

На правах рукописи

КВАШНИНА Дарья Валерьевна

**СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И
ТЕХНОЛОГИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА И КОНТРОЛЯ
КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ
ИНФЕКЦИЙ КРОВотоКА**

Специальность 14.02.02 – эпидемиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Ковалишена Ольга Васильевна - доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Сергевнин Виктор Иванович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Асланов Батырбек Исмелович - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 29 ноября 2018 г. в ___ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.198.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49 «Б»).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 «Б» и на сайте организации: www.kazangmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Тaufеева Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) являются одной из наиболее актуальных форм инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) (D. Miller, 2012; Б.Р.Гельфанд и соавт., 2013; Э.В. Кумирова, 2013; Н.И. Брико и соавт., 2014; М.Е. Rupp, 2018; J.A. Otter, 2018). По данным Всемирной организации здравоохранения, среди пациентов ОРИТ в странах с высоким уровнем дохода плотность инцидентности КАИК составляет 3,5 на 1000 катетеро-дней (95% ДИ 2,8-4,1), в странах со средним и низким уровнем доходов данный показатель значительно выше – 12,2 на 1000 катетеро-дней (95% ДИ 10,5-13,8) (WHO. Report on the burden of endemic health care associated infection Worldwide, 2011).

При подобной значимости этой формы ИСМП, исследования носят преимущественно выборочный характер и данные о заболеваемости КАИК и о факторах риска, связанных с самой манипуляцией введения инвазивного устройства, имеют противоречивый характер и требуют актуализации (В.Б. Белобородов, 2009; С. Geffers, 2011; D. Miller, 2012; M. Saliba, 2017).

Проблемы организации действенной системы слежения за КАИК складываются из многих причин, включая тот факт, что при эпидемиологическом надзоре КАИК не используется стандартное определение случая и, соответственно, не ведется полноценный учет и регистрация данной нозологической формы (Н.И. Брико и соавт., 2012; Б.И. Асланов и соавт., 2014). Возникновение КАИК напрямую связано с инвазивной манипуляцией и введенным в кровяное (сосудистое) русло устройством, что определяет необходимость разработки и внедрения методического обеспечения по организации динамического наблюдения за проведением пункционной катетеризации сосудов и катетеризированным пациентом, а также комплексной оценки существующих рисков. В патогенезе КАИК основную роль играет контактный путь передачи инфекции через руки медицинского персонала (К.Н. Золотухин, 2012; M. Chen, 2013; J. Calvache, 2014). В вопросе профилактики КАИК применение в практической деятельности эффективного кожного антисептика имеет важное значение (Т.А. Гренкова, 2014; P. Lennie, 2012; J. O'Horo, 2012). Наиболее часто рекомендуемыми препаратами для этих целей являются различные растворы хлоргексидина биглюконата (ХГБ), однако нарастание распространенности устойчивости к этому действующему веществу ставит под сомнение универсальность данной рекомендации (P.G. Lennie, 2012.; M. Maiwald, 2012; M. Lepointeur, 2013).

Согласно последним мировым тенденциям в госпитальной эпидемиологии, произошло изменение подхода к профилактике ИСМП от управления заболеваемостью к управлению рисками, что нашло свое отражение в современной доктрине профилактики ИСМП (Е.Б. Брусина и соавт., 2015).

Степень разработанности темы. Проблемы диагностики, лечебных мероприятий при КАИК достаточно полно описаны в литературе (Н.С. Багирова, 2014; Б.В.Бережанский, 2015; R.P. Dellinger, 2013). Имеется достаточное

количество исследований, посвященных средствам борьбы и профилактики КАИК в медицинских организациях (В.В. Калабухов, 2012; Д.Ш. Биккулова, 2015; А.А. Кузьков, 2016; J. Hitchcock, 2014; С. Bustos, 2014). Однако при наличии основных регламентирующих правил проведения эпидемиологического надзора и контроля ИСМП (Н.И. Брико и соавт., 2014; Л.П. Зуева, 2015; Е.Б. Брусина, 2014), не разработаны подходы комплексной оценки риска развития инфекционных осложнений при катетеризации центральных вен, недостаточно данных о фактической эффективности технологий эпидемиологического надзора и контроля КАИК.

Таким образом, отсутствие единого системного подхода к обеспечению эпидемиологической безопасности медицинской технологии пункционной катетеризации сосудов и несовершенство существующей системы эпидемиологического надзора и контроля КАИК определили цели и задачи нашего исследования.

Цель исследования: на основании изучения современных эпидемиологических особенностей катетер-ассоциированных инфекций кровотока, оценки риска возникновения инфекций и обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам научно обосновать и разработать модель риск-ориентированного эпидемиологического надзора и контроля катетер-ассоциированных инфекций кровотока.

Задачи исследования:

1. Определить заболеваемость и дать характеристику КАИК по данным официальной регистрации и ретроспективного эпидемиологического анализа в отдельных медицинских организациях и в целом по региону.
2. Определить риск возникновения КАИК на основе оценки технологий лечебно-диагностического процесса при пункционной катетеризации центральных сосудов и системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам.
3. Провести оценку применения антисептического средства на основе хлоргексидина биглюконата (ХБГ) как фактора, влияющего на риск развития КАИК, путем оценки его использования и распространенности устойчивости к нему микроорганизмов на основе систематического обзора и исследований в рамках регионального мониторинга.
4. Научно обосновать, разработать и внедрить модель риск-ориентированного эпидемиологического надзора КАИК с оценкой эффективности и комплексной характеристикой КАИК.
5. Научно обосновать, разработать и внедрить модель риск-ориентированного эпидемиологического контроля КАИК с оценкой фактической эпидемиологической эффективности.

Научная новизна

Получены новые научные данные о современных особенностях КАИК, включая показатели заболеваемости, плотности инцидентности, этиологической и клинической характеристиках КАИК.

Впервые проведена комплексная оценка риска возникновения осложнений при пункционной катетеризации сосудов и оценка обеспечения эпидемиологической безопасности катетеризированных пациентов по критериям системы обеспечения качества и безопасности медицинской помощи.

Получены первые научные данные о распространенности устойчивости микроорганизмов к ХГБ в рамках регионального мониторинга и систематического обзора.

Научно обоснована и разработана модель риск-ориентированного эпидемиологического надзора, основанная на мониторинге манипуляции (катетеризация центральных вен) и оценке обеспечения эпидемиологической безопасности оказания медицинской помощи катетеризированным пациентам.

Научно обоснована и разработана модель риск-ориентированного эпидемиологического контроля КАИК, направленная на минимизацию установленного риска путем стандартизации процедур постановки, удаления и ухода за венозным катетером и использования антисептических средств, а также обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дана характеристика реальной эпидемиологической обстановки по КАИК, что является основой для сравнения уровней заболеваемости и тенденции развития эпидемического процесса и эффективности профилактики КАИК. Разработаны компоненты модели риск-ориентированного эпидемиологического надзора и контроля КАИК и оценена её фактическая эффективность.

Обоснованы стандартизованные подходы к применению ХГБ как антисептика при пункционной катетеризации сосудов и в целом в медицинской практике.

Результаты диссертационной работы вошли в Клинические рекомендации «Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК)», 2017 г., утвержденные на общем собрании членов некоммерческого партнерства "Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи" и согласованы Профильной комиссией Минздрава России по эпидемиологии (протокол №11 от 27.09.2017 г.). Результаты и практические рекомендации внедрены в практическую деятельность отдела лабораторных исследований НИИ Профилактической медицины ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (акт внедрения от 24.01.2017 г.) при осуществлении мониторинга ИСМП на региональном и окружном уровне, в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А.Семашко» (акт внедрения от 27.01.2017 г.) и ГБУЗ НО «НОДКБ» (акт внедрения от 08.02.2017 г.). Полученные данные используются в учебном процессе кафедры эпидемиологии, кафедры профилактической медицины ФПКВ ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (акт внедрения от 16.02.2017 г.), а также включены в образовательную программу работы постоянно действующей Школы госпитального эпидемиолога Нижегородской области.

Методология и методы исследования

Исследование носило комплексный характер и включало ряд направлений (таблица 1).

Клиническими базами исследования были: для ретроспективно анализа – 194 медицинские организации (МО) Нижегородской области; для углубленного ретроспективного анализа – 2 МО (ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко» и ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»); для проспективного исследования – 3 ОРИТ взрослого областного многопрофильного стационара.

Лабораторная часть исследований проводилась в течение 2015–2016 гг. на базе проблемных научных лабораторий микробиологии и ПЦР исследований НИИ Профилактической медицины ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России, референс-лаборатории микробиома человека и средств его коррекции на базе ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

Основными объектами изучения были пациенты с постоянным или временным сосудистым доступом через центральную вену и пациенты с КАИК. В исследование были включены: по ретроспективным данным - 2186 катетеризированных пациентов, 113 пациентов с КАИК; по проспективным данным - 2590 катетеризированных пациентов, 54 пациента с КАИК. Материалами исследования послужили также 10 770 медицинских документа, 408 образцов клинического материала, 267 культур микроорганизмов. Всего проведено 5378 лабораторных исследований.

Таблица 1 – Характеристика направлений, методов, типов, материалов и объемов исследования

Виды, типы и методы исследования	Материалы и объемы исследования
I. Определение уровня заболеваемости КАИК: - в стационарах Нижегородской области; -углубленно в двух репрезентативных стационарах	
<ul style="list-style-type: none"> – Ретроспективный эпидемиологический анализ за период 2013-2014 гг. • Описательно-оценочные исследования; • Статистические методы. 	<ul style="list-style-type: none"> · Годовые формы федерального статистического наблюдения №2 (2 ед.) · Годовые отчеты о профилактической и противоэпидемической работе (414 ед.) · Электронные базы данных (2 ед.) · Медицинские карты стационарного больного форма № 003/у (2355 ед.)
II. Комплексная оценка риска возникновения осложнений при пункционной катетеризации центральных вен: -оценка технологий катетеризации; -оценка системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи	
<ul style="list-style-type: none"> – Ретроспективный эпидемиологический анализ за период 2013-2014 гг.; – Общая оценка системы эпидемиологической безопасности по утвержденным критериям. • Описательно-оценочные исследования; • Статистические методы. 	<ul style="list-style-type: none"> · Журналы «Учет проведенных катетеризаций центральных вен» (16 ед.) · Протоколы катетеризации центральных вен (2401 ед.) · Протоколы оценки обеспечения системы эпидемиологической безопасности (4 ед.)

продолжение таблицы 1

Виды, типы и методы исследования	Материалы и объемы исследования
III. Оценка применения ХГБ как антисептического средства: -оценка сфер применения; - систематический обзор распространенности устойчивости микроорганизмов к ХГБ; -анализ региональных данных распространенности устойчивости микроорганизмов к ХГБ.	
<ul style="list-style-type: none"> - Систематический обзор; - Микробиологический мониторинг на региональном уровне. • Описательно-оценочные исследования; • Технологии информационного поиска; • Статистические методы; • Микробиологические методы: стандартные методики, чувствительность к АС. 	<ul style="list-style-type: none"> · Клинические руководства и рекомендации (17 ед.) · Оригинальные исследования (361 ед.) · Журналы лабораторных исследований (53 ед.) · Протоколы лабораторных испытаний (90 ед.) · 90 штаммов микроорганизмов
IV. Разработка и оценка эффективности модели риск-ориентированного эпидемиологического надзора и контроля КАИК	
<ul style="list-style-type: none"> - Мониторинг инвазивной манипуляции с проспективным эпидемиологическим наблюдением за период 2015-2016 гг.; - Микробиологический мониторинг за период 2015-2016 гг.; - Оценка эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам в динамике (внутренний аудит). • Описательно-оценочные исследования; • Неконтролируемый эпидемиологический эксперимент; • Статистические методы; • Микробиологические методы: стандартные методики; MALDI-TOF масс-спектрометрия; определение чувствительности к АМП. 	<ul style="list-style-type: none"> · Медицинские карты стационарного больного форма № 003/у (2370 ед.) · Карты эпидемиологического наблюдения за катетеризированным пациентом (2370 ед.) · Клинический материал от пациентов: центральные венозные катетеры, кровь, раневое отделяемое- (408 образцов) · Чек-листы контроля выполнения манипуляций с катетером в соответствии с СОП (315 ед.) · 172 штамма микроорганизмов

Для получения информации о состоянии проблемы КАИК в Нижегородской области на первом этапе был проведен ретроспективный анализ заболеваемости ИСМП в МО региона и углубленно с применением стандартного определения случая КАИК (ФКР, 2015 г.) за двухлетний период в двух многопрофильных областных стационарах – детском и взрослом.

На втором этапе исследования проведена комплексная оценка риска возникновения осложнений при пункционной катетеризации центральных вен путем оценки технологий лечебно-диагностического процесса манипуляции и общей системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам. Лечебно-диагностический процесс при пункционной катетеризации центральных сосудов оценивался по таким критериям, как объем катетеризационной нагрузки на пациентов ОРИТ (число катетеризаций в год, число и доля катетеризованных пациентов среди всех пациентов ОРИТ, среднее число катетеризации на одного катетеризованного пациента), использование разных технологий манипуляции (анатомические доступы, конструктивные особенности катетеров) и времени эксплуатации ЦВК.

Для оценки системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам применялись утвержденные критерии по разделу «Эпидемиологическая безопасность (профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП))» согласно разработанным ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора Рекомендациям «Предложения по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре)» и применяемым в системе добровольной сертификации «Качество и безопасность медицинской деятельности» (№ РОСС RU.В1589.05ОЧНО).

На третьем этапе исследования была проведена оценка применения ХГБ как АС. Оценка сфер применения ХГБ в практическом здравоохранении была проведена путем поиска зарубежных и отечественных нормативно-методических документов (руководства, клинические рекомендации и др.), определяющих условия и необходимость использования ХГБ. При проведении систематического обзора, посвященного проблеме наличия и распространенности устойчивости микроорганизмов к ХГБ, были использованы международные стандарты поиска и анализа информации, изложенные в информационном бюллетене «Cochrane Methods» 2011 г., по базам данных (MEDLINE, Cochrane Library, научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, метапоисковой системе TRIP без ограничений по языку и дате публикации). Распространенность устойчивости микроорганизмов к ХГБ была оценена путем анализа электронных баз данных регионального микробиологического мониторинга проблемной научной лаборатории микробиологии НИИ Профилактической медицины ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России.

На четвертом заключительном этапе исследования было проведено научное обоснование, разработка и внедрение модели риск-ориентированного эпидемиологического надзора и контроля КАИК, с оценкой её фактической эффективности.

Мониторинг инвазивной манипуляции катетеризации центрального сосуда осуществлялся в комплексе с проспективным наблюдением за катетеризированными пациентами и микробиологическим мониторингом.

В рамках разработки и внедрения модели риск-ориентированного эпидемиологического надзора и контроля КАИК были разработаны следующие документы и формы: 1) стандартные операционные процедуры (СОП) при постановке, уходе, удалении ЦВК; 2) СОП ведения пациента при подозрении на КАИК; 3) стандартизованный протокол манипуляции; 4) чек-лист для контроля проведения постановки, ухода, удаления ЦВК; 5) лист наблюдения за катетеризированным пациентом; 6) ежемесячный «Отчет об инвазивной манипуляции катетеризации центральной вены».

Оценка эффективности модели эпидемиологического надзора и контроля КАИК проводилась в рамках неконтролируемого эпидемиологического эксперимента (3 ОРИТ взрослого многопрофильного стационара за 2015–2017 гг.).

Фактическая эффективность модели эпидемиологического надзора КАИК определялась по полноте выявляемости случаев КАИК, этиологической расшифровки, содержанию эпидемиологической диагностики до внедрения модели (2014-2015 гг.) и в период ее внедрения (2016-2017 гг.). Оценка эффективности эпидемиологического контроля осуществлялась по снижению заболеваемости КАИК и изменению других характеристик эпидемического процесса КАИК и обеспечению безопасности оказания медицинской помощи катетеризованным больным за эти же временные периоды.

В исследовании применялся комплекс эпидемиологических методов (типов) исследования: 1) описательно-оценочные исследования (поперечные (эпидемиологический скрининг) и продольные (мониторинг)) для оценки заболеваемости, распространенности, плотности инцидентности КАИК, распространенности факторов риска за период и в многолетней динамике; 2) экспериментальные исследования: неконтролируемый эпидемиологический эксперимент по оценке фактической эпидемиологической эффективности модели риск-ориентированного эпидемиологического надзора и контроля КАИК; 3) систематический обзор распространенности устойчивости микроорганизмов к ХГБ.

Микробиологические исследования проводились в рамках микробиологического мониторинга (2015–2017 гг.). Для достоверной постановки диагноза КАИК использовалось количественное культуральное исследование внутрисосудистого сегмента удаленного катетера. Критерием для постановки диагноза КАИК даже без положительного роста гемокультуры является рост ≥ 10 колоний микроорганизма на чашке Петри (т.е. $\geq 10^3$ КОЕ/мл с исследованного отрезка катетера) при наличии признаков системной или местной инфекции.

Комплексная характеристика свойств микроорганизмов, возбудителей КАИК, включала определение чувствительности к ряду АМП:

- чувствительность к антибиотикам изучалась фенотипически – диско-диффузионным методом, согласно КР «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2015 г., далее – генотипически методом ПЦР с детекцией и количественным определением гена *mecA* в соответствии с инструкцией по применению набора реагентов для исследования «АмплиСенс MRSA-FL»;
- чувствительность к АС: 0,5% спиртовой и 0,05% водный растворы ХГБ, композиционный ЧАС+АМИН проводилась по утвержденной методике, изложенной в Руководстве Р 4.2.2643-10 «Дезинфектология. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности»;
- чувствительность к ДС трех групп: хлорсодержащее, ЧАС, композиционное ЧАС+АМИН изучалась согласно утвержденным методикам, изложенным в Руководстве Р 4.2.2643-10, ФКР 2013 г., ФКР 2015 г.;
- чувствительность к 4 производственным стафилококковым бактериофагам разных серий, производства ФГУП «Научно-производственное объединение

«Микроген» Минздрава России, определялась согласно утвержденной методике ФКР, 2014 г.

Исследование изолятов *S.aureus* для подтверждения их видовой принадлежности осуществляли с помощью MALDI TOF масс-спектрометрии на масс-спектрометре Autoflex (Bruker Daltonics, Германия). Для углубленного эпидемиологического изучения штаммов *S.aureus* использовались индивидуальные масс-спектры (main spectra-MS), представляющие собой фингерпринт рибосомальных белков штамма. MSP-дендрограммы строились с применением алгоритма программы BioTyper 3.0, пакет BioTyper MSP Dendrogram Creation Standart Method с измерением корреляционной дистанции с использованием UPGMA. В качестве контроля использовался штамм *S.aureus* из лабораторной коллекции ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

Обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ STATISTICA 6.0. и EpiInfo version 3.5.1., прикладных компьютерных программ пакета Microsoft Office 2007. При статистической обработке данных были использованы методы вариационной статистики (относительные показатели рассчитывались с определением доверительных границ колебаний показателей с вероятностью безошибочного прогноза 95%), методы оценки достоверности различий показателей (параметрические - критерий t – Стьюдента и непараметрические - критерий χ^2).

Личный вклад. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования. Соискателем была создана необходимая база данных, проведена статистическая обработка материала и анализ полученных результатов, сформулированы и обоснованы выводы и практические рекомендации, а также написана и оформлена рукопись. Суммарная доля участия автора в проведении исследования составляет 80%.

Положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость КАИК характеризовалась высокой интенсивностью, превосходящей официальные данные ВОЗ по типовому уровню заболеваемости КАИК, с высоким удельным весом локализованных форм и преобладанием генерализованных форм, разнообразной этиологией с доминированием микроорганизмов *Staphylococcus spp.*

2. У пациентов ОРИТ установлен высокий риск развития КАИК, определяемый значительной катетеризационной нагрузкой, характеризующейся многочисленными и длительными катетеризациями и применением недостаточно эпидемиологически безопасных медицинских технологий катетеризации, а также неэффективно функционирующей системой обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам.

3. Разработанная модель риск-ориентированной системы эпидемиологического надзора и контроля КАИК обладает фактической эпидемиологической эффективностью в плане полного и своевременного выявления случаев ИСМП, связанных с инвазивным устройством, проведения эпидемиологической диагностики, принятия эффективных управленческих

решений и выполнения профилактических и противоэпидемических мероприятий. Внедрение данной модели привело к улучшению выявления заболеваемости в 1,6-6,2 раза, а затем к снижению уровня заболеваемости КАИК по сравнению с исходно определенным реальным уровнем заболеваемости в 1,8 раз: 12,5‰ (95% ДИ 11,8-13,2) vs 22,8‰ (95% ДИ 21,1-24,5) катетеризированных пациентов ($p=0,0001$).

Степень достоверности и апробация результатов исследования. В ходе выполнения работы был использован комплекс современных стандартных и оригинальных методов исследований и способов сбора и обработки первичной информации, формирования репрезентативных выборок с подбором объектов наблюдения.

Доказательность исследования обеспечена выбранными типами исследований. Достоверность и обоснованность выводов и рекомендаций обеспечены комплексным подходом, обширностью и разнообразием проанализированного материала за пятилетний период с применением критериев и методов доказательной медицины. Были использованы соответствующие методы математико-статистической обработки данных. КАИК были изучены с клинико-эпидемиологических позиций на большом фактическом материале, что позволило обосновать и разработать компоненты эпидемиологического надзора и контроля данного вида инфекции и инвазивной манипуляцией пункционной катетеризации сосудов в целом.

Результаты работы доложены и обсуждены на XX Нижегородской сессии молодых ученых: естественные, математические науки (г.Н.Новгород, 2015 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (г. Москва, 2015 г.), Научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды» (г. Н. Новгород, 2016 г.), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы эпидемиологии от истории к современности» (г. Москва, 2016 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями» (г. Н. Новгород, 2016 г.), II Российском конгрессе лабораторной медицины (г. Москва, 2016 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Обеспечение эпидемиологической безопасности и профилактика инфекций в хирургии» (г. Казань, 2016 г.), Межрегиональной научно-практической конференции организаторов и специалистов сестринского дела и Школе–семинаре госпитальных эпидемиологов "Направления оптимизации деятельности по обеспечению качества и безопасности медицинской помощи" (г. Н. Новгород, 2016, 2017 гг.), Медицинском форуме-выставке «Неделя здравоохранения в Республике Башкортостан» (г. Уфа, 2017 г.), Окружной научно-практической конференции эпидемиологов Приволжского федерального округа «Эпидемиологическая безопасность медицинской помощи и противоэпидемиологическое обеспечение населения» (г. Н. Новгород, 2017 г.), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным

участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи "Риск-ориентированные технологии в обеспечении эпидемиологической безопасности медицинской деятельности" совместно с проведением заседания профильной комиссии МЗ РФ по эпидемиологии (г. Пермь, 2017 г.), Республиканской научно-практической конференции «Организация инфекционного контроля и эпидемиологического надзора в медицинских организациях. Актуальные вопросы эпидемиологической практики» (г. Казань, 2017 г.), Ежегодной Межрегиональной научно-практической конференции организаторов сестринского дела и постоянно действующей Школы–семинара госпитальных эпидемиологов «Направления оптимизации деятельности по обеспечению качества и безопасности медицинской помощи» (г. Нижний Новгород, 2017 г.), Уральской межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные осложнения в хирургической практике» (г. Челябинск, 2018 г.), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике: ИСМП, инфекции, паразитозы», совместно с проведением заседания Профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России (г. Тюмень, 2018 г.).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании проблемной комиссии по иммунологии, инфекционной патологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (14 сентября 2018 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикаций основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 1 главы обзора литературы, 1 главы описания организации исследования, 3 главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка цитируемой литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 32 рисунками, 22 таблицами, изложена на 198 страницах машинописного текста. Библиографический указатель включает 248 источников литературы (75 отечественных и 173 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

На основании ретроспективного анализа заболеваемости КАИК по региональным данным 194 МО установлено, что в Нижегородской области регистрируются единичные случаи инфекционных осложнений, связанных с катетеризацией сосудов, и только в нескольких МО. Частота возникновения случаев КАИК по региону составила 0,015⁰/₀₀₀₀ (95%ДИ 0-0,048) (средние данные за два года).

С целью получения достоверных данных об интенсивности эпидемического процесса КАИК был проведен углубленный ретроспективный анализ

заболеваемости КАИК с использованием стандартного определения случая ИСМП в репрезентативных стационарах – в двух областных многопрофильных взрослой и детской больницах.

Установлено, что заболеваемость КАИК по среднемуголетним данным превысила данные официальной регистрации во взрослом стационаре в 4,3 раза – 11,7 ‰ (95% ДИ 11,5-11,9) vs 2,7 ‰ (95% ДИ 2,62-2,78) катетеризированных пациентов; в детском стационаре в 6,7 раза – 35,6 ‰ (95% ДИ 35,0-36,2) vs 5,3 ‰ (95% ДИ 5,11-5,49) катетеризированных пациентов ($p=0,001$). Несмотря на увеличение выявляемости КАИК, отмечена недостаточная эффективность ретроспективной диагностики - неполное выявление случаев, отсутствие этиологической расшифровки, невозможность рассчитать стратифицированные показатели и оценить риск развития инфекционных осложнений, связанный с пункционной катетеризацией сосудов.

На следующем этапе исследования была дана комплексная оценка риска возникновения КАИК, связанная с технологиями пункционной катетеризации центральных вен и системой обеспечения эпидемиологической безопасности катетеризированным пациентам, в 5 ОРИТ репрезентативных многопрофильных областных больниц за 2013-2014 гг. по ретроспективным данным и в ходе проспективного наблюдения в 2015-2016 гг. только во взрослых ОРИТ.

Установлено, что пациенты ОРИТ во взрослом и детском стационарах получают значительную катетеризационную нагрузку, характеризующуюся широким охватом катетеризацией центральной вены – 32,9% и 28,2% соответственно, большим числом катетеризаций – в среднем 1384,8 сосудистых устройств в год во взрослых ОРИТ и 411,5 катетеров в год в детских ОРИТ, неоднократными катетеризациями пациента – число катетеризаций на 1 пациента составило, в среднем, 1,3 и 1,5 соответственно (таблица 2).

Оценка распространенности в ОРИТ известных факторов риска, связанных с катетеризацией сосудов, показала, что в практике обоих МО на разном уровне распространены такие наименее безопасные в эпидемиологическом плане технологии, как: катетеризация бедренной и яремной вены, а также пупочной вены в детских ОРИТ; использование для процедуры монопросветных временных (нетуннелируемых) катетеров; обеспечение инфузионно-трансфузионной терапии через катетеры с количеством просветов ≥ 2 . У большей части катетеризированных пациентов взрослых и детских ОРИТ центральный венозный катетер (ЦВК) находился в сосудистом русле более 7 суток, установлено длительное среднее время эксплуатации катетера, что расценивается как значимый фактор риска развития инфекционных осложнений катетеризации (таблица 2).

Проведение манипуляции сопровождалось развитием неинфекционных осложнений с частотой во взрослом и детском стационарах 26,4 (95% ДИ 11,4-41,4) и 15,5 (95% ДИ 7,7-23,3) на 1000 проведенных катетеризаций соответственно (по среднемуголетним данным).

Таблица 2 – Распространенность факторов риска развития КАИК среди пациентов ОРИТ двух стационаров (среднепогодные данные)

Фактор риска			Частота распространенности фактора риска					
			Взрослый стационар			Детский стационар		
Катетеризационная нагрузка: -охват катетеризацией - число катетеризаций (ср.мнг.) -число пункций на 1 пациента			32,9% (95% ДИ 31,9-34,0) 1384,8 1,3			28,2% (95% ДИ 26,2-30,2) 411,5 1,5		
Применяемые медицинские технологии с разной степенью эпидемиологической безопасности (ранжированы по снижению риска осложнений)	Анатомическая область пункции катетером	- бедренная вена - яремная вена - пупочная вена	Частота на 1000 катетеризаций		%	Частота на 1000 катетеризаций		%
			Пок-ль	95% ДИ		Пок-ль	95% ДИ	
			138,1	123,7-152,5	1,8	65,6	55,6-75,6	6,8
	232,5	218,1-246,9	21,5	91,1	81,5-100,7	9,4		
	-	-	-	81,4	70,2-92,6	5,4		
	Конструкция катетера	-нетуннелируемые -туннелируемые	964,1	954,7-973,3	97,1	984,2	978,0-990,4	98,4
35,9			31,1-40,7	2,9	15,8	11,4-20,2	1,6	
Количество просветов	-ди/полипро-светные -монопро-светные	115,4	112,2-118,6	24,5	100,9	98,1-103,7	10,1	
		808,6	805,7-811,5	72,6	883,4	879,1-887,7	88,3	
Удельный вес пациентов с длительностью катетеризации ≥ 7 дней			75,4%			64,3%		
Среднее время нахождения нетуннелированного катетера в сосудистом русле, сут.			16,5 \pm 2,6			11,1 \pm 1,9		

Оценка эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам выявила функционирование неэффективной системы – соответствие критериям качества и безопасности медицинской деятельности – 33,9% и 40,7% во взрослом и детском стационарах соответственно. Основные нарушения обеспечения эпидемиологической безопасности инвазивной манипуляции касались отсутствия СОПов, несоответствия медицинской практики утвержденным клиническим рекомендациям, недостаточного комплаенса медицинских работников к процедуре гигиены рук и использованию средств индивидуальной защиты. Так же велась недостаточная работа по эпидемиологической диагностике ИСМП, а именно, учету и регистрации случаев ИСМП, внедрению в клиническую практику стандартных определений случаев, расчету стратифицированных показателей. При организации

микробиологического мониторинга основные нарушения касались отсутствия систематических данных об устойчивости микроорганизмов к ДС, АС, в частности, к ХГБ, направленного мониторинга эпидемически значимых микроорганизмов.

В ходе комплексной оценки риска возникновения осложнений при пункционной катетеризации центральных вен, было установлено отсутствие единого подхода к выбору АС: многообразии применяемых антисептиков для гигиены рук, а также при постановке, уходе и удалении катетера, с лидированием ХГБ, но в виде спиртовых и водных растворов различной концентрации.

С целью дальнейшей стандартизации использования антисептика был проведен анализ применения ХГБ как АС, включая оценку сфер использования препарата в медицинской практике и распространенности устойчивости микроорганизмов к антисептикам по данным систематического обзора и регионального мониторинга. По данным отечественных (6) и зарубежных (11) национальных руководств, протоколов и клинических рекомендаций установлено, что сферы использования АС на основе ХГБ широки, однако в методических документах существуют разночтения в рекомендациях к их применению. Так, были рекомендации по применению растворов ХГБ без указания растворителя и/или концентрации действующего вещества; применение с одной и той же целью разных препаратов ХГБ – водных и спиртовых; широкий разброс рекомендуемых концентраций от 0,02% до 2%.

По данным систематического обзора выявлено наличие резистентности актуальных возбудителей ИСМП к ХГБ в разных странах мира. В результате проведенного информационно-аналитического поиска было найдено 361 научная статья. После проведения скрининга оригинальных исследований по критериям включения/исключения было отобрано и в дальнейшем проанализировано 37 публикаций, в том числе 33 статьи зарубежных авторов и 4 отечественных (рисунок 1). Хронологические рамки публикаций составили период с 1991 по 2017 гг.



Рисунок 1 – Блок-схема информационного поиска и извлечения данных

Распространенность устойчивости к ХГБ, определяемая по увеличению минимальной ингибирующей концентрации (МИК), составила в среднем 48,5%, в диапазоне 0,9-100%. Распространенность устойчивости к ХГБ, обусловленная

генетическими детерминантами, выявленными методом ПЦР, 21,3% с вариабельностью от 0,7% и до 96,0%.

По результатам оценки данных регионального мониторинга устойчивости к 0,5% водному ХГБ клинические штаммы микроорганизмов проявляли резистентность в 47,4% случаев (95% ДИ 37,2 – 57,6). Среди стафилококков устойчивость к ХГБ была распространена на уровне 45,0% (95% ДИ 22,8 – 67,2) у *S.aureus* и 35,0% (95% ДИ 13,7 – 56,3) у *S.epidermidis*. По результатам данного этапа исследования была проведена стандартизация применения АС на основе ХГБ в виде использования при манипуляциях с катетером исключительно 0,5% спиртового раствора.

На основании проведенных комплексных многолетних исследований была выявлена недостаточная эффективность традиционной системы эпидемиологического надзора и контроля ИСМП по отношению КАИК, а именно:

- ретроспективный анализ и проспективное наблюдение, даже организованные на основе стандартного определения случаев и их активного выявления, улучшают выявляемость КАИК и оценку заболеваемости, но не позволяют провести качественную эпидемиологическую диагностику: рассчитать стратифицированные показатели заболеваемости, провести идентификацию и оценку рисков возникновения осложнений, связанных с процедурой постановки и ухода за ЦВК, оценить обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам и др.;
- оценка инвазивной манипуляции «пункционная катетеризация сосудов» как технологии лечебно-диагностического процесса не стандартизована: нет единого подхода к алгоритму выполнения процедуры и его контролю, о ключевых характеристиках, способах сбора информации и ее обработки;
- нет оценки обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам;
- существующая система обеспечения качества и безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам в плане эпидемиологической безопасности неэффективна.

Данное заключение послужило основанием для разработки нового методического подхода – модели риск-ориентированного эпидемиологического надзора и контроля КАИК. В основу данного методического подхода положен принцип первоочередности выявления и оценки риска возникновения КАИК, а не случая заболевания КАИК, что позволяет своевременно реагировать мероприятиями по снижению риска возникновения инфекции. При этом обеспечивается своевременное и полное выявление КАИК и качественная эпидемиологическая диагностика с учетом продленного действия фактора риска.

В основу риск-ориентированного эпидемиологического надзора КАИК были положены два основных компонента как дополнение к существующей системе эпидемиологического надзора ИСМП:

- мониторинг манипуляции катетеризации центральных вен у пациента, позволяющий получать и анализировать данные о факторах риска возникновения КАИК, связанных процедурой катетеризации и технологиями,

её обеспечивающими, стандартизировать подходы к работе с устройством и оптимизировать клиническую и эпидемиологическую диагностику КАИК;

- оценка обеспечения эпидемиологической безопасности оказания медицинской помощи катетеризированным пациентам.

Мониторинг манипуляции являлся частью мониторинга лечебно-диагностического процесса с фокусировкой на наиболее значимое инвазивное вмешательство с точки зрения риска возникновения конкретной нозоформы ИСМП. При разработке данного компонента модели риск-ориентированного эпидемиологического надзора были проведены:

- стандартизация всех этапов реализации инвазивной манипуляции, эксплуатации катетера;
- оптимизирована система сбора информации о типах технологий инвазивной манипуляции, случаях КАИК, количестве катетеро-дней и данных микробиологического мониторинга с привлечение всех должностных лиц, осуществляющих непосредственную работу с катетеризированными пациентами и обеспечивающих микробиологическую диагностику.

Стандартизация процедур постановки, ухода за ЦВК была осуществлена через разработку и внедрение в клиническую практику СОП, а так же прилагаемого комплекта документов (протокол катетеризации, лист наблюдения за катетеризированным пациентом, алгоритм СОПа, чек-лист контроля).

В результате комплексного проспективного исследования установлено, что показатель заболеваемости КАИК составил в 2015 г. $19,4\text{‰}$ (95% ДИ 17,5-21,3), в 2016 г. $22,8\text{‰}$ (95% ДИ 21,1-24,5) катетеризированных пациентов, среднемноголетний показатель $21,1\text{‰}$ (95% ДИ 20,3-21,9), что было оценено как достоверное увеличение выявляемости случаев ИСМП (рисунок 2). Так по среднемноголетним данным показатель заболеваемости КАИК увеличился в 6,2 раза по сравнению с официальной регистрацией ($21,1\text{‰}$ (95% ДИ 20,3-21,9) vs $3,4\text{‰}$ (95% ДИ 2,8-4,0) катетеризированных пациентов) и в 1,6 раза с ретроспективным углубленным анализом ($21,1\text{‰}$ (95% ДИ 20,3-21,9) vs $13,3\text{‰}$ (95% ДИ 12,6-14,0) катетеризированных пациентов).

Благодаря организованному мониторингу инвазивной процедуры в комплексе с проспективным наблюдением впервые рассчитан стратифицированный показатель заболеваемости КАИК в ОРИТ и внедрено его регулярное определение: в 2015 году – 13,7 (95% ДИ 12,9-14,5), в 2016 году – 15,6 (95% ДИ 14,7-16,5) на 1000 катетеро-дней соответственно, среднемноголетний показатель $14,7\text{‰}$ катетеро-дней (95% ДИ 13,9-15,5). Этот показатель достоверно выше показателей плотности инцидентности КАИК, определенных ВОЗ по результатам многоцентровых исследований, и используемых в качестве условных уровней сравнения (ординаров): в 1,2 раза выше по сравнению с показателем для для стран со средним и низким уровнем дохода ($14,7\text{‰}$ vs $12,2\text{‰}$ катетеро-дней) и в 3,5 раза для стран с высоким уровнем дохода ($14,7\text{‰}$ vs $3,5\text{‰}$ катетеро-дней).

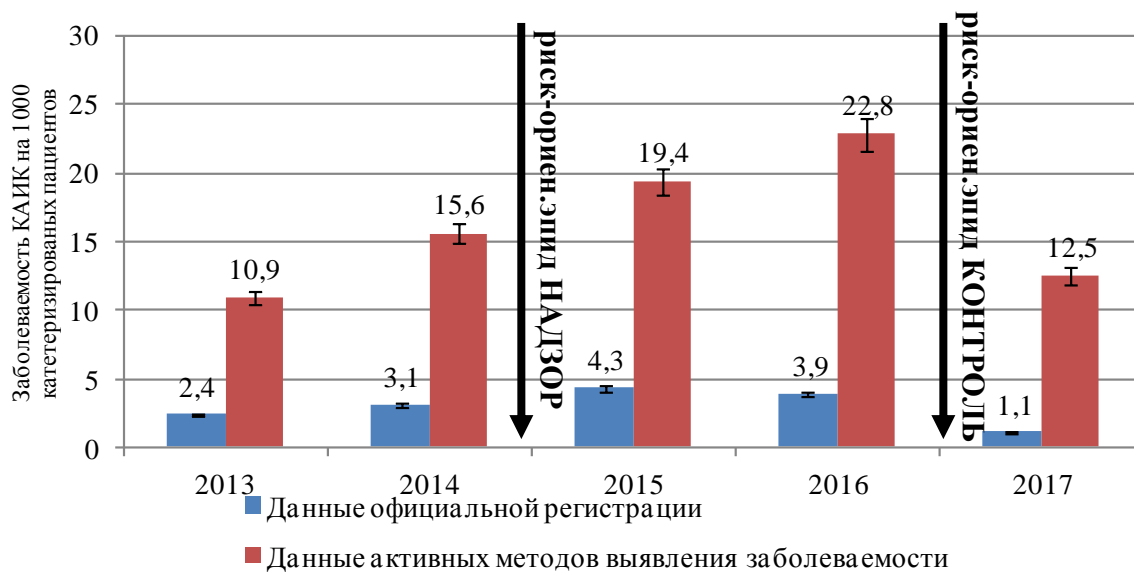


Рисунок 2 – Показатели заболеваемости по данным официальной регистрации, активному ретроспективному анализу (2013-2014 гг.) и проспективному наблюдению (2015-2016 гг.) и за 2017 г.

Была дана клинико-этиологическая характеристика КАИК по полученным более полным данным. Среди пациентов с КАИК преобладали женщины (63,6% случаев); средний возраст больных составил $50,7 \pm 8,3$ лет, наименьший – 32 года, наибольший – 64 года. Среднее время нахождения венозного катетера в центральной вене – 13,8 дней. Длительность катетеризации больных до момента возникновения КАИК составила $9,8 \pm 2,8$ дней. Наибольшую долю случаев КАИК составляли генерализованные формы инфекции – 63,2%. Однако надо отметить и значительный удельный вес локальных форм КАИК – 36,8%. Клиника локальных проявлений КАИК была разнообразной: от наличия инфильтрата до развития абсцесса. Типичные локальные воспалительные изменения в области введения катетера сопровождали генерализованную форму инфекции в 28,5% случаев.

В этиологической структуре КАИК преобладала грам-положительная флора (84,1%), наибольшую долю составляли микроорганизмы рода *Staphylococcus* (*S.aureus* – 42,1%, *S.epidermidis* – 28,9%, *S.saprophyticus* – 2,6%). Меньшую часть составляли другие микроорганизмы: *P.agglomerans* (7,9%), *Streptococcus spp.* (7,9%), *K.pneumoniae* (5,4%), *P.aeruginosa* (2,6%), *E.faecalis* (2,6%).

Анализ антибиотикочувствительности наиболее актуальных микроорганизмов показал, что максимальная резистентность проявлялась у *S.aureus* к пенициллинам (35,7-50%), цефалоспорином II и III поколения (35,7-36,4%), а также фторхинолонам (28,6%). Вместе с высокой резистентностью к бензилпенициллину, что закономерно, обращает на себя внимание высокий показатель распространенности устойчивости к цефтриаксону – 36,4 (95% ДИ 12,4-68,4).

При изучении распространенности оксациллин-резистентных культур на основании определения гена *mecA* методом ПЦР среди *Staphylococcus spp.* MRSA встречались с частотой 35,7 на 100 исследований (95% ДИ 25,5-45,9), MRSE –

25,0 на 100 исследований (95% ДИ 19,7-30,3). Культуры других видов микроорганизмов характеризовались высоким уровнем чувствительности к тестируемым антибиотикам. При изучении чувствительности монокультур *Staphylococcus spp.* к сериям стафилококковых бактериофагов была выявлена резистентность среди культур *S.aureus* и *CoNS* к 4 из 4 препаратов. Уровень распространенности нечувствительных культур составлял до 57,7%.

Выявлена устойчивость штаммов к ДС и АС у большинства видов микроорганизмов на низком уровне – в среднем 0,38%, неполная чувствительность была зафиксирована среди всех видов микроорганизмов на уровне от 0,4 до 9,8% к 5 из 6 препаратов. Наибольшую устойчивость и неполную чувствительность микроорганизмы *Staphylococcus spp.* и *Klebsiella spp.* проявили к АС на основе ХГБ, в среднем устойчивость была распространена на уровне 4,3 и 11,6 на 100 исследований. Штаммы *Staphylococcus spp.* демонстрировали наличие устойчивости и неполной чувствительности к разным группам ДС и АС. Наиболее часто микроорганизмы проявляли полную резистентность к 0,05% водному раствору ХГБ и композиционным ДС и АС на основе ЧАС+АМИН, и неполную чувствительность к хлорсодержащим, ЧАС, композиционным ЧАС+АМИН, катионным ПАВ антимикробным средствам (рисунок 3).

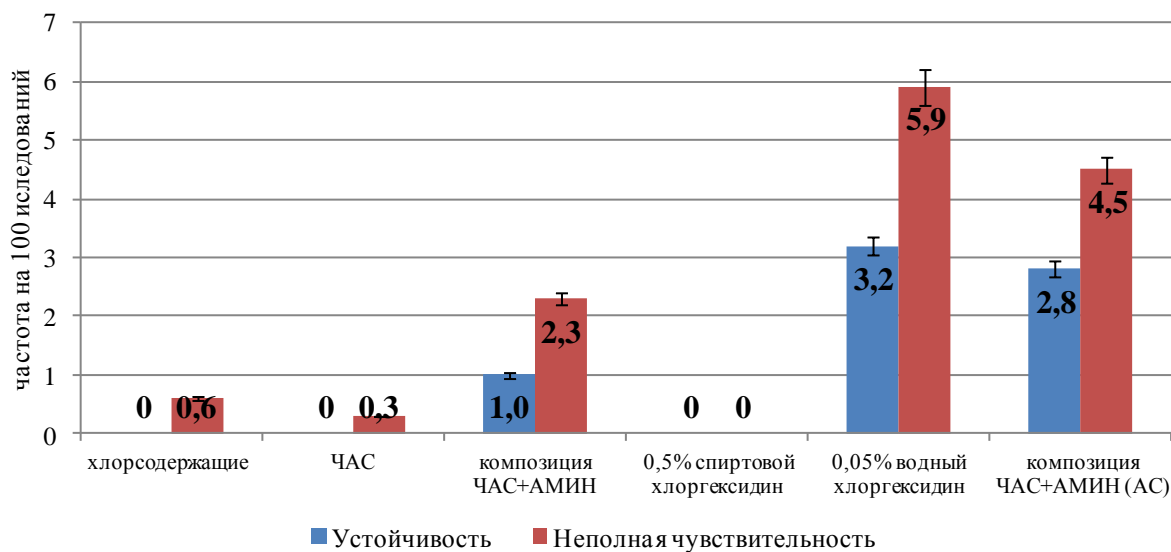


Рисунок 3 – Распространенность устойчивости и неполной чувствительности микроорганизмов *Staphylococcus spp.* к ДС и АС.

За период внедрения риск-ориентированной модели эпидемиологического надзора КАИК было выявлено, расшифровано и ликвидировано эпидемиологическое неблагополучие, проявившееся вспышкой КАИК стафилококковой этиологии среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. Причиной развития вспышки стало инфицирование пациентов, получающих гемодиализ, госпитальным штаммом *S.aureus*, циркулирующим в данном стационаре с контаминацией объектов внешней среды и формированием резервуара среди персонала и пациентов. Условиями, способствующими возникновению вспышки, были нарушение антисептического режима, гигиены рук медицинского персонала

при осуществлении венозного доступа, формирование устойчивости госпитального штамма к ДС и АС.

Таким образом, внедрение в классическую модель эпидемиологического надзора КАИК риск-ориентированного подхода позволило:

- более полно выявлять случаи КАИК;
- проводить полноценную этиологическую расшифровку случаев КАИК;
- рассчитывать стратифицированный показатель заболеваемости;
- идентифицировать риски инфекционных осложнений катетеризации, связанные с особенностями технологий лечебно-диагностического процесса и недостаточным обеспечением эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам;
- своевременно и полно диагностировать и расшифровывать эпидемические ситуации.

В связи с обновленными данными по заболеваемости КАИК и факторам риска был оптимизирован эпидемиологический контроль, направленный на минимизацию установленных рисков. В дополнение к общепринятым мерам профилактической и противоэпидемической защиты разработан и внедрен бандл (комплекс мероприятий, внедренных одновременно), включавший:

- стандартизацию процедуры постановки и ухода за катетером в трех ОРИТ, а также в тех отделениях, где после постановки ЦВК пациент проходил лечение;
- стандартизацию применения АС на основе ХГБ при работе с ЦВК и местом пункции;
- стандартизацию диагностических мероприятий при подозрении на случай КАИК с применением стандартного определения случая ИСМП;
- систематический внутренний аудит системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам по утвержденным критериям с принятием управленческих решений.

Внедрение стандартизации и обучение ей медицинского персонала позволили достоверно улучшить соблюдение эпидемиологически безопасных правил постановки сосудистых катетеров по 12 показателям на 5,2-38,7%. Комплаенс медицинского персонала при выполнении процедур ухода за ЦВК повысился по всем 9 контрольным показателям соблюдения требований эпидемиологической безопасности на 17,4-70,6%. В целом, система обеспечения эпидемиологически безопасной процедуры постановки и ухода достигла 92,5% соответствия требованиям СОПа. Оценка фактической эффективности риск-ориентированной модели эпидемиологического надзора и контроля КАИК продемонстрировала снижение показателя заболеваемости КАИК в 1,8 раз в 2017 году по сравнению с исходно определенным реальным уровнем заболеваемости в 2016 году: 12,5‰ (95% ДИ 11,8-13,2) vs 22,8‰ (95% ДИ 21,1-24,5) катетеризированных пациентов ($p=0,0001$) (рисунок 2).

Оптимизированная указанным образом система эпидемиологического надзора и контроля КАИК была внедрена в практическое здравоохранение и продемонстрировала фактическую эффективность.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что КАИК являлись крайне плохо диагностируемой нозологической формой ИСМП: среднемноголетняя заболеваемость по региону составила $0,015^{0/0000}$ (95% ДИ 0-0,048). Проведение углубленного ретроспективного анализа заболеваемости КАИК с применением стандартного определения случая позволило повысить выявляемость КАИК в 4,3 и 6,7 раза во взрослом и детском репрезентативных стационарах соответственно ($p=0,001$), но продемонстрировало неэффективность в отношении полноценной эпидемиологической диагностики заболеваемости с расчетом стратифицированных показателей и оценки риска возникновения инфекции.

2. Пациенты взрослых и детских ОРИТ имели высокий риск развития КАИК вследствие значительной катетеризационной нагрузки, определяемой широким охватом катетеризацией центральной вены (32,9% и 28,2% на 100 пациентов взрослых и детских ОРИТ соответственно), большим числом катетеризаций (в среднем 1384,8 и 411,5 катетеров в год соответственно), неоднократными катетеризациями пациента (в среднем, 1,3 и 1,5 – число катетеризаций на 1 пациента соответственно), длительностью катетеризации (удельный вес пациентов с длительностью катетеризации ≥ 7 дней составлял 75,4% и 64,3%, среднее время нахождения катетера в сосудистом русле – $16,5 \pm 2,6$ и $11,1 \pm 1,9$ суток соответственно), а так же применением недостаточно эпидемиологически безопасных медицинских технологий катетеризации (доступы, типы катетеров). Оценка эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам выявила функционирование неэффективной системы (соответствие критериям качества и безопасности медицинской деятельности – 33,9% и 40,7% во взрослом и детском стационарах соответственно).

3. В результате оценки применения антисептического средства на основе ХГБ выявлено отсутствие стандартизованного подхода к выбору и использованию антисептика по действующим методическим документам. По данным систематического обзора установлено наличие и распространенность устойчивости к ХГБ по фенотипическим (48,5% микроорганизмов, вариабельность показателя от 0,9% до 100%) и генотипическим (21,3% с вариабельностью от 0,7% и до 96,0%) признакам. По данным регионального мониторинга 47,4% (95% ДИ 37,2-57,6) клинических штаммов микроорганизмов проявляли устойчивость к 0,5% водному раствору ХГБ.

4. Разработанная модель риск-ориентированного эпидемиологического надзора КАИК, основанная на мониторинге манипуляции (катетеризация центральных вен) и оценке обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам, позволила повысить выявляемость КАИК в 1,6 раза и 6,2 раза по сравнению с предшествующими методами и официальной регистрацией соответственно. Установлено, что заболеваемость КАИК во взрослых ОРИТ характеризовалась высокой интенсивностью – общая заболеваемость составила 22,8 (95% ДИ 21,1-24,5) на 1000 катетеризированных пациентов, плотность инцидентности - 14,7 (95% ДИ

13,9-15,5) на 1000 катетеро-дней; преобладали генерализованные формы инфекции – 63,2%, но со значительным удельным весом локализованных форм (36,8%). Этиология характеризовалась широким спектром возбудителей с доминированием *Staphylococcus spp.* (73,6%). Выявлена и ликвидирована групповая заболеваемость КАИК среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа, связанная с циркуляцией госпитального штамма *S.aureus*.

5. Разработанная модель риск-ориентированного эпидемиологического контроля КАИК, направленная на минимизацию установленного риска путем стандартизации процедур эксплуатации центрального венозного катетера (постановка, уход, удаление) и использования антисептических средств, а также обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам, эпидемиологически эффективна. Внедрение риск-ориентированного эпидемиологического контроля привело к снижению уровня заболеваемости КАИК по сравнению с исходно определенным реальным уровнем заболеваемости в 1,8 раз: 12,5‰ (95% ДИ 11,8-13,2) vs 22,8‰ (95% ДИ 21,1-24,5) катетеризированных пациентов, $p=0,0001$.

Практические рекомендации

1. С учетом недостаточной эффективности традиционного подхода к осуществлению эпидемиологического надзора КАИК целесообразно использовать модель риск-ориентированного эпидемиологического надзора КАИК, в основе которой лежит мониторинг инвазивной процедуры и оценка обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам.

2. Мониторинг инвазивной процедуры необходимо осуществлять с разработкой пакета документов: СОП на каждый вид манипуляций с центральным венозным катетером, блок-схема и алгоритм по СОПу, стандартизованный протокол проведенной манипуляции, лист наблюдения за катетеризированным пациентом, чек-лист контроля манипуляции.

3. Рекомендуется включать определение чувствительности культур микроорганизмов к ХГБ в мониторинг резистентности к антимикробным препаратам. Необходимо стандартизовать подходы к применению ХГБ с учетом результатов определения устойчивости и клинических рекомендации.

4. Комплекс мероприятий по профилактике КАИК должен быть ориентирован на снижение риска развития инфекционных осложнений пункционной катетеризации вен и включать стандартизацию процедур постановки, ухода и удаления ЦВК, применения антисептических средств при работе с ЦВК и местом пункции, диагностических мероприятий при подозрении на случай КАИК с применением стандартного определения случая ИСМП, систематический внутренний аудит системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи катетеризированным пациентам по утвержденным критериям с принятием управленческих решений.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Представляет научный интерес и практическую значимость дальнейшая разработка риск-

ориентированного эпидемиологического надзора и контроля других нозологических форм ИСМП, связанных с инвазивными процедурами. Перспективным направлением так же представляется оценка коллективного риска развития КАИК, углубленное изучение особенностей развития биопленочных инфекций, ассоциированных с внутрисосудистым устройством, характеристик микроорганизмов возбудителей ИСМП в плане устойчивости к АМП, проведение поиска генетических детерминант комбинированной устойчивости, что может способствовать проведению более эффективных профилактических мероприятий.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Чанышева, Р.Ф. Мониторинг фагочувствительности в эпидемиологическом надзоре за стафилококковыми инфекциями [Электронный ресурс] / Р.Ф. Чанышева, О.В. Ковалишена, Д.В. Царева // VII Ежегодный Всероссийский Конгресса по инфекционным болезням с международным участием: материалы научно-практической конференции с международным участием (г. Москва, 30 марта – 1 апреля 2015 г.) – г. Москва, 2015 г. – С.363. Режим доступа: http://www.congress-infection.ru/Tezisi_2015.pdf.
2. Царева, Д.В. Анализ применения антисептиков в медицинских организациях и чувствительность к ним возбудителей внутрибольничных инфекций [Электронный ресурс] / Д.В. Царева // XX Нижегородская сессия молодых ученых: материалы региональной конференции (г. Н. Новгород, 25 мая 2015 года) – Н. Новгород: [б. и.], 2015 – Режим доступа: <http://sessiann.ru/news/55>.
3. Ковалишена, О.В. Анализ госпитального сегмента регионального рынка антисептических средств и чувствительности к ним возбудителей внутрибольничных инфекций [Электронный ресурс] / О.В. Ковалишена, А.С. Благонравова, Д.В. Царева // Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 23 октября 2015 года) – Н. Новгород, 2015 г. – Режим доступа: http://www.medial-journal.ru/uploads/objects/rf_journal_article/1/171/pdf/%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%8B.pdf
4. Квашнина, Д.В. Комплексная оценка применения хлоргексидина как кожного антисептик [Электронный ресурс] / Д.В. Квашнина // Здоровье медицинского персонала и обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской деятельности: материалы всероссийской научно-практической конференции (г.Омск, 21 апреля 2016 года). – Режим доступа: http://www.medial-journal.ru/uploads/objects/rf_journal_article/1/189/pdf/tezisy_1-2016.pdf
5. Квашнина, Д.В. Критический анализ применения хлоргексидина как кожного антисептика / Д.В. Квашнина // Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями: материалы всероссийской научно-практической конференции (г. Н. Новгород, 25 мая 2016 года). Под ред. д.м.н., проф. Е.И. Ефимова – Н. Новгород: Типография «Растр-НН», 2016. – С. 289-293.
6. Квашнина, Д.В. Характеристика катетер-ассоциированных инфекций кровотока в детских и взрослых отделениях реанимации и интенсивной терапии [Электронный ресурс] / Д.В. Квашнина // Проблемы эпидемиологии от истории к современности (к 85-летию юбилею кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова): материалы научно-практической конференции (г. Москва, 19 мая 2016 г.). – Москва, 2016 г. – Режим доступа: <http://www.chelsma.ru/files/misc/160519epidemiologijasbtaiokh.pdf>.

7. Квашнина, Д.В. Оценка риска возникновения катетер-ассоциированных инфекций кровотока у пациентов в условиях ОРИТ двух многопрофильных стационаров / Д.В. Квашнина [Электронный ресурс] // Научная сессия молодых ученых и студентов-2016 «Медицинские этюды»: материалы всероссийской научно-практической конференции (г. Н. Новгород, 16 марта 2016 года). – Н. Новгород, 2016 г. – Режим доступа: <http://medread.ru/2016/03/15/nauchnaya-sessiya-meditsinskie-etyudy/>
8. Саперкин, Н.В. Устойчивость бактерий к дезинфектантам: оценка доказательной базы [Электронный ресурс] / Н.В. Саперкин, Л.А. Алебашина, Д.В. Квашнина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 157-164 – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/article/view?id=25429>
9. Квашнина, Д.В. Оценка применения хлоргексидина как антисептического средства / Д.В. Квашнина, О.В. Ковалишена // Медицинский альманах. – 2016. – № 3(43). – С. 62-66.
10. Квашнина, Д.В. Комплексная клинико-этиологическая и эпидемиологическая характеристика катетер-ассоциированных инфекций кровотока / Д.В. Квашнина, О.В. Ковалишена, Н.А. Беянина // Медицинский альманах. – 2017. – 4(49). – С. 41-46.
11. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). Клинические рекомендации / Н.И. Брико, Д.Ш. Биккулова, Е.Б. Брусина, Д.В. Квашнина [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2017. – 44 с.
12. Квашнина, Д.В. Распространенность устойчивости микроорганизмов к хлоргексидину по данным систематического обзора и анализа регионального мониторинга резистентности // Д.В. Квашнина, О.В. Ковалишена // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т.3, №1. – 63-71. – Режим доступа: https://docs.wixstatic.com/ugd/01af9a_7d67c56a08fa42e1aa6d33d2ca3b855.pdf
13. Квашнина, Д.В. Оценка технологий лечебно-диагностического процесса и риска развития осложнений при пункционной катетеризации центральных вен / Д.В. Квашнина, О.В. Ковалишена // Медицинский альманах. – 2018. – № 4(55)). – С. 11-17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП – антимикробные препараты	ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
АС – антисептическое средство	ПАВ – поверхностно-активные вещества
ДДМ – диско-диффузионный метод	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ДС – дезинфицирующее средство	СОП - стандартная операционная процедура
ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи	ФКР – федеральные клинические рекомендации
КАИК – катетер-ассоциированные инфекции кровотока	ХГБ – хлоргексидин биглюконат
КОЕ – колониеобразующая единица	ЦВК – центральный венозный катетер
КР – клинические рекомендации	ЧАС – четвертичные аммониевые соединения
МО – медицинская организация	CoNS – coagulase negative staphylococcus species (коагулазонегативные стафилококки)