у представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

Основными факторами риска развития госпитальной инфекции у больных нейрохирургических ОРИТ явились мужской пол, тяжёлая ЧМТ, степень тяжести по АРАСНЕ II более 14 баллов, уровень сознания менее 11 баллов по GCS, одно и/или два оперативных вмешательства, длительность нахождения в ОРИТ - более 7 суток.

Среди всех госпитальных инфекций исходная тяжесть состояния по АРАСНЕ II – 5,5 (1,5;8) баллов и менее, а так же уровень сознания,

оцениваемый по шкале ком Glasgow - 14 (14;14) и более, является лишь маркером развития КАИК.

За весь период исследования общая летальность составила 21,0%. В нашем исследовании атрибутивной летальности от госпитальной инфекции не было. Длительность нахождения пациентов в ОРИТ нейрохирургического профиля составила 18,5 (13,75;26,5) суток, длительность госпитализации в стационар 23 (15,5; 41) дня. Время пребывания в ОРИТ пациентов без госпитальной инфекции ниже и составляет 3 (2,1;6,0) ($p<0,05$), в стационаре 14,5 (14;15,75) суток. Таким образом, наличие ГИ приводит к увеличению сроков пребывания в стационаре и ОРИТ, но не приводит к увеличению летальности.

Учитывая разнородность больных в исследовании НИНОР, различный уровень финансирования стационаров, различный уровень подготовки медицинского персонала, единый протокол антибактериальной профилактики применить не возможно. Антибактериальная профилактика и антибактериальная терапия строились на усмотрение лечащего врача в конкретном отделении. В исследование включены два ОРИТ с практически схожими категориями больных, но с различными подходами к профилактике госпитальных инфекций. Мы приняли решение изучить влияние политики инфекционного контроля и назначения антибактериальных препаратов, с профилактической целью, на распространённость вентилятор - ассоциированной пневмонии и послеоперационного бактериального менингита.

Глава 4. ВЛИЯНИЕ ПОЛИТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ И НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ВЕНТИЛЯТОР - АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

В современных отделениях анестезиологии и реанимации сформировалась новая «микробиологическая ниша» – длительно госпитализированные пациенты, требующие проведения продлённой ИВЛ, продолжительной катетеризации центральных вен и мочевого пузыря, нуждающихся в проведении искусственного питания, экстракорпоральных методов детоксикации и т.д. Учитывая увеличение пациентов данной категории, значение инфекционного контроля (ИК) в стационарах значительно возросло.

Особенность ОРИТ нейрохирургического профиля – высокий процент больных с нарушенным сознанием, требующих проведения пролонгированной респираторной поддержки. Принимая во внимание данную особенность, риск возникновения инфекционных осложнений со стороны НДП достаточно велик. Второй особенностью данного типа ОРИТ является госпитализация пациентов после оперативного вмешательства на головном мозге, одним из инфекционных осложнений данного вида операций является развитие послеоперационного бактериального менингита.

В проведённом исследовании НИНОР применить единый протокол по профилактике госпитальной инфекции в ОРИТ было невозможно ввиду разнородности нейрохирургических больных, разного финансирования стационаров, различного уровня подготовки медицинского персонала.

С целью оценки эффективности проводимых мер инфекционного контроля, направленных на ограничение распространённости госпитальной инфекции, более глубокого и детального анализа потребления антибиотиков и их влияния на уровень антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций, проведено сравнительное исследование в двух ОРИТ. Данные отделения характеризовались наличием идентичных категорий больных, одинаковым уровнем выполнения неотложных нейрохирургических вмешательств, а также проведением единого протокола профилактики развития ВАП (табл. 24, 25), но отличались подходами к длительности антибиотикопрофилактики и различной комплаентностью медицинского персонала по соблюдению правил обработки рук.

Для соблюдения этических норм проведено кодирование отделений. Первое отделение закодировано под литером «А», второе - «В».

Таблица 24

Характеристика пациентов в ОРИТ «А» и ОРИТ «В»
(по данным за 2007 - 2011 гг.)

Показатель	ОРИТ «А», n=8094	ОРИТ «В», n=4401	p
Пол, муж/жен	4552/3542	2063/2338	0,07
Возраст, Me (Q ₁ ; Q ₃), лет	52,0 (44,8; 58,0)	56,0 (43,0; 60,8)	0,30
АРАСНЕ II, Me (Q ₁ ; Q ₃), балл	6,5 (3,0; 9,8)	5,0 (3,6; 7,0)	0,55
Glasgow, Me (Q ₁ ; Q ₃), балл	14,0 (14,0; 15,0)	14,0 (13,3; 15,0)	0,58

За 2007 год в ОРИТ «А» проведено 230 неотложных хирургических вмешательств, что составляет 13,5% (230/1699, 95%ДИ 0,11 – 0,15) от всех операций; за 2011 год – 19,5% (328/1679, 95%ДИ 0,17 – 0,21). В ОРИТ «В» за 2007 год доля неотложных операции составляет 8,6% (62/723, 95%ДИ 0,06 – 0,10); в 2011 году - 5,3% (44/837, 95%ДИ 0,03 – 0,71).

За все годы в обоих отделениях количество плановых оперативных вмешательств существенно выше, чем неотложных ($p < 0,05$). Уровень неотложной помощи в них идентичен.

Таблица 25

Мероприятия, направленные на профилактику ВАП

Мероприятия	ОРИТ «А»	ОРИТ «В»
Применение бактериальных фильтров с функцией теплообменника	+	+
Отказ от рутинного применения антибиотиков при проведении ИВЛ	+	+
Длительность периоперационной антибиотикопрофилактики, суток	3-е	1-и
Использование закрытых аспирационных систем (Cathy)	+	+
Обработка полости рта р-ом 0,12 % хлоргексидина	+	+
Комплаентность медицинского персонала по обработке рук	10% (5/50) 95%ДИ 0,48 – 0,18	60% (30/50) 95%ДИ 0,45 – 0,77

Эффективность различной продолжительности периоперационной антибиотикопрофилактики мы оценивали путём изучения частоты послеоперационного менингита и ВАП. Несмотря даже на более длительный курс (ПАБП), частота менингита в ОРИТ «А» превышала показатели отделения «В» и составляла 0,95% (81/8439, 95%ДИ 0,007 – 0,012), в ОРИТ «В» - 0,34% (13/3773, 95%ДИ 0,0019 – 0,006) от количества проведённых оперативных вмешательств ($p < 0,05$; 95% ДИ 1,5 - 5,4) (табл.26). По литературным данным частота послеоперационного бактериального менингита после проведённых краниотомий составляла 0,8 – 27% [191,204].

Таким образом, длительность ПАБП в течение 1 суток достаточна для профилактики развития послеоперационного бактериального менингита. Продлённая ПАБП не приводит к снижению распространённости ВАП (табл. 27) и может вести к увеличению потребления антибиотиков, необоснованному росту затрат, неблагоприятному воздействию данного типа лекарственных средств и росту антибиотикорезистентности в конкретном ОРИТ.

Возбудителями послеоперационного бактериального менингита являются в ОРИТ «А» *P.aeruginosa* – 19% (8/42, 95% ДИ 3,45 – 15,76), *A.baumannii* – 16,7% (7/42, 95% ДИ 2,81 – 14,42), *Kl.pneumoniae* – 21,4% (9/42, 95% ДИ 4,11 – 17,08), *MRSA* – 9,5% (4/42, 95% ДИ 1,10 – 10,24), *E.faecium* – 7,1% (3/42, 95% ДИ 0,62 – 8,76), *MRSE* – 7,1% (3/42, 95% ДИ 0,62 – 8,76), *E.coli* – 4,7% (2/42, 95% ДИ 0,24 – 7,22). Микробиологическое подтверждение менингита было получено в 51,8% (42/81, 95% ДИ 30,27 – 56,77) случаев. В ОРИТ «В» 38,5% (5/13, 95% ДИ 1,62 – 11,67), причем НМ в равных долях был вызван штаммами *P.aeruginosa* – 23,1% (3/13, 95% ДИ 0,62 – 8,77) и *MSSA* – 15,4% (2/13, 95% ДИ 0,24 – 7,22).

Таким образом, в ОРИТ «А» ведущими возбудителями менингита являются грамотрицательные микроорганизмы ($p < 0,05$; 95% ДИ 1,18 – 6,33). В ОРИТ «В» доля грампозитивных и грамотрицательных возбудителей распределились с незначительным преобладанием грамотрицательной флоры. Полученные результаты разнятся с литературными данными [224,172,202,82,56,186,264]. Причиной столь высокого уровня грамотрицательных возбудителей является отсутствие в наших стационарах одноразового расходного инструментария, закрытых систем для наружного вентрикулярного дренирования, длительный курс ПАБП, что приводит к изменению флоры кожных покровов и колонизацией данных поверхностей грамотрицательными микроорганизмами собственными отделением реанимации и интенсивной терапии.

**Частота послеоперационного бактериального менингита в ОРИТ за
2007 – 2011 гг.**

ОРИТ	Частота менингита, % от проведённых операций (n, кол-во менингитов/кол-во операций), 95% ДИ				
	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год	2011 год
«А»	1,0 (17/1699) 9,90 - 27,21	1,08 (17/1574) 9,90 - 27,22	0,98 (17/1738) 9,90-27,21	1,22 (22/1803) 13,79–33,31	0,52 (8/1679) 3,51-15,76
«В»	0,38(3/785) 0,62 – 8,77	0,61(5/814) 1,62 – 11,67	0,53(4/760) 1,09 - 10,24	- (0/760) 0,0 – 3,69	0,2(1/654) 0,02-5,57

Роль комплаентности медицинского персонала по обработке рук мы оценивали путём анализа распространённости вентилятор – ассоциированной пневмонии. Приверженность медицинских сотрудников к мероприятиям по обработке рук существенно различалась. В отделении «А» она составляла 10% (5/50) (95%ДИ 0,48 – 0,18), в отделении «В» - 60% (30/50) (95%ДИ 0,45 – 0,77), ($p < 0,05$, 95%ДИ 0,05 – 0,43). По данным системы INICC на 2007 год в исследование включено 2 ОРИТ, показатели комплаентности составили 69% [146].

На фоне проводимых мероприятий по ограничению перекрёстного инфицирования пациентов ОРИТ в обоих стационарах отмечается изменение распространённости ВАП (табл.27).

Суммарная распространённость ВАП за исследуемый период времени в отделении «В» ниже и составляла 6,4 в сравнении с 9,9 на 1000 дней ИВЛ в ОРИТ «А».

Распространённость ВАП в ОРИТ за 2009 – 2011 гг.

Год исследования	Распространённость ВАП на 1000 дней ИВЛ	
	ОРИТ «А»	ОРИТ «В»
2009	8,1	4,5
2010	10,6	7,2
2011	11,1	7,8

Данные показатели сопоставимы с результатами системы NNIS, в которой распространённость ВАП 11,2 на 1000 дней ИВЛ. Столь низкий уровень ВАП в отделении «А» связан, вероятнее всего, с низким уровнем диагностики и регистрации данного вида ГИ, а в отделении «В» - с соблюдением мер инфекционного контроля.

В отделении «А», несмотря на проводимые мероприятия по инфекционному контролю, заключающиеся в виде наличия «свободной палаты», благодаря которой происходит систематическая обработка всего отделения и «чистых рук», но с низким уровнем комплаентности медицинского персонала к мерам ИК, отмечается неуклонный рост распространённости ВАП (табл. 27). В отделении «В» на фоне соблюдения мер инфекционного контроля произошла стабилизация распространённости ВАП.

В обоих отделениях проводится политика, направленная на ограничение применения антибактериальных препаратов (АБП), целью которой является сдерживание антибиотикорезистентности. В отделении «А» уровень потребления цефалоспоринов 3-го поколения (*цефтазидима, цефтриаксона, цефоперазон/сульбактама*) существенно превышает показатели отделения «В». Суммарное потребление АБП в отделении «В» ниже, чем в ОРИТ «А» (табл.28).

Потребление антибактериальных препаратов в ОРИТ

Антибиотик	Defined Daily Doses (DDD на 1000 к/д)	
	ОРИТ «А» (95%ДИ)	ОРИТ «В» (95%ДИ)
Цефазолин	107,9 (87,7 – 129,3)	14,3 (7,6 – 23,5)
Амикацин	33,2 (22,7 – 46,3)	3,3 (0,6 – 8,8)
Цефтазидим	18,3 (10,7 – 28,4)	5,1(1,6 – 11,7)
Цефоперазон/сульбактам	24,2 (15,4 – 35,7)	5,4 (1,7 – 11,8)
Цефтриаксон	233,4 (204,0 – 264,9)	0,0 (0,0 – 3,7)
Меропенем	36,0 (25,2 – 49,8)	8,1 (3,4 – 15,8)
Имипенем/циластатин	20,7 (12,9 – 32,1)	0,8 (0,02 – 5,6)
Левофлоксацин	18,8 (11,4 – 29,7)	6,7 (2,8 – 14,4)
Ванкомицин	42,7 (31,1 – 57,9)	4,6 (1,1 – 10,2)
Суммарное потребление АБП	535,5	47,3

Получив данные об уровне потребления АБП в отделениях «А» и «В» на последнем этапе исследования мы провели сравнение с показателями применения антибиотиков согласно данным системы NNIS (табл. 29).

Следовательно, как в отделении «А», так и «В» уровень потребления цефалоспоринов I поколения (*цефазолина*) ниже, чем по данным, опубликованным в системе NNIS [182]. В обоих ОРИТ данный антибактериальный препарат применялся лишь с целью периоперационной антибиотикопрофилактики. Потребление цефалоспоринов III поколения в отделении «А» превышает данные показатели как в отделении «В», так и в системе NNIS.

**Сравнительный анализ потребления антибиотиков в ОПИТ с
данными системы NNIS**

Антибиотик	Потребление антибиотика DDD/1000 к/д		
	ОПИТ «А»	ОПИТ «В»	NNIS
Цефалоспорины I поколения	107,9	14,3	117,2
Цефалоспорины III поколения	275,9	10,5	123,8
Карбапенемы	56,7	8,8	30,7
Фторхинолоны	18,8	6,7	97,1
Гликопептиды	42,7	4,6	99,9

Применение *цефоперазон/сульбактама* и *цефтазидима*, карбапенемов (*меропенема*, *имипенема/циластатина*) связано с использованием данных препаратов в качестве терапии госпитальной инфекции. Использование в качестве антибактериальной терапии фторхинолонов (*левофлоксацина*), гликопептидов (*ванкомицина*) в обоих отделениях было ниже, чем по данным системы NNIS, что обусловлено попыткой ограничить потребление данных классов АБП.

Высокий уровень суммарного потребления антибактериальных препаратов в отделении «А» (535,5 DDD/1000 к/д) в совокупности с низким уровнем комплаентности медицинского персонала по обработке рук приводит к изменению этиологических возбудителей госпитальной инфекции с увеличением в общей структуре микроорганизмов, обладающих множественной резистентностью (табл.30). В 2004 году в обоих отделениях ведущими возбудителями ГИ были грамотрицательные микробы, среди них доминировала синегнойная палочка. В период 2009 – 2011 годов отмечается перераспределение в этиологической структуре возбудителей ГИ. В ОПИТ «В» увеличилась распространённость метициллин - чувствительного золотистого

стафилококка и снизился уровень *P.aeruginosa* с 46,9% до 12,2% ($p < 0,05$). В ОРИТ «А» доля *S.marcescens* и синегнойной палочки достоверно выше, чем в отделении «В» (табл. 30).

Таблица 30

Распределение основных возбудителей ГИ в ОРИТ

М/о	2004 год		2009 – 2011 гг.	
	ОРИТ «А» n=107, (%) 95%ДИ	ОРИТ «В» n=32, (%) 95%ДИ	ОРИТ «А» n=897, (%) 95%ДИ	ОРИТ «В» n=49, (%) 95%ДИ
<i>P.aeruginosa</i>	35 (32,7%) 24,1 - 42,6	15 (46,9%) 29,5 – 64,9	326 (36,3%)* 33,2 – 39,6	6 (12,2%)* 5,1 – 25,5
<i>K.pneumoniae</i>	25 (23,3%) 15,9 – 32,7	4 (12,5%) 2,5 – 26,2	150 (16,7%) 14,4 – 19,4	5 (10,2%) 3,8 – 23,0
<i>S.marcescens</i>	19 (17,7%) 11,3 - 26,6	0 (0,0%) 0,0 – 13,3	164 (18,3%)* 15,8 – 21,0	0 (0,0%)* 0,0 – 9,1
<i>A.baumannii</i>	10 (9,4%) 4,8 – 16,9	0 (0,0%) 0,0 – 13,3	51 (5,7%) 4,3 – 7,5	0 (0,0%) 0,0 – 9,1
<i>MRSA</i>	4 (3,7%) 1,2 – 9,8	1 (3,1%) 0,2 – 18,0	36 (4,0%) 2,9 – 5,6	1 (2,0%) 0,1 – 12,2
<i>MSSA</i>	0 (0,0%)* 0,0 – 4,3	3 (9,4%)* 2,5 – 26,2	89 (9,9%)* 8,1 – 12,1	14 (28,6%)* 17,0 – 43,5
<i>E.coli</i>	4 (3,7%) 1,2 – 9,8	1 (3,1%) 0,2 – 18,0	9 (1,0%) 0,1 – 7,0	0 (0,0%) 0,0 – 9,1
<i>Enterobacter</i>	0 (0,0%)* 0,0 – 4,3	7 (22,0%)* 9,9 – 40,5	0 (0,0%)* 0,0 – 0,5	5 (10,2%)* 3,8 – 23,0

n - общее число возбудителей за исследуемый период времени, * $p < 0,05$

В системе NNIS отсутствуют данные, касающиеся микробного пейзажа ОРИТ нейрохирургического профиля. Но согласно данным Scorzolini L., Martino P., Buttiglieri A.R. уровень штаммов *Pseudomonas spp.* - 27,6%, *Klebsiella spp.* – 10,2%, *E. coli* - 7,7%, *Candida spp.* – 12,2%, *MRSA* – 9,0%, *Enterococcus spp.* – 5,8% [135]. В данном ОРИТ так же, как и в отделении «А» основными возбудителями являются грамотрицательные возбудители. Превалирование в структуре грамположительных микроорганизмов среди возбудителей ГИ является уникальной особенностью отделения «В» и связано с высоким уровнем соблюдения медицинским персоналом мер ИК.

Уровень потребления АБП в ОРИТ в совокупности с соблюдением мероприятий инфекционного контроля, направленных на предотвращение cross – контаминации приводит к изменению уровня антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальной инфекции (табл. 31, 32).

На начальном этапе исследования разницы в суммарном индексе резистентности штаммов синегнойной палочки в двух ОРИТ не было. Данный показатель в ОРИТ «А» составил 3,1, в ОРИТ «В» - 3,7. В сравнении с отделением «А» результатом политики, направленной на ограничение потребления антибактериальных препаратов, в том числе и с профилактической целью, явилось снижение уровня антибиотикорезистентности синегнойной палочки в отделении «В» к имипенему, меропенему. Анализируя изменение резистентности данного микроорганизма в отделении «А» в динамике лет отмечается достоверное снижение чувствительности к имипенему, меропенему, ципрофлоксацину, цефепиму ($p < 0,05$). В ОРИТ «В» отмечена тенденция к увеличению антибиотикочувствительности *P.aeruginosa*.

Суммарный индекс резистентности *P.aeruginosa* различен. В ОРИТ «А» данный показатель повысился с 3,1 до 4,1, в отделении «В», напротив, снизился с 3,7 до 1,5. В ОРИТ «В» снижение данного показателя

свидетельствует о восстановлении антибиотикочувствительности штаммов *P.aeruginosa* к применяемым в данном отделении антибиотикам.

Таблица 31

Изменение антибиотикорезистентности штаммов *P.aeruginosa*

Антибиотик	Доля резистентных штаммов			
	ОРИТ «А»		ОРИТ «В»	
	2004год, n=35 (%), 95%ДИ	2009-11года, n=326 (%), 95%ДИ	2004год, n=15 (%), 95%ДИ	2009-11 года, n=6 (%), 95%ДИ
Амикацин	20(57,1%) 39,5 - 73,2	180(55,2%) 49,6 - 60,7	8 (53,3%) 27,4 – 77,7	2 (33,3%) 6,0 - 75,9
Имипенем	13(37,1%) 22,0 – 55,1	227 (69,2%)* 64,3 – 74,5	4 (26,7%) 8,9 - 55,2	0,0 (0,0%)* 0,0 - 48,3
Меропенем	17(48,6%) 31,7 - 65,7	227 (69,2%)* 64,3 – 74,5	3 (20,0%) 5,3 - 48,6	0,0 (0,0%)* 0,0 - 48,3
Цефтазидим	18(51,4%) 34,3 - 68,3	207 (63,5%) 58,0 - 69,0	8 (53,3%) 27,4 – 77,7	2 (33,3%) 6,0 - 75,9
Ципрофлоксацин	23(65,7%) 47,3 - 80,3	271 (83,1%) 78,5 - 86,9	10 (66,0%) 38,7 - 87,0	3 (50,0%) 13,9 - 86,1
Цефепим	15(42,9%) 26,8 - 60,5	218 (66,9%) 61,4 – 71,9	7 (46,7%) 22,3 - 72,6	2 (33,3%) 6,0 - 75,9
Суммарный индекс резистентности	3,1	4,1	3,7	1,5

* p< 0,05

Для сравнения уровня резистентности *P.aeruginosa* в обоих ОРИТ с общероссийскими показателями мы проанализировали и сопоставили полученные нами данные с результатами исследования РЕВАНш, проведённым в России в 2006 – 2008 годах. Анализируя полученные данные по резистентности штаммов *P.aeruginosa* в ОРИТ «А» отмечается идентичный уровень резистентности возбудителя к *амикацину* 55,2% vs 58,0% (243/419), *имипенему/циластатину* 69,2% vs 52,5% (413/787), *меропенему* 69,2 vs 38,8 (305/787), к *цефтазидиму* 63,5% vs 53,2% (418/787), *ципрофлоксацину* 83,1 vs 71,6% (332/464).

В ОРИТ «В», в сравнении с данными исследования РЕВАНш, более низкий уровень антибиотикорезистентности штамма синегнойной палочки к *имипенему/циластатину* ($p < 0,05$). Уровень антибиотикочувствительности *P.aeruginosa* к другим АБП в ОРИТ «В» в сравнении с исследованием РЕВАНш был идентичен.

Вторым ведущим возбудителем ГИ в обоих ОРИТ является *K. pneumoniae*. Уровень резистентности данного штамма в 2004 году в обоих ОРИТ не различался (табл.32). Однако на фоне мероприятий по ограничению применения антибактериальных препаратов уровень резистентности данного микроорганизма в отделении «В» к *амикацину* ниже, чем в ОРИТ «А» (табл. 32). Суммарный индекс антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* в отделении «А» остался на прежнем уровне (2,4 в 2004 году и 2,6 в 2009-2011 гг), в отделении «В» произошло его снижение с 3,2 до 1,6 (табл.32).

Анализируя динамику резистентности в каждом конкретном отделении в ОРИТ «А» отмечается достоверное уменьшение чувствительности *K. pneumoniae* к *левофлоксацину* и восстановление к *цефепиму*. В ОРИТ «В» намечается тенденция к снижению резистентности ко всем антимикробным препаратам.

Изменение антибиотикорезистентности штаммов *K. pneumoniae*

Антибиотик	Доля резистентных штаммов			
	ОРИТ «А»		ОРИТ «В»	
	2004 год, n=25 (%), 95%ДИ	2009-11 гг., n=150 (%), 95%ДИ	2004 год, n=4 (%), 95%ДИ	2009-11 гг., n=5 (%), 95%ДИ
Амикацин	15(60,0%) 38,9 - 78,2	106 (70,7%)* 62,6 - 77,7	2(50,0%) 9,2 – 91,1	1(20,0%)* 10,5 – 70,1
Цефтазидим	12(48,0%) 28,3 - 68,2	80 (53,3%) 45,0 - 61,5	3(75,0%) 22,4 – 98,7	1(20,0%) 10,5 – 70,1
Ципрофлоксацин	14(56,0%) 35,3 - 75,0	91 (60,7%) 52,3 - 68,4	2(50,0%) 9,2 – 91,1	2(40,0%) 7,3 – 83,0
Левифлоксацин	6(24,0%) 10,2 - 45,5	85 (56,7%) 48,3 - 64,7	3(75,0%) 22,4 – 98,7	3(60,0%) 17,1 – 92,7
Цефепим	12(48,0%) 28,3 - 68,2	28 (18,7%) 13,0 - 26,0	3(75,0%) 22,4 – 98,7	1(20,0%) 10,5 – 70,1
Суммарный индекс резистентности	2,4	2,6	3,2	1,6

* p< 0,05

K. pneumoniae в обоих отделениях занимает лидирующие позиции среди возбудителей госпитальных инфекций. Для оценки изменения уровня резистентности штаммов *K. pneumoniae* после проведения мер ИК проведено сравнение данного возбудителя с результатами исследования РЕВАНш (табл. 33). Несмотря на проводимые меры ИК и проведение политики, направленной на ограничение потребления АБП в отделении «А» в сравнении с общероссийскими данными, по-прежнему высок уровень резистентности к амикацину (p<0,05).

Сравнительный анализ уровня антибиотикорезистентности штаммов *K. pneumoniae* в ОРИТ с исследованием РЕВАНш

Антибиотик	ОРИТ «А», 2009 - 2011 гг., n=150, 95%ДИ	Исследование РЕВАНш, n=255 95%ДИ	ОРИТ «В», 2009 - 2011гг., n=5 95%ДИ
Амикацин	106 (70,7%)* 62,6 - 77,7	117 (46,0%) 96,8 – 140,2	1(20,0%) 10,5 – 70,1
Цефтазидим	80 (53,3%)* 45,0 - 61,5	219 (86,0%) 190,9 – 250,0	1(20,0%)* 10,5 – 70,1
Ципрофлоксацин	91 (60,7%)* 52,3 - 68,4	184 (72,0%) 158,4 – 212,6	2(40,0%) 7,3 – 83,0
Левифлоксацин	85 (56,7%) 48,3 - 64,7	166 (65,0%) 141,7 – 193,3	3(60,0%) 17,1 – 92,7
Цефепим	28 (18,7%)* 13,0 - 26,0	204 (80,0%) 176,9 – 234,0	1(20,0%)* 10,5 – 70,1

* $p < 0,05$ – статистически достоверный уровень в сравнении с исследованием РЕВАНш

Сравнивая уровень резистентности *K. pneumoniae* в ОРИТ «А» и исследовании РЕВАНш, отмечается достоверно более высокий уровень чувствительности к *цефтазидиму*, *ципрофлоксацину*, *цефепиму* и ниже к *амикацину*. В ОРИТ «В» уровень антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* значительно ниже к *цефепиму* и *цефтазидиму*.

Штаммы золотистого стафилококка играют немаловажную роль среди возбудителей госпитальной инфекции в обоих ОРИТ. В ОРИТ «А» происходит нарастание распространённости данного возбудителя среди этиологических

агентов и СМП, а в ОРИТ «В», начиная с 2009 года, стал основным возбудителем нозокомиальных инфекций. В отделении «А» отмечается циркуляция двух видов штаммов: метициллинчувствительного и метициллинустойчивого. Напротив, в ОРИТ «В» данный микроб в 100% является оксациллинчувствительным. Преобладание в отделении «В» оксациллинчувствительных штаммов золотистого стафилококка позволяет проводить адекватную эмпирическую терапию, снизить расходы стационара на АБП класса гликопептидов и оксазолидинона.

Резюме

С целью оценки эффективности проводимых мер инфекционного контроля, направленных на ограничение распространённости госпитальной инфекции и анализа потребления антибиотиков и их влияния на уровень антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций, проведено сравнительное исследование в двух ОРИТ.

Эффективность различной продолжительности периоперационной антибиотикопрофилактики мы оценивали путём изучения частоты послеоперационного менингита и ВАП. Несмотря даже на более длительный курс (ПАБП), частота менингита в ОРИТ «А» превышала показатели отделения «В» и составляла 0,95% (81/8439, 95%ДИ 0,007 – 0,012), в ОРИТ «В» - 0,34% (13/3773, 95%ДИ 0,0019 – 0,006) от количества проведённых оперативных вмешательств ($p < 0,05$; 95% ДИ 1,5 - 5,4). Также продлённая ПАБП не снижает распространённость ВАП. Роль комплаентности медицинского персонала по обработке рук мы оценивали путём анализа распространённости вентилятор – ассоциированной пневмонии. Приверженность медицинских сотрудников к мероприятиям по обработке рук существенно различалась. В отделении «А» она составляла 10% (5/50) (95%ДИ

0,48 – 0,18), в отделении «В» - 60% (30/50) (95%ДИ 0,45 – 0,77), ($p < 0,05$, 95%ДИ 0,05 – 0,43).

В ОРИТ «А» - отделение с продлённым курсом ПАБП и низким уровнем комплаентности медицинского персонала по обработке рук суммарная распространённость ВАП составила 9,9 на 1000 дней ИВЛ. В ОРИТ «В», характеризующимся однодневным курсом ПАБП и достоверно более высокой степенью приверженности медицинского персонала к мероприятиям ИК, данный показатель составляет 6,4 на 1000 дней ИВЛ.

На фоне проводимых мероприятий по ограничению перекрёстного инфицирования пациентов ОРИТ и соблюдению политики, направленной на снижение потребления АБП, отмечаются изменения не только в распространённости госпитальных инфекций, но в структуре возбудителей и СМП. Уровень потребления АБ в ОРИТ «А» составляет 535,5 на 1000 к/д, в ОРИТ «В» 47,3, в результате чего в отделении «А» отмечается статистически достоверное преобладание микроорганизмов, обладающих множественной резистентностью к антибактериальным препаратам (*P.aeruginosa*, *S.marcescens*). Напротив, в отделении «В» нарастает доля микроорганизмов с низкой степенью антибиотикорезистентности.

Политика, направленная на ограничение применения антибиотиков, приводит не только к изменению в структуре возбудителей ГИ, но и их уровню антибиотикорезистентности. Суммарный индекс резистентности синегнойной палочки в отделении «А» за исследуемый период времени вырос с 3,1 до 4,1, напротив, в ОРИТ «В» он снизился с 3,7 до 1,5. Идентичная картина касается и суммарного индекса резистентности *K. pneumoniae*.

Таким образом, увеличение длительности периоперационной антибактериальной профилактики более суток не сопровождается снижением частоты развития послеоперационного бактериального менингита и инфекций нижних дыхательных путей. На этапе интенсивной терапии политика,

направленная на ограничение потребления антибиотиков с профилактической целью, повышение комплаентности обработки рук медперсоналом, приводит к уменьшению частоты инфекционных осложнений и распространённости бактерий - возбудителей нозокомиальных инфекций, проявляющих множественную устойчивость к антибактериальным препаратам.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных отделениях реанимации и интенсивной терапии госпитальные инфекции вносят не маловажный вклад в госпитальную смертность. Согласно недавно проведённому Российскому исследованию РИОРИТа доля пациентов в ОРИТ с инфекциями составляет 34,1% (от 0 до 83,3%), из которых у 20,2% развился септический шок; частота ГИ в ОРИТ 46,6%. Средний уровень летальности составил 12,7% (1 – 32%), в то время как у пациентов с инфекцией он был значительно выше – 30,4% (ОШ 2,4) [21].

Возбудителями госпитальной инфекции в ОРИТ, хирургических отделениях в большей степени являются грамотрицательные микроорганизмы. Согласно исследованию РЕВАНш на долю грамположительных возбудителей приходится всего лишь 24,5%. Основными возбудителями являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (34,5%), штаммы *P.aeruginosa* (27,3%), *S.aureus* (18,8%) и *Acinetobacter spp.* (10,4%). Оценивая динамику развития антибиотикочувствительности в исследованиях РЕЗОРТ и РЕВАНш, выявляется прогрессивное нарастание уровня резистентности вышеперечисленных штаммов к антибактериальным препаратам. Принимая во внимание уровень антибиотикорезистентности на первый план выходит необходимость изучения и соблюдения мер профилактики внутрибольничного инфицирования пациентов.

В России все больше проводится исследований касающихся изучения возбудителей ГИ, их антибиотикочувствительности, однако истинный уровень ГИ в отделениях реанимации и интенсивной терапии не известен. Так согласно Российским национальным рекомендациям по нозокомиальной пневмонии у взрослых в России в 2006 году было зарегистрировано всего 25 852 случая НП, показатель заболеваемости составил 0,8 на 1000 больных, в то время как в США 2 млн. [13]. Причиной низкого уровня НП является

отсутствие регистрации и СМП. Для оценки распространённости ГИ, основных возбудителей в ОРИТ Северной и некоторых стран Южной Америки, Европы, Азии в США в 70 – е годы XX века была создана система NNIS. В России с данной целью проведено исследование РИОРИТа, которое включило 62 ОРИТ. В данное исследование вошло одно ОРИТ нейрохирургического профиля, соответственно анализ ГИ в данных отделениях не вполне информативен. Соответственно становится явным необходимость исследования распространённости ГИ в нейрохирургических ОРИТ, а так же учитывая высокий уровень антибиотикорезистентности - мер профилактики развития ГИ у пациентов ОРИТ.

С целью изучения данной проблемы было проведено 2-х этапное четырёхмесячное, в течение марта – апреля 2007 года и июнь – июль 2009 гг., проспективное, мультицентровое исследование в шести ведущих нейрохирургических отделениях анестезиологии и реанимации России – исследование НИНОР (**Н**озокомиальные **И**нфекции в **Н**ейрохирургических **О**тделениях **Р**еанимации). В исследование включены нейрохирургические и нейротравматологические центры, расположенные от Санкт Петербурга до Сургута.

В исследование включен 81 пациент с развившимися госпитальными инфекциями. Тяжесть пациентов при поступлении оценивалась по APACHE II, органной недостаточности при развитии инфекционных осложнений по SOFA, уровень сознания по шкале ком Glasgow. Всем больным проводились стандартные клинические, бактериологические исследования.

Диагностика госпитальных инфекций проводилась на основании единого протокола для всех ОРИТ включённых в исследование. Критериями госпитальных инфекций являлись критерии CDC 1988 год с дополнениями, а так же критерии АССР (1992 год) [125]. В проведённом исследовании проводился мониторинг резистентности микрофлоры. Включение штаммов в

группу резистентных к тому или иному антибиотику основывался на данных микробиологической лаборатории.

Лидирующие позиции среди госпитализации в отделения реанимации занимают пациенты с ОНМК - 39,5%, с тяжёлой ЧМТ – 38,2%, опухолевыми поражениями нервной системы 11,1%.

Госпитальная инфекция развивалась на 7 (5,5;10,5) сутки от момента госпитализации в ОРИТ и/или проведения оперативного вмешательства. Таким образом, чем дольше пациент находится в ОРИТ, тем выше риски присоединения госпитальной инфекции, соответственно при стабилизации состояния, отсутствии тяжёлых нарушений витальных функций требующих протезирования, пациенты должны быть переведены из ОРИТ в профильное отделение.

Особенность ОРИТ нейрохирургического профиля – высокий процент больных с нарушенным сознанием, требующих проведения пролонгированной респираторной поддержки, что существенно повышает риск возникновения инфекционных осложнений со стороны нижних дыхательных путей. В исследовании, лидирующие позиции, среди госпитальных инфекций занимали инфекции нижних дыхательных путей, представленные вентилятор – ассоциированным трахнобронхитом – 43,0%, на долю ВАП приходилось 28,0%, частота иМВП 8,6%, КАИК 9,7%, иЦНС 8,6%. Данные, полученные в исследовании НИНОР, не противоречат Российскому исследованию РИОРИТА, в котором иНДП занимали 44,9%, иМВП 11,9%, ни мировому исследованию EPIC II, в котором иНДП – 63,5%, иМВП 14,0 [21, 147].

Сравнивая распространённость ВАП, КАИК, иМВП в исследовании НИНОР и системе NNIS выявлено, что распространённость ВАП составила 18,92 на 1000 дней ИВЛ. По данным системы NNIS среди нейрохирургических ОРИТ за период с 1992 по 2004 года распространённость ВАП по критериям CDC составила 11,2 на 1000 дней ИВЛ. Показатель распространённости

инфекции нижних дыхательных путей, связанной с проведением искусственной респираторной поддержки составляет 49,5\1000 дней ИВЛ. Распространённость КАИК составила 4,71 на 1000 дней стояния центрального венозного катетера. По данным системы NNIS 4,6 на 1000 дней стояния ЦВК; иМВП составила 3,52 на 1000 дней стояния МК в системе NNIS 6,7 соответственно [182]. Наиболее явной причиной столь низкого уровня иМВП и КАИК, мы считаем, является гиподиагностика инфекционного процесса и отсутствие круглосуточной микробиологической диагностики. Одним из специфических видов ГИ для нейрохирургических пациентов является развитие послеоперационного бактериального менингита. В системе NNIS данные об инфекционных осложнениях со стороны центральной нервной системы отсутствуют. Инфекции ЦНС в исследовании составляют 8,6% (8 случаев) от всех госпитальных инфекций. Согласно литературным данным частота НМ варьирует в достаточно широких пределах, составляя 5 - 20%, по другим данным от 0,8 до 17% [191,204].

При анализе основной патологии, которая служит поводом для госпитализации в ОРИТ, среди больных с ЧМТ и геморрагическим инсультом основная роль среди ГИ принадлежит инфекциям нижних дыхательных путей, а так же внутрибольничной пневмонии. Причиной высокого уровня инфекций органов дыхания служит синдром внутричерепной гипертензии, влияющий на уровень сознания, очаговую неврологическую симптоматику. [20,40,119,198,219,221,262,].

Ведущими факторами риска развития госпитальной инфекции являются мужской пол ОШ 3,48 (1,65 – 7,31) $p < 0,05$, исходная тяжесть состояния по АРАСНЕ II более 14 баллов ОШ 13,30 (4,38 – 40,35) $p < 0,05$, а так же низкий уровень сознания 11 баллов и менее по GCS ОШ 128,39 (7,66 - 2152,22) $p < 0,05$, время нахождения в ОРИТ более суток 7 суток ОШ 23,14 (9,21– 58,16) $p < 0,05$, тяжёлая ЧМТ ОШ 31,0.

Нам не удалось подтвердить влияние возраста, кровопотери, новообразования и сахарного диабета на развитие ГИ.

В проведённом исследовании проводилось изучение возбудителей госпитальной инфекции с определением антибиотикочувствительности выделенных штаммов. Как и в исследованиях РИОРИТа, РЕВАНШ основными возбудителями ГИ являлись грамотрицательные микроорганизмы. Уровень грамотрицательной флоры в Российских исследованиях выше, чем в исследовании EPIC II. Так в исследовании НИНОР отмечается превалирование грамотрицательной микрофлоры (78,5%), на грамположительную флору приходилось 21,5%. Среди грамотрицательной микрофлоры лидирующие позиции занимали штаммы: *P.aeruginosa* 27,9%, *A.baumannii* 12,9%, семейство *Enterobacteriaceae* 27,8%, *MRSA* – 12,9%. В качестве возбудителей ГИ в исследовании РИОРИТа среди грамотрицательных бактерий лидирующие позиции занимали представители семейства *Enterobacteriaceae* - 52,7%, *P.aeruginosa* - 29,9% и *Acinetobacter spp.* - 15,7%. В EPIC - II соотношение грамотрицательные\грамположительные бактерии в целом составляло - 69,9% и 47,0%. Доля *Acinetobacter spp.* составила – 8,9%, из грамположительных бактерий на *MRSA* приходилось 10,3%, семейство *Enterobacteriaceae* 33,0%. Вероятно, причиной низкого уровня грамположительной флоры в ОРИТ России является вид инфекции, которая вызывается данными микроорганизмами. Так наиболее часто грамположительные возбудители вызывают КАИК (что подтверждено во всех исследованиях, в том числе и НИНОР), а отсутствие круглосуточной микробиологической диагностики в стационарах нашей страны не позволяет адекватно проводить бактериологическое подтверждение данного вида ГИ.

Наиболее высоким уровнем антибиотикорезистентности обладают штаммы *P.aeruginosa*. Антибактериальные препараты из класса карбапенемов демонстрируют наилучшую активность, однако, уровень резистентности к имипенем/циластатину составляет 34,6% и меропенему – 38,4%, что

сопоставимо с исследованием РЕЗОРТ – 39,0 и 41,0% соответственно. Таким образом, учитывая высокий уровень резистентности, препаратами выбора ГИ вызванной штаммом *P.aeruginosa* являются карбапенемы. Отрадно отметить отсутствие резистентности штаммов *A.baumannii*, *K. pneumoniae* к антисинегнойным карбапенемам, а так же отсутствие резистентности штаммов грамположительной микрофлоры к ванкомицину.

За весь период исследования общая летальность составила 21,0%. В нашем исследовании атрибутивной летальности от госпитальной инфекции не было. Длительность нахождения пациентов в ОРИТ нейрохирургического профиля составила 18,5 (13,75;26,5) суток, длительность госпитализации в стационар 23 (15,5; 41) дня. Время пребывания в ОРИТ пациентов без госпитальной инфекции ниже и составляет 3 (2,1;6,0) ($p<0,05$), в стационаре 14,5 (14;15,75) суток. Таким образом, наличие ГИ приводит к увеличению сроков пребывания в стационаре и ОРИТ, но не приводит к увеличению летальности.

В исследовании НИНОР высокий уровень резистентности синегнойной палочки, как основного возбудителя ГИ, затрудняет проведение антибиотикотерапии, поэтому профилактическим мероприятиям, направленным на предупреждение инфицирования пациентов в ОРИТ отводится решающее значение в предупреждении ИСМП. В проведенном исследовании НИНОР применить единый протокол по профилактике госпитальной инфекции в ОРИТ не возможно в виду разнородности нейрохирургических больных, разного финансирования стационаров, различного уровня подготовки медицинского персонала. Однако, в 2-х ОРИТ данное исследование стало возможным. Данные отделения характеризовались наличием идентичных категорий больных, одинаковым уровнем выполнения неотложных нейрохирургических вмешательств, а так же проведением единого протокола профилактики развития ВАП, но отличались подходами к длительности антибиотикопрофилактики и различной комплаентностью медицинского персонала по соблюдению правил обработки рук.

С целью оценки эффективности проводимых мер инфекционного контроля, направленных на ограничение распространённости госпитальной инфекции, более глубокого и детального анализа потребления антибиотиков и их влияния на уровень антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций, проведено сравнительное исследование. В ОРИТ «А» имеется «свободная палата», благодаря которой в течение недели производится санитарно – гигиеническая обработка всего отделения, длительность периоперационной антибиотикопрофилактики составляет 3 – 5 суток, отмечается низкий уровень комплаентности медицинского персонала (10%) к соблюдению мер ИК. В ОРИТ «В» имеется диаметрально противоположная ситуация. Длительность периоперационной профилактики составляет 1 сутки, уровень комплаентности медицинского персонала к соблюдению мер ИК составляет 60%. В результате исследования получена статистически значимая разница в отделениях к исполнению мер инфекционного контроля направленного на предупреждение cross – контаминации.

Эффективность различной продолжительности периоперационной антибиотикопрофилактики мы оценивали путём изучения частоты послеоперационного менингита и ВАП. Несмотря даже на более длительный курс (ПАБП), частота менингита в ОРИТ «А» превышает показатели отделения «В» и составила 0,95% (81/8439, 95%ДИ 0,0076 – 0,0119), в ОРИТ «В» 0,34% (13/3773, 95%ДИ 0,002 – 0,006) от количества проведённых оперативных вмешательств ($p < 0,05$; 95% ДИ 1,5-5,4). Таким образом, длительность ПАБП в течение 1 суток достаточна для профилактики развития послеоперационного бактериального менингита. Также продлённая ПАБП не приводит к снижению распространённости ВАП. Суммарная распространённость ВАП в отделении «В» ниже и составляет 6,4, а в ОРИТ «А» 9,9 на 1000 дней ИВЛ.

В обоих отделениях проводится политика, направленная на ограничение применения антибактериальных препаратов (АБП), целью которой является сдерживание антибиотикорезистентности. Суммарное потребление АБП в отделении «В» ниже и составляет 47,3, а в ОРИТ «А» 535,5 на 1000 койко/дней.

Высокий уровень суммарного потребления антибактериальных препаратов в отделении «А» в совокупности с низким уровнем комплаентности медицинского персонала по обработке рук приводит к изменению этиологических возбудителей госпитальной инфекции с увеличением в общей структуре микроорганизмов, обладающих множественной резистентностью. В 2004 году в обоих отделениях ведущими возбудителями ГИ были грамотрицательные микробы, среди них доминировала синегнойная палочка. В период 2009 – 2011 годов отмечается перераспределение в этиологической структуре возбудителей ГИ. В ОРИТ «В» увеличилась распространённость метициллин чувствительного золотистого стафилококка, и снизился уровень *P.aeruginosa* с 46,9% до 12,2% ($p < 0,05$). В ОРИТ «А» доля *S.marcescens* и синегнойной палочки достоверно выше, чем в отделении «В».

Уровень потребления АБП в ОРИТ в совокупности с соблюдением мероприятий инфекционного контроля, направленных на предотвращение cross – контаминации приводит к изменению уровня антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальной инфекции.

На начальном этапе исследования разницы в суммарном индексе резистентности синегнойной палочки в двух ОРИТ не было (в ОРИТ «А» 3,1 vs в ОРИТ «В» 3,7). На фоне политики, направленной на ограничение потребления антибактериальных препаратов, в том числе и с профилактической целью, произошло снижение данного показателя в ОРИТ «В» до 1,5, в отделении «А», напротив, отмечается увеличение суммарного индекса резистентности *P.aeruginosa* до 4,1.

В начале исследования в ОРИТ «А» суммарный индекс антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* составлял 2,4, в ОРИТ «В» - 3,2. После введения мер ИК в обоих ОРИТ данный показатель претерпел изменения. В отделении «А» отмечается увеличение индекса до 2,6, в ОРИТ «В» снижение до 1,6.

Проведённое исследование позволило получить данные о распространённости госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля в стационарах России, определить основные факторы риска развития нозокомиальных инфекций. Определить занимаемое место по уровню ГИ среди ОРИТ других стран мира. Получить данные, касающиеся возбудителей госпитальных инфекций и их уровня антибиотикорезистентности. Определить значение соблюдения мер инфекционного контроля в стационаре, а так же позволило установить длительность применения периоперационной антибиотикопрофилактики у нейрохирургических больных.

ВЫВОДЫ

1. Доминирующей клинической формой нозокомиальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля являются инфекции нижних дыхательных путей, связанные с проведением искусственной респираторной поддержки – показатель распространённости составляет 49,5\1000 дней ИВЛ. Развитие госпитальной инфекции у нейрохирургических пациентов приводит к увеличению длительности пребывания в ОРИТ и стационаре, но не сопровождается повышением атрибутивной летальности.

2. Этиология нозокомиальных инфекций определяется её локализацией. Грамотрицательные бактерии *P. aeruginosa*, *A.baumannii*, *K. pneumoniae* являются основными возбудителями инфекций нижних дыхательных и мочевыводящих путей. Данные микроорганизмы обладают высоким уровнем устойчивости антибактериальным препаратам: суммарный индекс резистентности у *P.aeruginosa* – 5,08 и *K. pneumoniae* – 3,82, *A.baumannii* – 3,67. Преобладающим возбудителем катетер - ассоциированных инфекций кровотока и послеоперационного менингита является золотистый стафилококк. Среди них на долю метициллин - резистентных штаммов приходится 77,8 %.

3. В популяции нейрохирургических больных нозокомиальные инфекции чаще развиваются у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой. Ведущими факторами риска их развития для всех нозологий являются мужской пол, исходная тяжесть общего состояния по АРАСНЕ II более 14 баллов, уровень сознания 11 баллов и менее по шкале Глазго, а также время нахождения в ОРИТ превышающее 7 суток.

4. На этапе интенсивной терапии политика, направленная на ограничение потребления антибиотиков с профилактической целью, повышение комплаентности обработки рук медперсоналом, приводит к

уменьшению частоты инфекционных осложнений и распространённости бактерий - возбудителей нозокомиальных инфекций проявляющих множественную устойчивость к антибактериальным препаратам.

5. Увеличение длительности периоперационной антибактериальной профилактики более суток, не сопровождается снижением частоты развития послеоперационного бактериального менингита и инфекций нижних дыхательных путей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- В отделениях реанимации и интенсивной терапии нейрохирургического профиля необходимо проведения контроля над распространённостью госпитальных инфекций с использованием стандартизованных критериев диагноза и показателей частоты развития в расчёте на 1000 дней ИВЛ, катетеризации центральных вен и мочевого пузыря.

- Особое внимание должно быть уделено пациентам группы наибольшего риска: лицам мужского пола, при исходной тяжести общего состояния по АРАСНЕ II более 14 баллов или уровне сознания по шкале Глазго менее 11 баллов, а также при нахождении в ОРИТ более 7 суток.

- В случае необходимости проведения стартовой эмпирической антибиотикотерапии необходимо учитывать, что с высокой долей вероятности основными возбудителями инфекций нижних дыхательных и мочевыводящих путей являются штаммы *P. aeruginosa*, *A.baumannii*, *K. pneumoniae*, возбудителями катетер-ассоциированных инфекций кровотока и послеоперационного менингита – *MRSA* и *MSSA*. Повышение надёжности выбора препарата может быть достигнуто посредством мониторинга уровня устойчивости возбудителей к антибиотикам.

- Для снижения риска нозокомиальных инфекций и распространённости бактерий, обладающих множественной устойчивостью к антимикробным препаратам, следует придерживаться мер направленных на профилактику эндогенного инфицирования нижних дыхательных путей, повышения комплаентности обработки рук и ограничения использования антибиотиков с профилактической целью длительностью более 24 часов после операции.

- С целью контроля над использованием в ОРИТ антибактериальных препаратов необходим анализ их потребления согласно методологии DDD в сопоставлении с уровнем устойчивости к ним возбудителей и распространённостью ГИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багирова Н.С. Диагностика бактериемии /Н.С.Багирова // Consilium-medicum. Инфекции. - 2002. - № 1. - С. 46 – 53.
2. Бережанский Б.В. Катетер – ассоциированные инфекции кровотока / Б.В.Бережанский, А.А.Жевнерев // Клин.микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2006. - №2. - С. 130-144.
3. Богданович Т.М. Мупиноцин: уникальный антибиотик для местного применения / Т.М.Богданович, Л.С.Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 1999. - № 1. - С. 57 – 65.
4. Внутривентрикулярная гипертензия и вторичный абдоминальный компартмент - синдром у пациента с краниофарингиомой в послеоперационном периоде / К.А.Попугаев, И.А.Савин, А.С.Горячев [и др.] // Вопр. нейрохирургии. - 2011. - № 1. - С. 66 - 71.
5. Вторичный абдоминальный компартмент синдром при осложненном течении послеоперационного периода у больных с опухолью хиазмально-селлярной локализации / К.А.Попугаев, И.А.Савин, А.С.Горячев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2011. - № 4. - С. 37–42.
6. Европейско – азиатские рекомендации по ведению пациентов с инфекциями, связанными с уретральным катетером, и по профилактике катетер – ассоциированных инфекций: метод.рекомендации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2008. - № 3. - С. 201-215.
7. Ефименко Н.А. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика / Н.А.Ефименко, И.А.Гучев, С.В.Сидоренко. – Смоленск, 2004. – 296 с.

8. Козлов Р.С. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? / Р.С.Козлов, О.У.Стецюк, И.В.Андреева // Интенсивная терапия. - 2007. - N4. - С. 217-226.

9. Крылов В.В. Диагностика, профилактика и лечение госпитальной пневмонии у больных с внутрочерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии / В.В.Крылов, С.В.Царенко, С.С.Петриков // Нейрохирургия. - 2003. - № 4. - С. 45 – 49.

10. Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия: руководство для врачей / В.В.Лебедев, В.В. Крылов. - М.: Медицина, 2000. - 568 с.

11. Методические рекомендации по гигиене и антисептики рук в медицинском учреждении. - Екатеринбург, 2010. - 31 с.

12. Микробиологическая диагностика госпитальных инфекций: стандартные операционные процедуры. - Екатеринбург, 2007. - Вып.2. – 20 с.

13. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. А.Г.Чучалина, Б.Р.Гельфанда. - Москва, 2009. - 90 с.

14. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования применяемых в клинико–диагностических лабораториях лечебно – профилактических учреждений: приказ М-ва здравоохранения СССР № 535 от 22.04.1985 г. - Москва, 1985. – 126 с.

15. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: метод.указания. - М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.

16. Проведение генеральной уборки в ЛПУ: инструкция Управления Здравоохранения №342 от 03.08.99г. – Екатеринбург. – 1999. – 3 с.

17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2003. - 312 с.

18. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России / Г.К.Решедько, Е.Л.Рябкова, О.И.Кречикова [и др.] // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2008. - №2. - С. 163-179.

19. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Л.С.Страчунский, Г.К.Решедько, Е.Л.Рябкова и др. // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2002. - №4. - С. 379 – 390.

20. Роль патологии внутренних органов в патогенезе, течении и исходе инсультов: материалы пленума правления общества невропатологов и психиатров «Нарушения нервной системы и психической деятельности при соматических заболеваниях». – Набережные Челны, 1979. – С. 198 – 201.

21. Руднов В.А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В.А.Руднов, Д.В.Бельский, А.В.Дехнич // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2011. - № 4. - С. 294 – 303,

22. Руководство по инфекционному контролю в стационаре / Под ред. Р.Венцеля. - Смоленск: МАКМАХ, 2003. - 272 с.

23. Санитарно – эпидемиологические требования к организациям осуществляющим медицинскую деятельность: постановление глав. гос. санитар. врача № 58 от 18 мая 2010 г. // Главная мед.сестра. - 2011. - № 1. - С. 68 – 117.

24. Сидоренко С.В. Инфекции, связанные с центральным венозным катетером / С.В.Сидоренко // Инфекции и антимикробная терапия. - 2001. - № 2. - С. 47-49.

25. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии / Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов, Г.К. Решедько [и др.] // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. - 1998. - № 4. - С. 497 - 507.

26. Состояние антибиотикорезистентности пневмококков в России: 1999 – 2009 гг. // Болезни и антибиотики. - 2010.- № 1. - С. 57 – 63.

27. Тезисы X Международного конгресса МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. Москва, 21-23 мая 2008 г. //Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2008. - № 2. - Прилож. 1. - 38 с.

28. Урологические инфекции / Под ред. М. Grabe ; пер. с англ. К.А.Ширанов. –М.: Европейская ассоциация урологов, 2011. – 115 с.

29. Яковлев В.П. Клиническое позиционирование антимикробных препаратов группы фторхинолонов / В.П.Яковлев // Consilium Medicum.- 2008. - №1. - С. 5 – 9.

30. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Helsinki, Finland, 16 - 19 May 2009. – Helsinki, 2009. – 452 с.

31. A 5Year Epidemiological Study of Nosocomial Bloodstream Infections in a Neurosurgery Department / P.P.Tsitsopoulos, E.Iosifidis, C.Antachopoulos, [et al.] // Infection Control and Hospital Epidemiology. – 2010. - Vol. 31, №. 4. - P. 414 – 417.

32. A comparison of two antimicrobial - impregnated central venous catheters / R.O.Darouiche, I.I.Raad, S.O.Heard [et al.] // N Engl J Med. – 1999. - Vol. 340. – P. 1 – 8.

33. A double - blind placebo-controlled trial of perioperative prophylactic antibiotics for elective neurosurgery / R.Bullock, J.R.van Dellen, W.Ketelbey [et al.] // *J Neurosurg.* – 1988. - Vol.. 69, № 5. - 687-691.

34. A European perspective on intravascular catheter – related infections: report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI – 005 Study) / E.Bouza, R.San Juan, P.Munoz [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* - 2004. - Vol. 10. – P. 838 – 842.

35. A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients / J.Sanders, A.Pithie, P.Ganly [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2008. - Vol. 62. – P. 809 – 815.

36. A randomized, controlled trial of a new vascular catheter flush solution (minocycline - EDTA) in temporary hemodialysis access / A.J.Bleyer, L.Mason, G.Russell[et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2005. - Vol. 26. – P. 520 – 524.

37. A randomized, controlled trial of the efficacy of a heparin and vancomycin solution in preventing central venous catheter infections in children / W.R.Rackoff, M.Weiman, D.Jakobowski D [et al.] // *J Pediatr.* – 1995. - Vol. 127. – P. 147–151.

38. A vancomycin - heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: a prospective, randomized trial / J.S.Garland, C.P.Alex, K.J.Henrickson [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. - Vol. 116. – P. e198 – 205.

39. Accuracy of clinical presentation for differentiating bacterial from viral meningitis in adults: a multivariate approach / G.Francois, Brivet, S.Ducuing [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2005. - Vol. 31. – P. 1654 – 1660.

40. Addington W.R. Assessing the laryngeal cough reflex and the risk of developing pneumonia after stroke: an interhospital comparison / W.R. Addington, R.E. Stephens, K.A. Gilliland // *Stroke*. – 1999. - Vol. 30. – P. 1203 – 1207.

41. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit / L.B.Palmer, G.C.Smaldone, J.J.Chen [et al.] // *Crit Care Med*. – 2008. – Vol. 36. – P. 2008 – 2013.

42. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / N.Soler, S.Ewig, A.Torres [et al.] // *Eur Respir J*. – 1999. - Vol. – 14. – P. 1015 – 1022.

43. Al - Ansari M.A. Clinical review: Percutaneous dilatational tracheostomy / M.A Al-Ansari, M.H Hijazi // *Critical Care*. – 2005. - Vol. 10. – P. 202.

44. Al - Hwiesh A.K. Successful prevention of tunneled, central catheter infection by antibiotic lock therapy using vancomycin and gentamycin / A.K.Al-Hwiesh, I.S.Abdul-Rahman // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. – 2007. - Vol. 18. - 239–247.

45. Allon M. Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution / M.Allon // *Clin Infect Dis*. – 2003. - Vol. 36. P. 1539–1544.

46. An audit of timing of tracheostomy formation in neurosurgical patients: how long should we wait? / P.Bearfield, B.Agarwal, S.Ward [et al.] // *Critical Care*. – 2010. - Vol. 14. - Suppl 1. – P. 223

47. Antibacterial Prophylaxis For Some, But Not All, Neurosurgical Procedures // *Drug Ther Perspect*. – 1999. - Vol. 14, № 5. – P. 8 - 9.

48.Djindjian M. Prevention of wound infections in neurosurgery / M.Djindjian // *Neurochirurgie*. – 1993. - Vol. 39, № 6. - 369-373

49. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study / S.Nseir, R. Favory, E. Jozefowicz [et al.] // *Critical Care*. – 2008. - Vol. 12. – P. R62.

50. CSF lactate and CT findings in middle cerebral artery infarction. A comparative study / O.Busse, O.Hoffmann // *Stroke*. – 1983. - Vol. 14. – P. 960-963.

51. Assessment of diagnostic methods for the catheter-related bloodstream infections in intensive care units. /A.Hatipoğlu, K.Ipekkan, B.Oral [et al.] // *Mikrobiyol Bul.* – 2011. - Vol. 45, № 1. – P. 75-85.

52. Association between Asymptomatic Urinary Tract Infection and Postoperative Spine Infection in Elderly Women : A Retrospective Analysis Study / Seung-Eun Lee, Kyoung-Tae Kim, Yong-Sook Park [et al.] // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2010. - Vol. 47, № 4. – 265 – 270

53. Attributable Cost and Length of Stay for Patients With Central Venous Catheter–Associated Bloodstream Infection in Mexico City Intensive Care Units: A Prospective, Matched Analysis *Infect Control Hosp Epidemiol* / F.Higuera, M.Sigfrido Rangel-Frausto, V. D. Rosenthal [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol* . – 2007. - Vol. 28. – P. 31-35

54. Bacterial colonization and infections of the lower respiratory tract in an interdisciplinary ICU / M.Sartzi, M.Agrafiotis, P.Peppas [et al.] // *Critical Care*. – 2010. - Vol. 4. – Suppl. 1. – P. 77

55. Bacterial contamination of surgeons gloves during shunt insertion: a pilot study / P.Sorensen, T.Ejlertsen, D.Aaen [et al.] // *Br J Neurosurg.* – 2008. – Vol. - 22. P. 675-677.

56. Baer ET. Post-dural puncture bacterial meningitis / E.T.Baer // *Anesthesiology*. – 2006. - Vol. 105. - 381- 393.

57. Barker F.G . Efficacy of prophylactic antibiotic therapy in spinal surgery: a meta-analysis / F.G. Barker // *Neurosurgery*. – 2002. - Vol. 51, № 2. – P. 391-400.

58. Barker F.G. Efficacy of prophylactic antibiotics for craniotomy: a meta-analysis / F.G. Barker // *Neurosurgery*. - 1995. - Vol. 36, № 5. – P. 1057-1058.

59. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials / A.G.Randolph, D.J.Cook, C.A.Gonzales [et al.] // *Chest*. – 1998. - Vol. 113. – P. 165–171.

60. Betjes M.G. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution / M.G.Betjes, M.van Agteren // *Nephrol Dial Transplant*. – 2004. - Vol. 19. – P. 1546–1551.

61. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter / K.M.Delnay, W.H.Stonehill, H.Goldman [et al.] // *J. Urol*. – 1999. - Vol. 161. - P. 1106 – 1109.

62. Blot F. Diagnosis of catheter – related infections / F.Blot // *Catheter – Related Infections* /Ed. H.Seifert, B.Jansen, B.M.Farr. - Ney York: Marcel Dekker, 2004. – P. 37 – 72.

63. Boyce J.M, Guidelines for hand hygiene in health.-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force / J.MBoyce, D.Pittet // *Infect Control Hosp Epidemiol*. -200. - Vol.23. – Suppl. 12. - P. S3 - S40.

64. Boyce J.M. It is time for action: improving hand hygiene in hospitals / J.M.Boyce // *Ann Intern Med*. – 1999. - Vol. 130. – P. 153 - 155.

65. Bratzler D.W. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project / D.W.Bratzler, P.M.Houck // *Clin Infect Dis*. – 2004. - Vol. 38. – P. 1706 – 1715.

66. Brosnahan J . Types of urethral catheters for management of short – term voiding problems in hospitali zed adults []/ J.Brosnahan, A.Jull. - *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD 004013. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974052>

67. Brown E.M. Conservative management of patients with cerebrospinal shunt infections / E.M.Brown, R.J.Edwards, I.K.Pople // Neurosurgery. – 2006. - Vol. 58. – P. 657 - 665.

68. Brown E.M. Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery / E.M.Brown // J Antimicrob Chemother. – 1993. - Vol. 31. – Suppl. 1B. – P. 49 - 63.

69. Busse O. CSF lactate and CT findings in middle cerebral Case report: Greater meningeal inflammation in lumbar than in ventricular region in human bacterial meningitis / W.Naija, J.Matéo, L.Raskine [et al. // Critical Care. – 2004. - Vol. 8. – P. R491 - R494

70. Catheter – associated bacteriuria and the role of biomaterial in prevention / J.W.Warren, A.Bakke, F.Desgranchamps [et al.] // Nosocomial and health care associated in urology. – Plymout: Health Publications Ltd., 2001. - P. 153 – 176.

71. Catheter-associated urinary tract infection. / S.Danchaivijitr, C.Dhiraputra, R.Cherdungsi [et al. // J Med Assoc Thai. – 2005. - Vol. 88. - Suppl. 10. - P. 26 - 30.

72. Cefazolin Prophylaxis in Neurosurgery Monitored by Capillary Electrophoresis / A.Klekner, A.Gaspar, S.Kardos [et al.] // Journal of Neurosurgical Anesthesiology. - 2003 . - Vol. 15, №. 3 . – P. 249 – 254

73. Cell index — a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage) - related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? /B.Pfausler, R.Beer, K.Engelhardt [et al.] // Acta Neurochir. – 2004. - Vol. 146. – P. 477 - 481.

74. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group / I.Raad, R.Darouiche, J.Dupuis [et al.] // Ann Intern Med. – 1997. - Vol. 127. – P. 267 – 274.

75. Cerebral microdialysis for detection of bacterial meningitis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: a cohort study / F.Schlenk, K.Frieler, A.Nagel [et al.] // *Critical Care*. – 2009. - Vol. 13. – P. R2.

76. Cerebrospinal fluid and arterial lactate, pyruvate and acid - base balance in patients with intracranial hemorrhages / M.Fujishima, T.Sugi, J.Choki [et al.] // *Stroke*. – 1975. - Vol. 6. – P. 707 - 714.

77. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis / N.T Huy, N.T.H Thao, D.T.N Diep [et al.] // *Critical Care*. – 2010. - Vol. 14. – P. R240.

78. Cerebrospinal fluid lactate in patients with diabetes mellitus and hypoglycaemic coma / H.Yao, S.Sadoshima, Y.Nishimura [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1989. - Vol. 52. – P. 372 - 375.

79. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11 - year period / A.Conen, L.N.Walti, A.Merlo A. [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2008. - Vol. 47. - 73-82.

80. Chastre J. Ventilator-associated pneumonia / J.Chastre, J.Y.Fagon // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. - Vol. 165. – P. 867–903.

81. Chlorhexidine and silver-sulfadiazine coated central venous catheters in haematological patients – a double-blind, randomised, prospective, controlled trial / T.Ostendorf, A.Meinhold, C.Harter [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2005. - Vol. 13. – P. 993 – 1000

82. Choi D. Traumatic cerebrospinal fluid leakage: risk factors and the use of prophylactic antibiotics / D.Choi, R.Spann // *Br J Neurosurg*. – 1996. - Vol. 10. – P. 571 - 575.

83. Chronic Critical Illness / J. E. Nelson, C.E.Cox, A.A. Hope1 [et al.] // *J Respir Crit Care Med*. – 2010. - Vol 182. – P. 446 – 454.

84. Chronically Critically Ill Patients: Health-Related Quality of Life and Resource Use After a Disease Management Intervention / S.L.Douglas, B.J.Daly, C.G.Kelley [et al.] // *American Journal of Critical Care*. – 2007. - Vol. 16. – P. 447-457.

85. Clinical – epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter – related bloodstream infections in Europe (ESGNI – 006 Study) / P.Munoz, E.Bouza, R.San Juan [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2004. - Vol. 10. – P. 843 – 845.

86. Clinical features and in vitro antimicrobial susceptibilities of community-acquired *Klebsiella pneumoniae* meningitis in Taiwan / Ping-Yu Lee, Wen-Neng Chang, Cheng-Hsien Lu [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2003. - Vol. 51. – P. 957 – 962.

87. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator – associated pneumonia / M.Iregui, S.Ward, G.Sherman [et al.] // *Chest*. – 2002. - Vol. 122. – P. 262 - 268.

88. Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis / S.Muttaiyah, S.Ritchie, A.Upton [et al.] // *J Med Microbiol*. – 2008. - Vol. 57. – P. 207 - 209.

89. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon intravascular catheters in hospitalized patients / N.K.Sheth, T.R.Franson, H.D.Rose [et al.] // *J Clin Microbiol*. - 1983. - Vol. 18. – P. 1061 – 1063.

90. Community acquired recurrent bacterial meningitis in adults / K.S.Adriani, D.van de Beek, M.C.Brouwer [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2007. - Vol. 45. – P. e46 - e51.

91. Community-acquired bacterial meningitis in adults / D.van de Beek, J.de Gans, A.R.Tunkel [et al.] // *N Engl J Med*. – 2006. - Vol. 354, № 1. – P. 44 - 53.

92. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial / J.Chastre, M.Wolff, J.Y.Fagon [et al.] // JAMA. - 2003. - Vol. 290, № 19. - P. 2588 – 2598.

93. Comparison of low-dose gentamicin with minocycline as catheter lock solutions in the prevention of catheter-related bacteremia / U.S.Nori, A.Manoharan, J.Yee [et al.] // Am J Kidney Di. – 2006. - Vol. 48. – P. 596 – 605.

94. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure / A.T.Blei, S.Olafsson, S.Webster [et al.] // Lancet. – 1993. - Vol. 341. – P. 157 - 158.

95. Cook D.J. Risk factors for ICU-acquired pneumonia / D.J.Cook, M.H.Kollef // JAMA, 1998. - Vol. 279, № 20. – P. 1605 – 1606.

96. Craven D.E. Preventing ventilator - associated pneumonia in adults: sowing seeds of change / D.E.Craven // Chest. – 2006. - Vol. 130. – P. 251 – 260.

97. Crnich C. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device – related bloodstream infection. II. Long – term devices / C.Crnich, D.Maki // Clin Infect Dis. – 2002. - Vol. 34. – P. 1362 – 1368.

98. CSF markers for diagnosis of bacterial meningitis in neurosurgical postoperative patients / W.M.Tavares, A.G.Machado, H.Matushita [et al.] // Arq Neuropsiquiatr. – 2006. - Vol. 64, № 3 - A. – P. 592 – 595.

99. Cunha B.A. Distinguishing bacterial from viral meningitis: the critical Curtis G.D. Cerebrospinal fluid lactate and the diagnosis of meningitis / G.D.Curtis, M.P.Slack, D.S.Tompkins // J Infect. – 1981 . - Vol. 3. – P. 159 - 165.

100. De Gaudio A. Device - related infections in critically ill patients. Part 1: prevention of catheter-related bloodstream infections /A. De Gaudio, J. A. Di Filippo // J Chemother. – 2003. - Vol. 5. – P. 419 – 427.

101. Didier Pittet. Improving Adherence to hand hygiene practice : A multidisciplinary approach. CDC special Issue 2001. // Emerg Infect Dis. – 2001. – Vol. 7, №2. – P. 234 - 240.

102. Doherty P.F. Gunshot wounds to the head: the role of antibiotics / P.F.Doherty, R.P.Rabinowitz // Infect Med. – 2004. - Vol. 21, № 6. – P. 297 - 300.

103. Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting /J.L.Rodriguez, S.M.Steinberg, F.A.Luchetti [et al.] // Surgery. – 1990. - Vol. 108, № 4. – P. 655 - 659.

104. Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: a randomized, controlled trial / M.E.Rupp, S.J.Lisco, P.A.Lipsett [et al.] // Ann Intern Med. – 2005. - Vol. 143. – P. 570 – 580.

105. Effect of ventilator - associated tracheobronchitis on outcome in patients without chronic respiratory failure: a case – control study / S. Nseir, C.Di Pompeo, S. Soubrier [et al] // Critical Care. – 2005. - Vol. 9. – P. R 238 - R245.

106. Effectiveness of a hospital - wide programme to improve compliance with hand hygiene / D.Pittet, S.Hiigonnet, S.Hiirbarth [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. – 356. – P. 1307 - 1312.

107. Efficacy of a vancomycin solution to prevent bacteremia associated with an indwelling central venous catheter in neutropenic and non - neutropenic cancer patients /F.J. Barriga, M.Varas, M.Potin [et al.] // Med Pediatr Oncol. – 1997. - Vol. 28. – P. 196 – 200.

108. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator – associated pneumoniae: influence of disease severity / C.Clec'h, J.F.Timsit, A.De Lassence [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. - Vol.30. – P. 1327 - 1333.

109. Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: meta-analysis / J.M.Langley, J.C.LeBlanc, J.Drake [et al.] // Clin Infect Dis. – 1993. - Vol. 17. – P. 98 - 103.

110. Eljamel M.S. Antibiotic prophylaxis in unrepaired CSF fistulae / M.S.Eljamel // Br J Neurosurg. – 1993. - Vol. 7, №5. – P. 501 - 505.

111. Emergence of antibiotic - resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob / Y.Carmeli, N.Troillet, G. Eliopoulos [et al.] // Agents Chemother. – 1999. - Vol. 43. – P. 1379 - 1382.

112. Epidemiology and outcomes of ventilator - associated pneumonia in large US database / J.Rello, D.A.Ollendorf, C.Oster [et al.] // Chest. – 2002. - Vol. 122. – P. 2115 - 2121.

113. *Escherichia coli*: development of carbapenem resistance during therapy / T.Hong, E. S. Moland, B. Abdalhamid [et al.] // Clin. Infect. – 2005. - Vol.40. – P. e84 - e86.

114. Estimating health care - associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002 / R.M.Klevens, J.R.Edwards, C.L.Richards [et al.] // Public Health Rep. – 2007. - Vol. 122, № 2. – P. 160 - 166.

115. Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis / V.Zarrouk, I.Vassor, F.Bert [et al.] // Clin Infect Dis. – 2007. - Vol. 44. – P. 1555 - 1559.

116. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial / G.K.Wong, W.S.Poon, S.Wai [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2002. - Vol. 73. – P. 759 - 761.

117. Falagas M.E. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with gram-negative meningitis: a systematic review of the available

evidence / M.E.Falagas, I.A.Bliziotis, V.H.Tam // *Int J Antimicrob Agents*. – 2007. - Vol. 29. – P. 9 - 25.

118. Fibrin sheath enhances central venous catheter infection / J.R.Mehall, D.A.Saltzman, R.J.Jackson [et al.] // *Crit Care Med*. – 2002. - Vol.30. – P. 908–912.

119. Fields L.B. Oral care intervention to reduce incidence of ventilator-associated pneumonia in the neurologic intensive care unit / L.B.Fields // *J Neurosci Nurs*. – 2008. - Vol. 40, № 5. – P. 291 - 298.

120. Fitch M.T. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis / M.T.Fitch, D.van de Beek // *Lancet Infect Dis*. – 2007. - Vol. 7, №3. – P.191 - 200.

121. Fluoroquinolone resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for acquisition and impact on outcomes / D.I.Hsu, M.P.Okamoto, R.Murthy [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2005. - Vol. 55. – P. 535 – 541.

122. Forgacs P. Characterization of chemical meningitis after neurological surgery / P.Forgacs, C.A.Geyer, S.P.Freidberg // *Clin Infect Dis*. – 2001. - Vol. 32. – P. 179 - 185.

123. Foster T.J. The *Staphylococcus aureus* superbug. / T.J.Foster // *J Clin Invest*. – 2004. - Vol. 114. – P. 1693 – 1696.

124. Frutos - Vivar F. Outcome of mechanically ventilated patients who require a tracheostomy / F.Frutos-Vivar, A.Esteban // *Crit Care Medicine*. - Vol. 33, № 2. – P. 290 - 298.

125. Garner J.S. CDC definition for nosocomial infection, 1988 / J.S.Garner, V.R.Jarvis // *Am J Inf Control*. – 1988. - Vol. 20, № 5. – P. 128 - 140.

126. Geffers C. Nosocomial infections and multidrug resistance organisms – epidemiological data from KISS / C.Geffers, P.Gastmeier // *Dtsch Arztebl Int*. - 2011. - Vol. 108, №6. – P. 87 – 93.

127. Geraghty J. Antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A randomized controlled trial / J.Geraghty, M.J.Feely // *Neurosurg.* – 1984. - Vol. 60, №4. – P. 724 - 726.

128. Givens C.D. Catheter - associated urinary tract infections in surgical patients: A controlled study on the excess morbidity and costs / C.D.Givens, R.P.Wenzel // *J Urol.* – 1980. - Vol. 124, № 5. – P. 646 - 648.

129. Griffiths J. Systematic review and meta - analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation /J.Giffiths // *BMJ.* – 2005. - Vol. 330. – P. 1243.

130. Guideline for prevention of catheters – associated urinary tract infections 2009/ C V. Gould, C.A. Umscheid, R.K. Agarwal [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 319 – 336.

131. Hand hygiene compliance rate among healthcare professionals / S.Z.Bukhari, W.M.Hussain, A.Banjar [et al.] // *Saudi Med J.* – 2011. - Vol. 32, № 5. – 515 - 519.

132. Handwashing practices in an intensive care unit: the effects of an educational program and its relationship to infection rates /J.M.Conly, S.Hill, J.Ross [et al.] // *Am J Infect Control.* – 1989. - Vol. 17. – P. 330 - 339.

133. Hawser S.P. Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials in vitro / S.P.Hawser, L.J.Douglas // *Infect Immun.* - 1994. - Vol. 62. – P. 915 – 921.

134. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis / A.Viallon, F.Zeni, C.Lambert [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 1999. - Vol. 28. – P. 1313 – 1316.

135. Hospital infection surveillance in a neurosurgical intensive care unit / L.Scorzolini, P.Martino,A.R. Buttiglieri [et al.] //15th European Congress of Clinical

Microbiology and Infectious Diseases. Copenhagen, Denmark, April 2 - 5, 2005. - Copenhagen. – 2005. – P. 646

136. Hospital - acquired infection surveillance in a neurosurgical intensive care unit /G.B.Orsi, L.Scorzolini, C.Franchi [et al.] // Hosp Infect. – 2006. - Vol. 64, № 1. – P. 23 - 29.

137. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator – associated pneumonia / H.Dupont, H.Mentec, J.P.Sollet [et al.] // Intensive Care Med. – 2001. - Vol. 27. – P. 355 - 362.

138. Impact of fluoroquinolone use on multidrug-resistant bacteria emergence (in French) / S.Nseir, F.Ader, C.H.Marquette [et al.] // Pathol Biol. - 2005. - Vol. 53. – P. 470 – 475.

139. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage / J.A.Frontera, A.Fernandez, J.M.Schmidt [et al.] // Neurosurgery. – 2008. - Vol. 62, № 1. – P. 80 - 87

140. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage / J.A.Frontera, A.Fernandez, J.M.Schmidt [et al.] // Neurosurgery. - 2008. - Vol. 62. – P. 80 – 87.

141. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia / J.Rello, V.Ausina, M.Ricart [et al.] // Chest. - 1993. - Vol. 104, № 4. - P. 1230 – 1235.

142. Distinguishing bacterial from viral meningitis: the critical importance of the CSF lactic acid levels / B.A.Cunha // Intensive Care Med. – 2006. - Vol. 32. – P. 1272 - 1274.

143. Increasing ICU staff handwashing: effects of education and group feedback /P.M. Dubbert, J.Dolce, W.Richter[et al] // Infect Control Hosp Epidemiol. – 1990. - Vol. 11. P. 191 - 193.

144. Infection related to intracranial pressure monitors in adults: analysis of risk factors and antibiotic prophylaxis / J.A Rebeck, K.R Murry, D.H Rhoney [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2000. - Vol. 69. – P. 381 – 384.

145. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community - Acquired Pneumonia in Adults / A.L.A.Mandell, R.G.Wunderink, A.Anzueto [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2007. - Vol. 44. – P. S 27 – 72.

146. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) Report of 35 Countries, Data Summary for 2004 - 2009 // Am J Infect Control. – 2010. - Vol. 38. – 95 - 106.

147. International study of the prevalence and outcomes in infection in intensive care units: for the EPIC II Group of Investigators / J.L.Vincent, J.Rello, J.Marshall [et al.] // JAMA. – 2009. - Vol. 302, №21. – P. 2323 – 2329.

148. Intracranial pressure monitors. Epidemiologic study of risk factors and infections / P.J.Aucoin, H.R.Kotilainen, N.M.Gantz [et al.] // Am J Med. - 1986. - Vol. 80. – P. 369 - 376.

149. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? / F.Bregeon, V.Ciais, V.Carret [et al.] // Anesthesiology. - 2001. - Vol. 94, № 4. - P. 554 – 560.

150. Jarvis WR. Handwashing-the Semmelweis lesson forgotten? / W.R.Jarvis // Lancet. – 1994. - Vol. 344. – P. 1311 - 1312.

151. Jolles S. Drug - induced aseptic meningitis: diagnosis and management / S.Jolles, W.A.Sewell, C.Leighton // Drug Saf. – 2000. - Vol. 22, № 3. – P. 215 - 226.

152. Karchmer A.W. Nosocomial Bloodstream Infections: Organisms, Risk Factors, and Implications / A.W.Karchmer // Clinical Infectious Diseases. – 2000. - Vol. 31. - Suppl 4. – P. S139 – 143.

153. Katragkou A. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin / A.Katragkou, E.Roilides // *J Clin Microbiol.* – 2005. - Vol. 43. – P. 4916 - 4917.

154. Kessler A.T. Treatment of meningitis caused by methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid / A.T.Kessler, A.P.Kourtis // *Infection.* -2007. - Vol. 35. – P. 271 - 274.

155. Kim B.-N. Three-Year Follow-up of an Outbreak of *Serratia marcescens* bacteriuria in a Neurosurgical Intensive Care Unit / B.-N.Kim, S.-I. Choi, N.-H.Ryoo // *J Korean Med Sci.* – 2006. - Vol. 21, № 6. - P. 973 – 978.

156. Kollef M.N. Prevention of hospital – associated pneumonia and ventilator - associated pneumonia / M.N.Kollef // *Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 32, №: 1. – P. 396 - 405.

157. Kollef M.N. The influence of mini – BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator – associated pneumoniae /M.N.Kollef, S.Ward // *Chest.*- 1998. - Vol. 113. – 412 - 420.

158. Korinek AM. Risk Factors for Neurosurgical Site Infections after Craniotomy: A Prospective Multicenter Study of 2944 Patients / A.M.Korinek // *Neurosurgery.* – 1997. - Vol. 41, № 5. - P. 1073

159. Kretzer E.K. Behavioral interventions to improve infection control practices / E.K.Kretzer, E.L.Larson // *Am J Infect Control.* – 1998. - Vol. 26. – P. 245 - 253.

160. Kulkarni A.V. Cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective study of risk factors / A.V.Kulkarni, J.M.Drake, P.M.Lamberti // *J Neurosurg.* – 2001. - Vol. 94. – 195 - 201.

161. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis / R.P.Schade, J.Schinkel, F.W.Roelandse [et al.] // *J Neurosurg.* – 2006. - Vol. 104. – P. 101 - 108.

162. Lamotrigine - induced aseptic meningitis: a case report / M.A.Green, M.N.Abraham, A.J.Horn [et al.] // International Clinical Psychopharmacology. - 2009. - Vol. 24, № 3. – P. 159 - 161.

163. Lane D. J. 16S/23S rRNA sequencing / D.J.Lane // Nucleic acid techniques in bacterial systematics / Ed. E. Stackebrandt, M Goodfellow. - Chichester: Wiley & Sons, 1991. - P. 115 – 175.

164. Larson E, Killien M. Factors influencing handwashing behavior of patient care personnel / E.Larson, M.Killien //Am J Infect Control. – 1982. - Vol. 10. – P.93 - 99.

165. Larson E. Compliance with handwashing and barrier precautions. / E.Larson, E.K.Kretzer // J Hosp Infect. – 1995. - Vol. 30. – P. 88 - 106.

166. Lee D.H. Successful treatment of methicillin - resistant Staphylococcus aureus meningitis with daptomycin / D.H.Lee, B.Palermo, M.Chowdhury // Clin Infect Dis. – 2008. - Vol. 47. – P.588 - 590.

167. Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin / C.W.McIntyre, L.J.Hulme, M.Taal [et al.] //Kidney Int. – 2004. - Vol. 66. – P. 801 – 805.

168. Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial / H.Hanna, R.Benjamin, I.Chatzinikolaou [et al.] // J Clin Oncol. – 2004. - Vol. 22. – P. 3163 – 3171.

169. Management of meningitis due to antibiotic- resistant Acinetobacter species / B.N.Kim, A.Y.Peleg, T.R.Lodise [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2009. – Vol. 9. – P. 245 - 255.

170. Management of shunt infections: a multicenter pilot study / J.R.W.Kestle, H.J.L.Garton, W.E.Whitehead [et al.] // J Neurosurg. - 2006. - Vol. 105. – Suppl. - P. 177 - 181.

171. Mangi R.J. Gramnegative bacillary meningitis / R.J.Mangi, R.Quintiliani, V.T.Andriole // Am J Med. – 1975. - Vol. 59. – P. 829 - 836.

172. Mc Clelland S III. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures / S.Mc Clelland III, W.A.Hall // Clin Infect Dis. – 2007. – Vol. 45. – 55 - 59.

173. Microbiological lung surveillance in mechanically ventilated patients, using non-directed bronchial lavage and quantitative culture / C.H.A'Court,mC.S.Garrard, D.Crook [et al.] // Q J Med. – 1993. - Vol. – 86. – P. 635 – 648.

174. Miller D. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology / D.Miller, N.O`Grady N. // J Vasc Intervent Rad. – 2003. - Vol. 14. – P. 133 – 136.

175. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced / E.Meyer, J. Buttler, C. Schneider [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2007. - Vol. 59, № 6. – P. 1148 - 1154.

176. Mollman H.D. Risk factors for postoperative neurosurgical wound infection. A case-control study / H.D.Mollman, S.J.Haines // Neurosurg. – 1986. - Vol. 64. – P. 902 - 906.

177. Mortality associated with nosocomial urinary - tract infection / R.Platt, B.F.Polk, B.Murdock, B.Rosner [et al.] // J Med. – 1982. - Vol. 307, №11. – P. 637 - 642.

178. Mortality risk factors with nosocomial Staphylococcus aureus infections in intensive care units: results from the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS) / P.Gastmeier, D.Sohr, C.Geffers [et al.] // Infection. – 2005. - Vol. 33. – P. 50 – 55.

179. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments / A.R.Guardado, A.Blanco, V.Asensi V [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2008. - Vol. 61. – P. 908 - 913.

180. Nathan B.R. The potential roles of C - reactive protein and procalcitonin in the serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of bacterial meningitis / B.R.Nathan, W.M.Scheld // *Curr Clin Top Infect Dis.* – 2002. - Vol. 22 . –P. 155 - 165.

181. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003 // *Am J Infect Control.* – 2003. - Vol. 31. – 481 - 498.

182. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004 // *Am J Infect Control.* – 2004. - Vol. 32. – 470 - 485.

183. NHSN annual update: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Annual summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2006-2007 / A.I.Hidron, J.R.Edwards, J.Patel [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2008. - Vol. 29, № 11. – 996 - 1011.

184. Niederman M.S. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA). Guideline for the management of adults with hospital-acquired, ventilator - associated, and healthcare-associated pneumonia / M.S.Niederman, D.E.Craven, M.J.Bonten // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. - Vol. 171. – P. 388 – 416.

185. Noetzel M.J. Shunt fluid examination: risks and benefits in the evaluation of shunt malfunction and infection / M.J.Noetzel, R.P.Baker // *J Neurosurg.* – 1984. - Vol. 61. – P. 328 - 332.

186. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases / Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard [et al.] // J Hosp Infect. – 2007. Vol. 66. P. – 71 - 78.

187. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques / J.Y.Fagon, J.Chastre, Y.Domart [et al.] // Am Rev Respir Dis. - 1989. - Vol. 139, № 4. – P. 877 – 884.

188. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. / R.Celis, A.Torres, J.M.Gatell [et al.] // Chest. - 1988. - Vol. 93, № 2. - P. 318 – 324.

189. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients / J.Rello, V.Ausina, J.Castella [et al.] // Chest. – 1992. - Vol. 102. – P. 525 – 529.

190. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome / S.Nseir, C.Di Pompeo, P.Pronnier [et al.] // Eur Respir J. - 2002. - Vol. 20. – P. 1483 – 1489.

191. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients / R.Beer, P.Lackner, B.Pfausler [et al.] // J Neurol. – 2008. - Vol. 255. – P. 1617 - 1624.

192. Nosocomial pneumonia after acute stroke implications for neurological intensive care medicine / R.Hilker, C. Poetter, N. Findeisen [et al.] // Stroke. – 2003. - Vol. 34. – P. 975 - 981.

193. Observational trial of antibiotic-coated central venous catheters in critically ill pediatric patients. / A.Chelliah, K.H.Heydon, T.E.Zaoutis [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2007. - Vol. 26. – P. 816 – 820.

194. Ouslander J. External catheter use and urinary tract infections among incontinent male nursing home patients / J.Ouslander, B.Greengold, S.Chen // J Am Geriatr Soc. – 1987. - Vol. 35. – P. 1063 - 1070.

195. Outcomes of ventilated COPD patients with nosocomial tracheobronchitis: a case-control study / S.Nseir, C.Di Pompeo, S.Soubrier [et al.] // *Infection*. - 2004. - Vol. 32. – P. 210 – 216.

196. Persistent infection with *Pseudomonas aeruginosa* in ventilator associated pneumonia / A.A.Solh, M.E.Akinnusi, J.P.Wiener-Kronish [et al.] // *J Respir Crit Care Med*. – 2008. - Vol. 178. – P. 513 – 519.

197. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains / R.Beer, K.W.Engelhardt, B.Pfausler [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2007. - Vol. 51. – P. 379 - 382.

198. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness / E.J.Huxley, J.Viroslov, W.R.Gray [et al.] // *Am J Med*. – 1978. - Vol. 64, № 4. – P. 564-568.

199. Pingleton S.K. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation. Multiple sources of tracheal colonization include the stomach / S.K.Pingleton, D.R.Hinthorn, C. Liu // *Am J Med*. - 1986. - Vol. 80, № 5. – P. 827 – 832.

200. Pittet D. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations /D.Pittet, B.Allegranzi, J.Boyce // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 2009. - Vol. 30, № 7. – P. 611 - 622.

201. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections / J.T. Banks, S.Bharara, R.S.Tubbs [et al.] // *Neurosurgery*. – 2005. - Vol. 57. – P. 1237 - 1243.

202. Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome / I.Baltas, S.Tsoufpa, P.Sakellariou [et al.] // *Neurosurgery*. – 1994. - Vol. 35. – P. 422 - 426.

203. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis / A.R.Tunkel, B.J.Hartman, S.L.Kaplan [et al.] / Clin Infect Dis. – 2004. - Vol. 39. – P. 1267 - 1284.

204. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery / S.L.Leib, R.Boscacci, O.Gratzl [et al.] // Clin Infect Dis. – 1999. - Vol. 29. – P. 69 - 74.

205. Prevalence and risk factors for nosocomial lower respiratory tract infections in German hospitals / G.Kampf, N.Wischnewski, G.Schulgen [et al.] // J Clin Epidemiol. – 1998. - Vol. 51. – P. 495 – 502.

206. Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms / C.Schwartz, K.J.Henrickson, K.Roghamann [et al.] // J Clin Oncol. – 1990. - Vol. 8. – P. 1591 – 1597.

207. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: a randomized, multicenter, double-blind trial / K.J.Henrickson, R.A.Axtell, S.M.Hoover [et al.] // J Clin Oncol. – 2000. - Vol. 18. – P. 1269 – 1278.

208. Prevention of indwelling central venous catheter sepsis / D.Daghistani, M.Horn, Z.Rodriguez [et al.] // Med Pediatr Oncol. – 1996. - Vol. 26. – P. 405 – 408.

209. Prevention of intravascular catheter-related infection with newer chlorhexidine-silver sulfadiazine-coated catheters: a randomized controlled trial / C.Brun-Buisson, F.Doyon, J.P.Sollet [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. - Vol. 30. – P. 837 – 843.

210. Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study / G.K.Dogra, H.Herson, B.Hutchison [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2002. - Vol. 13. – P. 2133 – 2139.

211. Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: a prospective, randomized clinical trial / S.H.Kim, K.I.Song, J.W.Chang [et al.] // Kidney Int. – 2006. - Vol. 69. – P. 161 – 164.

212. Proteus mirabilis Bloodstream Infections: Risk Factors and Treatment Outcome Related to the Expression of Extended-Spectrum - Lactamases / A.Endimiani, F.Luzzaro, G.Brigante [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. - Vol. 49, № 7. – P. 2598 – 2605.

213. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position / A.Torres, J.Serra-Batlles, E.Ros [et al.] // Ann Intern Med. - 1992. - Vol. – 116, № 7. - P. 540 – 543.

214. Raad I. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management / I.Raad, H.Hanna, D.Maki // Lancet Infect Dis. - 2007. - Vol. 7. – P. 645 – 657.

215. Randomized clinical trial of intra-operative antimicrobial prophylaxis of infection after neurosurgical procedures / M.Shapiro, U.Wald, E.Simchen [et al.] // J Hosp Infect. – 1986. - Vol. 8, № 3. – 283 - 295.

216. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients / M.C.Weijmer, M.A.van den Dorpel, P.J.van de Ven [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2005. - Vol. 16. – P. 2769 – 2777.

217. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic

patients with cancer / J.Carratala, J.Niubo, A.Fernandez-Sevilla [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1999. - Vol. 43. – P. 2200 – 2204.

218. Reduction of bloodstream infections associated with catheters in paediatric intensive care unit: stepwise approach / A.Bhutta, C.Gilliam, M.Honeycutt [et al.] // *BMJ.* – 2007. - Vol. 334. – P. 362 – 365.

219. Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding / K.Nakajoh, T.Nakagawa, K.Sekizawa [et al.] // *J Intern Med.* – 2000. - Vol. 247. – P. 39 - 42.

220. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991 - 2000 / M.J.Zervos, E.Hershberger, D.P.Nicolau [et al.] // *Clin Infect Dis.* - 2003. - Vol. 37. – P. 1643 – 1648.

221. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early - onset ventilator - associated pneumonia in surgical - ICU head - trauma patients / D.Lepelletier, A.Roquilly, D.Demeure [et al.] // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2010. - Vol. 22, №1. – P. 32 - 37.

222. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE /L.B.Rice // *J Infect Dis.* – 2008. - Vol. 197.- P. 1079 – 1081.

223. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections / B.Cao, H.Wang, H.Sun [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2004. - Vol. 57. – P. 112 - 118.

224 Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis / A.M.Korinek, T.Baugnon, J.L.Golmard [et al.] // *Neurosurgery.* – 2006. - Vol. 59. – P. 126 - 133.

225. Risk factors for infections related to external ventricular drainage / D.Hoefnagel, R.Dammers, M.P.Laak-Poort [et al.] // *Acta Neurochir.* – 2008. - Vol. 150. – P. 209 – 214.

226. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations / K.M.Cunnion, D.J.Weber, W.E.Broadhead [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* - 1996. - Vol. 153, № 1. - P. 158 – 162.

227. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria / S.Siant // *Am J Infect Control.* – 2000. - Vol. 28, № 1. – 68 - 75.

228. Schreffler R.T. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis / R.T.Schreffler, A.J.Schreffler, R.P.Wittler // *Pediatr Infect Dis J.* – 2002. - Vol. 21. – P. 632 - 636.

229. Semmelweis I. The aethiology, concept and prophylaxis of childbed fever [exerpts] /I. Semmelweiss // *The challenge of epidemiology – Issues and selected readings* /Ed. A.Llopis, E.Najera, M.Terris. - Washington: PAHO Scientific Publication, 1988. – P. 46 - 59.

230. Sepsis and antibiotic prophylaxis in stereotaxic neurosurgery / A.Padron-Sanchez, L.Ochoa-Zaldivar, G.Lopez-Flores [et al.] // *Rev Neurol.* – 1999. - Vol. 29. - №11. – 1020 - 1023.

231. Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis / C.Berger, S.Schwarz, W.R.Schaebitz [et al.] // *Critical Care Medicine.* - 2002. - Vol. 30,№ 8. – P. 1778 - 17781.

232. Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients / R.Martínez, C.Gaul, M.Buchfelder [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2002. - Vol. 28. – P. 208 – 210.

233. Short - course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic

prescription / N.Singh, P.Rogers, C.W.Atwood [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. - Vol. 162. – P. 505 – 511.

234. Silver - coated endotracheal tubes and incidence of ventilator - associated pneumonia: the NASCENT randomized trial / M.H.Kollef, B.Afessa, A.Anzueto [et al.] // *JAMA.* – 2008. - Vol. 300. – P. 805 – 813.

235. Simpson H. Cerebrospinal fluid acid-base status and lactate and pyruvate concentrations after convulsions of varied duration and aetiology in children / H.Simpson, A.H.Habel, E.L.George // *Arch Dis Child.* - 1977. - Vol. 52. – P. 844 - 849.

236. Sproat L.J. A multicentre survey of hand hygiene practice in intensive care units / L.J.Sproat, T.J.Inglis // *J Hosp Infect.* – 1994. - Vol. 26. – P. 137 - 148.

237. Stanton B.F. An educational intervention for altering water sanitation behaviours to reduce childhood diarrhea in urban Bangladesh / B.F.Stanton, J.D.Clemens // *Am J Epidemiol.* – 1987. - Vol. 125. – P. 292 - 301.

238. Stephens J.L. Uncommon infections: eye and central nervous system / J.L.Stephens, J.E.Peacock // *Prevention and Control of Nosocomial Infections* / Ed. R.P.Wenzel. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1993 . – P. 746 - 775.

239. Stroke Secondary to Aseptic Meningitis After Endovascular Treatment of a Giant Aneurysm with Parent Artery Occlusion / H.Donmez, M.Ertugrul, T.Ikizceli [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2009. - Vol. 32. – P. 801 – 803.

240. Suka M. Epidemiological approach to nosocomial infection surveillance data: the Japanese Nosocomial Infection Surveillance System / M.Suka, K.Yoshida, J.Takezawa // *Environ Health Prev Med.* – 2008. - Vol. 13. – P. 30 – 35.

241. Surgical management of depressed cranial fractures / M.R.Bullock, R.Chesnut, J.Ghajar [et al.] // *Neurosurgery.* – 2006. - Vol. 58. – Suppl. – P. S56 - S60.

242. Surveillance of nosocomial infections in a neurologic intensive care unit / D.Zolldann, C.Spitzer, H.Hafner [et al.] // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2005. - Vol. 26. – P. 726 – 731.

243. Surveillance of nosocomial infections in a neurologic intensive care unit / D.Zolldann, C.Spitzer, H.Häfner [et al.] // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2005. - Vol. 26, № 8. – P. 726 - 731.

244. Tambyah P.A. The direct costs of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in the era of managed care / P.A.Tambyah, V.Knasinski, D.G.Maki // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2002. - Vol. 23, №1. – P. 27 - 31.

245. Taurolidine 2% as an antimicrobial lock solution for prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections / B.Jurewitsch, T.Lee, J. Park [et al.] // J Parenter Enteral Nutr. – 1998. - Vol. 22. – P. 242 – 244.

246. Techniques and complications of external lumbar drainage for normal pressure hydrocephalus / L.S.Governale, N.Fein, J.Logsdon [et al.] // Neurosurgery. – 2008. - Vol. 63. – Suppl. 2. – P. 379 - 384.

247. The attributable morbidity and mortality of ventilator - associated pneumonia in critical ill patients / D.K.Heyland, D.J.Cook, L.Griffith [et al.] // Am J Crit Care Med. – 1999. - Vol. 159. - P. 1249 - 1256.

248. The effectiveness of implementing a bladder ultrasound programme in neurosurgical units / Y.Y.Lee, W.L.Tsay, M.F.Lou [et al.] // J Adv Nurs. – 2007. - Vol. 57, № 2. – P. 192 - 200.

249. The impact of tracheostomy timing in patients with severe head injury: An observational cohort study / H.K.Wang, K.Lu, P.C.Liliang [et al.] // JInjury. – 2011. - Vol.30. - P. 5 – 8.

250. The intraventricular use of antibiotics / D.Y.Wen, A.G.Bottini, W.A.Hall [et al.] // Neurosurg Clin N Am. – 1992. - Vol. 3. – P. 343 - 354.

251. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis // *Br J Neurosurg.* – 2000. - Vol. 4. – P. 7 - 12.

252. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe / J.L.Vincent, D.J.Bihari, P.Suter [et al.] // *JAMA.* – 1995. - Vol. 274. – P. 639 – 644.

253. Tong Y. Characteristics and therapeutic strategies of nosocomial pneumonia in postoperative patients with acute hypertensive intracerebral hemorrhage / Y.Tong, R.Y. Zhan, Q. Su // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* - 2004 . - Vol. 16, №9. – P. 540 - 543.

254. Tracheostomy in a neurointensive care setting: indications and timing / W.Y.Koh, T.W.Lew, N.M.Chin [et al.] // *Anaesth Intensive Care.* – 1997. - Vol. 25, № 4. – P. 365 - 368.

255. Tracheotomy: clinical review and guidelines / P.De Leyn, L.Bedert, M.Delcroix [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2007. - Vol. 32. – P. 412 - 421.

256. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy / B.Pfausler, H.Spiss, R.Beer [et al.] // *J Neurosurg.* – 2003. - Vol. 98. – P. 1040 - 1044.

257. Tulipan N. Effect of an intraoperative double-gloving strategy on the incidence of cerebrospinal fluid shunt infection / N.Tulipan, M.A.Cleves // *J Neurosurg.* – 2006. - Vol. 104. – Suppl. – P. S5 - S8.

258. Tunneled catheters' outcome optimization among diabetics on dialysis through antibiotic - lock placement / A.K.Saxena, B.R.Panhotra, D.S.Sundaram [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. - Vol. 70. – P. 1629 – 1635.

259. Van de Wetering M. [Электронный ресурс] Prophylactic antibiotics for preventing early central venous catheter Gram positive infections in oncology

patient / M.D.van de Wetering, J.B.M. van Woensel. - Режим доступа : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003295/abstract>. - 25.03.2011

260. Vancomycin usage in central venous catheters in a neonatal intensive care unit / N.O.Elhassan, T.P.Stevens, F.Gigliotti [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2004. - Vol. 23. - P. 201 – 206.

261. Ventilator - associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes / D.E.Craven, A.Chroneou, N.Zias [et al.] // *Chest.* - 2009. - Vol. 135. – P. 521 – 528.

262. Ventilator-associated pneumonia in patients with cerebral depression / G.S.Dimov, Z.T.Karakolev, I.Y. Kalchev [et al.] // *Folia Med.* – 2009. - Vol. 51, № 1. – P. 56 - 60.

263. Ventriculostomy - related infections: a critical review of the literature / A.P.Lozier, R.R.Sciacca, M.F.Romagnoli [et al.] // *Neurosurgery.* – 2008. - Vol. 62. – P. 688 - 700.

264. Ventriculostomy-related infections: a prospective epidemiologic study / C.G.Mayhall, N.H.Archer, V.A.Lamb [et al.] // *N Engl J Med.* – 1984. - Vol. 310. – P. 553 - 559.

265. Vinchon M. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up / M.Vinchon, P.Dhellemmes // *Childs Nerv Syst.* – 2006. - Vol. 22. – P. 692 - 697.

266. Walsh T. All catheter – related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters / T.Walsh, J.Rex // *Clin Infect Dis.* – 2002. - Vol. 34. – P. 600 – 602.

267. Warren J.W. *Providencia stuartii*: a common cause of antibiotic-resistant bacteriuria in patients with long – term indwelling catheters / J.W.Warren // *Rev. Infect. Dis.* - 1986. - Vol. 8. – P. 61 – 67.

268. Wide variation in risk of wound infection following clean neurosurgery. Implications for perioperative antibiotic prophylaxis / J.H.Tenney, D.Vlahov, M.Salcman [et al.] // J Neurosurg. – 1985. - Vol. 62, № 2. – P. 243 - 247.

269. Yogev R. Cerebrospinal fluid shunt infections: a personal view / R.Yogev // Pediatr Infect Dis. – 1985. - Vol. 4. – P. 113 - 118.

270. Young R.F. Perioperative antibiotic prophylaxis for prevention of postoperative neurosurgical infections. A randomized clinical trial / R.F.Young, P.M.Lawner // J Neurosurg. – 1987. - Vol. 66, №5. – 701 - 705.

271. Ziai W.C. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis / W.C.Ziai, J.J.Lewin III // Curr Opin Neurol. – 2009. - Vol. 22. – 277 - 282.