

ПОПОВ

Дмитрий Александрович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ,  
АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ  
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ**

14.01.20 – «анестезиология и реаниматология»

03.02.03 – «микробиология»

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Москва – 2014**

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева» Российской академии медицинских наук

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН и РАМН

**Бокерия Лео Антонович**

доктор медицинских наук, профессор

**Ярустовский Михаил Борисович**

**Официальные оппоненты:**

**Еременко Александр Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии II (кардиореанимации) ФГБУ «Российский научный центр хирургии имени Б.В.Петровского» Российской академии медицинских наук

**Лекманов Андрей Устинович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

**Пхакадзе Тамара Яковлевна** – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией микробиологии ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения РФ

**Ведущая организация:** ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится **24 октября 2014 г.** в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 001.015.01 при ФГБУ «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» РАМН по адресу: 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» РАМН ([www.bakulev.ru](http://www.bakulev.ru)).

Автореферат разослан **4 сентября 2014 г.**

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук



Газизова Динара Шавкатовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Несмотря на прогресс современной медицины, инфекционные осложнения после операций на сердце остаются серьезной проблемой. Даже при плановых вмешательствах их частота может достигать 21% [Michalopoulos A et al., 2006, Vranken NP et al., 2014]. Патогенез данных осложнений в кардиохирургии имеет ряд особенностей, обусловленных индукцией системного воспаления вследствие операционной травмы, а также воздействия на организм искусственного кровообращения (ИК) и гипотермии [Бокерия Л.А., Самуилова Д.Ш., 2007].

Необходимым условием эффективного лечения инфекционных осложнений является их ранняя диагностика. Традиционные бактериологические исследования в полной мере не отвечают требованиям современной клинической практики вследствие значительных временных затрат при их реализации. Это объясняет необходимость разработки новых экспресс-методов, в частности, технологий, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР) и масс-спектрометрии. Ранней диагностике инфекции может способствовать использование биомаркеров, таких как прокальцитонин (ПКТ) и пресепсин (ПСП). Необходима всесторонняя оценка их диагностического потенциала у кардиохирургических больных.

Рост устойчивости микроорганизмов является глобальной проблемой [Решедько Г.К. с соавт., 2008]. В отсутствие принципиально новых антибиотиков необходимо обеспечить максимально адекватный подход к их использованию, для чего, в частности, требуется внедрение в практику соответствующих лечебно-диагностических алгоритмов, созданных с учетом патогенеза инфекционных осложнений после кардиохирургических операций. Важным направлением в борьбе с ин-

фекцией также является микробиологический и санитарно-бактериологический мониторинг. Определенное значение в терапии сепсиса могут иметь методы элиминации повреждающих факторов (липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий, цитокинов).

Ряд вопросов диагностики, антимикробной терапии и профилактики инфекции в кардиохирургии остается недостаточно изученным, из чего следует актуальность настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Разработать пути оптимизации лечебно-диагностических и профилактических мероприятий при инфекционных осложнениях после кардиохирургических операций.

### **Задачи исследования**

1. Оценить распространенность и структуру гнойно-септических осложнений у больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии после операций на сердце и сосудах;
2. Проанализировать результаты микробиологического и санитарно-бактериологического мониторинга в клинике кардиохирургии;
3. Оценить прогностическую ценность нового маркера сепсиса – растворимой укороченной формы макрофагального рецепторного белка CD14 – sCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных;
4. Определить эффективность новых экспресс-методов диагностики bacteriemia;
5. Оценить эффективность и безопасность применения новых экстракорпоральных методов лечения в комплексной интенсивной терапии сепсиса у больных после операций на открытом сердце;

6. Разработать и внедрить в клиническую практику алгоритм ранней диагностики и антимикробной терапии при послеоперационной инфекции и сепсисе у кардиохирургических больных;
7. Определить эффективность административного регулирования применения антибиотиков в кардиохирургической клинике с ограничением выдачи препаратов данной группы в отделения путем авторизации врачебных назначений.

### **Научная новизна**

В работе впервые проведен детальный анализ результатов микробиологического и санитарно-бактериологического мониторинга в ведущем кардиохирургическом стационаре РФ за двенадцатилетний период. Впервые определена прогностическая ценность пресепсина в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. Впервые изучен потенциал метода ПЦР в режиме реального времени при диагностике бактериемии после операций на открытом сердце. Впервые разработан способ ускоренной идентификации рода возбудителей бактериемий с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии. Впервые изучены результаты этиопатогенетической терапии тяжелого сепсиса с применением комбинации методов селективной сорбции эндотоксина и гемодиализа с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров. Впервые проведен комплексный клинико-фармакологический анализ применения антимикробных средств в кардиохирургической клинике.

### **Практическая значимость**

Установлено, что рутинное проведение микробиологического мониторинга обеспечивает рациональный выбор режимов стартовой

эмпирической антимикробной терапии при развитии послеоперационных инфекционных осложнений. Использование биомаркеров позволяет проводить раннюю диагностику, а также прогнозировать развитие инфекционных осложнений и летальность в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Применение ускоренных методов идентификации возбудителей бактериемии способствует более раннему началу этиотропной терапии и улучшению результатов лечения. Использование комбинированных методов экстракорпоральной терапии тяжелого сепсиса способствует снижению летальности при данном осложнении. Внедрение системы авторизации назначения антимикробных препаратов позволяет повысить клинико-экономическую эффективность их использования.

### **Внедрение в практику**

Основные результаты исследования, научные выводы и практические рекомендации внедрены в практику и используются в работе отделений реанимации и интенсивной терапии, лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии, отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии, а также профильных отделений НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН и могут быть использованы в других кардиохирургических центрах.

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

1. Микробиологический и санитарно-бактериологический мониторинг являются ключевыми элементами антиинфекционной стратегии в кардиохирургическом стационаре;
2. Определение уровня прокальцитонина и пресепсина после операций на открытом сердце позволяет выявлять больных с повышен-

ным риском развития инфекционных осложнений и неблагоприятного исхода;

3. Применение комбинированных методов экстракорпоральной терапии способствует снижению летальности у больных с тяжелым сепсисом;
4. Административное регулирование применения антибиотиков в кардиохирургической клинике является эффективным методом рационализации их применения.

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 86 научных работ, в том числе 26 статей в ведущих рецензируемых журналах, определяемых ВАК. Также получен патент РФ на изобретение (RU 2495939, приоритет от 25.08.2011 г.).

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на русском языке на 248 страницах машинописи, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиография включает 293 источника, в том числе 80 отечественных и 213 зарубежных публикаций. Диссертация иллюстрирована 70 таблицами и 33 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Проведен комплексный мониторинг 1149 больных (1073 взрослых и 76 детей), оперированных по поводу врожденных и приобретенных заболеваний сердца и сосудов в период с января 2006 по март 2013 г. Возраст взрослых больных составил 54 (45-61) лет (от 18 до 81 лет), детей – 11,6 (5-18) мес. (от 1,5 мес. до 2,5 лет) – табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных по разделам работы

| Раздел                                                   | n   | Взрослые | Дети |
|----------------------------------------------------------|-----|----------|------|
| Исследование распространенности инфекции в ОРИТ          | 72  | 23       | 49   |
| Тест на ПКТ при активном инфекционном эндокардите        | 33  | 33       | –    |
| Оптимизация антимикробной терапии с помощью теста на ПКТ | 900 | 873      | 27   |
| ПСП как предиктор инфекционных осложнений и летальности  | 51  | 51       | –    |
| ПЦР-диагностика бактериемий                              | 37  | 37       | –    |
| Сочетанная экстракорпоральная терапия тяжелого сепсиса   | 56  | 56       | –    |

Среди взрослых больных преобладали пациенты с клапанной патологией сердца (853 больных – 79,5%), из них у 91 больного (8,5%) был активный инфекционный эндокардит (ИЭ). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в качестве основного диагноза была диагностирована у 195 пациентов (18,2%). Наиболее частой основной патологией у детей были дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок (23,7%), а также тетрада Фалло (15,8%).

Вид хирургического пособия определялся имевшейся кардиальной патологией (изолированное и сочетанное протезирование (пластика) клапанов сердца, коронарное шунтирование, а также комбинированные операции у взрослых больных, радикальные и паллиативные операции по поводу врожденных пороков сердца у детей).

Регистрация клинико-лабораторных данных осуществлялась с помощью системы автоматизированной истории болезни MedWork (Master Lab Inc, Россия).

### **Распространенность инфекционных осложнений в ОРИТ**

Исследование произведено в 2 этапа. На I этапе (фрагмент международного многоцентрового обсервационного исследования EPIC

II), были включены все больные, находившиеся в ОРИТ по состоянию на 8 мая 2007 г. (27 больных (8 взрослых – 49,5 (44-58) лет и 19 детей – 6 (2-20) мес.)). На II этапе (фрагмент Российского многоцентрового обсервационного исследования РИОРИТа) были проанализированы данные 45 больных в возрасте от 1,5 мес. до 71 года (30 детей – 8 (3-19) мес. и 15 взрослых – 52 (46-59) лет), находившихся в ОРИТ по состоянию на 15 октября 2008 г. К моменту включения в исследование больные пребывали в ОРИТ в течение 6 (1-18) сут. (от 1 до 63 сут.) и 2 (1-13) сут. (от 1 до 210 сут.) на I и II этапах соответственно.

Осложнения раннего послеоперационного периода по обоим этапам исследования, приведшие к пролонгированному (>72 ч.) пребыванию пациентов в ОРИТ, приведены в табл. 2 и 3 для взрослых больных и детей соответственно.

Таблица 2. Осложнения раннего послеоперационного периода (взрослые)

| Характеристика                       | I этап, n=8 |      | II этап, n=15 |     |
|--------------------------------------|-------------|------|---------------|-----|
|                                      | n           | %    | n             | %   |
| Сердечная недостаточность            | 2           | 25   | 3             | 20  |
| Дыхательная недостаточность          | 1           | 12,5 | 1             | 6,7 |
| Неврологические нарушения            | 1           | 12,5 | 3             | 20  |
| Кровотечение                         | –           | –    | 1             | 6,7 |
| Синдром полиорганной недостаточности | 1           | 12,5 | 3             | 20  |

Таблица 3. Осложнения раннего послеоперационного периода (дети)

| Характеристика                       | I этап, n=19 |      | II этап, n=30 |      |
|--------------------------------------|--------------|------|---------------|------|
|                                      | n            | %    | n             | %    |
| Сердечная недостаточность            | 4            | 21   | 8             | 26,7 |
| Дыхательная недостаточность          | 5            | 26   | 6             | 20   |
| Неврологические нарушения            | 3            | 15,8 | 1             | 3,3  |
| Синдром полиорганной недостаточности | 2            | 10,5 | 4             | 13,3 |

Регистрировались деперсонифицированные данные, отражающие, среди прочего, наличие, локализацию и этиологию очага инфекции, а также исход заболевания.

## **Микробиологический и санитарно-бактериологический мониторинг**

В период с января 2002 по декабрь 2013 г. исследовано 88418 образцов клинического материала от больных ОРИТ, а также профильных хирургических отделений. Исследовано проб: крови – 34055, отделяемого нижних дыхательных путей – 21630, раневого отделяемого – 2699, биопсийного материала – 1978, мочи – 1031. Доля положительных результатов в среднем составляла 46,2%. Санитарно-бактериологический мониторинг включал в себя анализ результатов 124074 исследований (41798 – для контроля стерильности, 79107 смывов для оценки обсемененности санитарно-показательными микроорганизмами, а также 3169 исследований воздуха), выполненных в аналогичный период времени.

Выделение и идентификация микроорганизмов проводились по стандартным методикам. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с указаниями руководств NCCLS/CLSI.

## **Биомаркеры инфекции в кардиохирургии**

В рамках изучения диагностического потенциала ПКТ при бактериемии, ретроспективно сопоставлены результаты исследования 10158 пар образцов крови, взятых одномоментно для посева и теста на ПКТ у 4113 кардиохирургических пациентов с подозрением на бактериемию. Пробы были взяты в среднем на 6 сутки после операции (минимум – 2, максимум – 124 сут.).

Для определения диагностической ценности ПКТ при активном ИЭ проведен периоперационный мониторинг его концентрации у 33 взрослых пациентов (возраст 49 (22-57) лет). У 21/33 (64%) пациентов имелся ИЭ нативных клапанов, у 12/33 (26%) – протезный эндокардит. Диагноз устанавливался по модифицированным критериям Дюка.

На основании уровня ПКТ до операции выделено 2 группы пациентов: группа А (n=18) – с уровнем ПКТ <0,25 нг/мл и группа В (n=15) – с ПКТ >0,25 нг/мл. В данных группах изучена периоперационная динамика ПКТ в соотношении с исходом лечения.

Для определения потенциала ПКТ в решении проблемы рационального применения антибиотиков выполнен 1321 тест на ПКТ у 834 взрослых кардиохирургических пациентов, находившихся в ОРИТ 3 сут. и более (от 3 до 239 сут., в среднем 7 сут.). Среднее количество тестов на одного больного составило 1,6 (от 1 до 7). Если на фоне проводимого лечения выявляли нормальный уровень ПКТ или регистрировали его снижение в динамике на 30% и более за сутки [Meisner M., 2000], то терапия признавалась эффективной. Высокий уровень ПКТ и/или нарастание его в динамике служило основанием для пересмотра режима антибиотикотерапии.

С целью определения прогностической ценности ПСП как предиктора развития инфекционных осложнений в исследование включены взрослые пациенты (n=51), оперированные по поводу приобретенных пороков сердца в условиях ИК. Сформировано 2 группы больных: группа I (n=32) – без инфекционных осложнений и группа II (n=19) – с послеоперационной инфекцией (табл. 4).

Таблица 4. ПСП как предиктор послеоперационных инфекционных осложнений – исходная характеристика больных

| <b>Показатели</b>          | <b>Группа I</b> | <b>Группа II</b> | <b>р</b> |
|----------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Возраст, лет               | 57 (51-65)      | 62 (60-66)       | 0,08     |
| Время ИК, мин              | 171 (130-197)   | 162 (121-296)    | 0,6      |
| Время пережатия аорты, мин | 100 (76-120)    | 95 (72-156)      | 0,99     |
| Длительность ИВЛ, ч.       | 26 (20-35)      | 95 (29-195)      | <0,001   |
| Пребывание в ОРИТ, ч.      | 25 (20-36)      | 96 (28-240)      | 0,002    |

Группы статистически значимо не различались по возрасту, длительности ИК и времени пережатия аорты.

Концентрация ПКТ в плазме крови определялась с применением фермент-связанного флуоресцентного метода (VIDAS B·R·A·H·M·S ПКТ, bioMérieux, Франция). Уровень ПСП измеряли путем проведения хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (PATHFAST Presepsin, Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония).

### **Новые методы диагностики бактериемии**

С целью сопоставления результатов, полученных методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, с данными гемокультивирования при клиническом подозрении на наличие бактериемии, в исследование включено 37 взрослых пациентов (возраст – 59 (56-68) лет), находившихся в ОРИТ после операций по поводу сердечно-сосудистой патологии. Исследовано 43 образца крови; параллельно с посевом выполняли ПЦР-анализ (SeptiFast (Roche Diagnostics, Швейцария)) по методике, рекомендуемой производителем.

Для определения эффективности идентификации гемокультур с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) в сравнении с традиционным культуральным методом в проспективное исследование включено 93 гемокультуры, полученные от 84 взрослых кардиохирургических пациентов с бактериемией в раннем послеоперационном периоде, находящихся в ОРИТ. В процессе анализа образец жидкой питательной среды из «проросшего» флакона в объеме 1,5 мл центрифугировали (2000 g, 10 мин), осадок высушивали и подвергали кислому метанолизу в 1,2N HCl в метаноле (1 час, 80°C). Далее реакционную смесь экстрагировали *n*-гексаном, экстракт высушивали, после чего обрабатывали 20 мкл N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида при 80°C в течение 15 мин. Полученный продукт растворяли в 80 мкл *n*-гексана и исследовали мето-

дом ГХ-МС. Интерпретация результатов производилась на основании соответствия маркеров клинически значимым микроорганизмам [Вей-ант Р. с соавт., 1999].

С целью прямого определения чувствительности гемокультур к антибиотикам, минуя фазу получения чистой культуры на средах накопления, в сравнительное проспективное исследование включено 88 гемокультур, полученных от кардиохирургических больных: КНС – 38, *A.baumannii* – 17, *E. faecium* – 10, *K. pneumoniae* – 9, *P. aeruginosa* – 5, *E.coli* – 3, *E. faecalis* – 3, *S. aureus* – 2, *C. meningosepticum* – 1. Содержимое «проросших» флаконов окрашивали по Граму и подвергали микроскопии, после чего, в случае монокультуры, осуществляли приготовление разведения для постановки диско-диффузионного метода. Через 10 мин после инокуляции агара Мюллера-Хинтона на его поверхность помещали диски с тестируемыми антибиотиками (оксациллин, ванкомицин, линезолид, тигециклин – для стафилококков; ванкомицин, линезолид, ампициллин, ко-амоксиклав, гентамицин-120 – для энтерококков; полимиксин, цефтриаксон, цефтазидим, ципрофлоксацин, левофлоксацин, имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем, нетилмицин, амикацин, тигециклин, ко-тримоксазол – для грамотрицательных палочек). Параллельно проводили выделение чистых культур, их идентификацию и определение чувствительности к антибиотикам традиционными методами.

### **Сочетанная экстракорпоральная терапия тяжелого сепсиса**

В период с января 2011 г. по май 2013 г. в проспективное исследование включено 26 взрослых пациентов после реконструктивных операций на сердце и сосудах. Критериями включения в исследование было наличие клинических признаков тяжелого сепсиса (наличие син-

дрома системной воспалительной реакции + очаг инфекции + недостаточность двух и более органов и/или систем) и эндотоксинемии – уровень активности эндотоксина (ЕАА – Endotoxin Activity Assay)  $\geq 0,6$  Ед. при значениях ПКТ более 2 нг/мл. В исследование не включались пациенты с несанированным очагом хирургической инфекции, с продолжающимся кровотечением или высоким риском его развития, при наличии терминальной сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $<25\%$ ), среднее артериальное давление (АД ср.)  $<65$  мм рт.ст., зависимость от адреналина в дозе  $>0,2$  мкг/кг/мин), а также при тяжести состояния по шкале APACHE II  $>33$  баллов.

В комплексную интенсивную терапию тяжелого сепсиса у больных исследуемой группы была включена селективная ЛПС-адсорбция (картриджи Togaumuxin<sup>TM</sup> PMX-F, Toga, Япония) в сочетании с гемодиализом с использованием сверхвысокопроницаемых фильтров (Ultraflux EMiC2, Fresenius Medical Care, Germany) в одном контуре. Терапию начинали в среднем на 6 сут. после оперативного вмешательства (от 4 до 13 сут.) при постановке диагноза тяжелого сепсиса.

В контрольную группу ретроспективно включены 30 больных, пролеченных в период с января 2009 г. по декабрь 2010 г., ранний послеоперационный период у которых осложнился развитием тяжелого сепсиса. В данной группе 21 пациент был оперирован по поводу клапанной патологии сердца, у 9 была произведена реваскуляризация миокарда.

Очагом инфекции во всех случаях была подтвержденная клинически и рентгенологически ИВЛ-ассоциированная пневмония. Исходная сравнительная характеристика больных исследуемой и контрольной

групп представлена в табл. 5. По основным клиническим показателям пациенты исследуемой и контрольной групп были сопоставимы.

Таблица 5. Исходная клиническая характеристика больных

| Показатели                           | Исследуемая группа | Контрольная группа | р     |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Количество больных                   | 26                 | 30                 | NA    |
| Возраст, лет                         | 57 (48-62)         | 57 (51-61)         | 0,7   |
| Пол, м/ж                             | 18/8               | 19/11              | 0,86  |
| Масса тела, кг                       | 81 (78-96)         | 78 (67-91)         | 0,08  |
| Время ИК, мин                        | 158 (136-220)      | 208 (148-266)      | 0,1   |
| Время пережатия аорты, мин           | 104 (83-121)       | 112 (90-150)       | 0,3   |
| АД ср., мм. рт. ст.                  | 76 (65-81)         | 80 (75-85)         | 0,14  |
| ФВ ЛЖ, %                             | 29 (27-32)         | 31 (29-33)         | 0,22  |
| ЧСС, уд/мин                          | 101 (91-110)       | 100 (88-107)       | 0,57  |
| Температура тела, °С                 | 38,4 (37,7-38,9)   | 38,2 (37,7-38,9)   | 0,5   |
| Лейкоциты, $1 \times 10^9/\text{л}$  | 17,1 (10,6-19)     | 15,3 (9,7-19,5)    | 0,9   |
| Тромбоциты, $1 \times 10^9/\text{л}$ | 121 (73-156)       | 116 (74-150)       | 0,75  |
| ПКТ, нг/мл                           | 8,19 (3,87-19)     | 5,59 (2,84-15)     | 0,26  |
| ЕАА, Ед.                             | 0,73 (0,68-0,79)   | 0,66 (0,6-0,7)     | 0,062 |
| Адреналин, мкг/кг/мин                | 0,07 (0,05-0,1)    | 0,08 (0,05-0,1)    | 0,69  |
| Норадреналин, мкг/кг/мин             | 0,1 (0,05-0,2)     | 0,08 (0,06-0,11)   | 0,92  |
| Допамин, мкг/кг/мин                  | 5 (2-6)            | 5 (3,5-8)          | 0,12  |
| $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$          | 226 (127-285)      | 224 (165-262)      | 0,89  |
| Использование ВАБКП                  | 4/26 (15%)         | 8/30 (26%)         | 0,48  |
| Острое почечное повреждение          | 23/26 (88%)        | 24/30 (84%)        | 0,9   |
| APACHE II, балл                      | 28 (25-31)         | 27 (24-32)         | 0,73  |
| SOFA, балл                           | 13 (11-14)         | 13(12-14)          | 0,95  |

ВАБКП – внутриаортальная баллонная контрпульсация

NA – неприменимо

Комплексная интенсивная терапия сепсиса в обеих группах проводилась с учетом рекомендаций Surviving Sepsis Campaign. В течение 1 часа с момента постановки диагноза тяжелого сепсиса выполнялось назначение антибиотиков в деэскалационном режиме (карбапенем с антисинегнойной активностью  $\pm$  ванкомицин или линезолид) с последующей оценкой адекватности и, при необходимости, пересмотром терапии по результатам микробиологического мониторинга.

Клинические и лабораторные данные регистрировались до начала экстракорпоральной терапии, затем спустя 12 часов после завершения двух гибридных процедур. В контрольной группе данные были зарегистрированы в день постановки диагноза тяжелого сепсиса, в последующем – через 72 часа.

Активность эндотоксина определяли люминометрическим методом с помощью наборов EAA (Spectral Diagnostics Inc., Канада). Уровень IL-1b и TNF- $\alpha$  определяли с помощью реагентов ProCon («Протеиновый контур», СПб., Россия). Определение IL-8 и IL-10 производили с применением наборов American Diagnostica Inc., США. Метод определения уровня ПКТ указан выше.

### **Оптимизация применения антимикробных препаратов в кардиохирургическом стационаре**

Проведен стандартный ABC и ATC/DDD анализ потребления антибиотиков у взрослых больных в периоды до и после внедрения системы административного регулирования (май 2010 – апрель 2011 гг. и май 2011 – апрель 2012 гг. соответственно). Система регламентировала выдачу антибиотиков из аптеки, которая осуществлялась только по авторизованным листам назначений, за исключением препаратов для периоперационной антибиотикопрофилактики (цефазолина, цефуроксима и амоксициллина/клавуланата).

### **Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программ Statistica 7 (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 20 (IBM Software, США). Параметрические данные представлены в виде среднего значения, среднеквадратического отклонения и/или стандартной ошибки среднего. Для оценки наличия статистически зна-

чимых различий между группами использован t-тест Стьюдента. Непараметрические данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля), для выявления статистически значимых различий при сравнении групп данных использован метод Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена. Различия в сравниваемых группах при  $p < 0,05$  приняты статистически значимыми.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Распространенность инфекционных осложнений в ОРИТ**

На первом этапе скрининга диагноз бактериальной инфекции был выставлен 18/27 (67%) больным, причем он был верифицирован микробиологически у 7/18 (39%) больных. Лидировали инфекции дыхательных путей (13/27 – 48%), в 2/27 (7,4%) имели место инфекции кровотока, инфекции другой локализации были у 3 больных (11%).

Больные с инфекционными осложнениями находились в ОРИТ значительно дольше, чем пациенты без инфекции (13,5 (6-27) сут. (от 3 до 63 сут.) по сравнению с 1 (1-4) сут. (от 1 до 5 сут.),  $p < 0,001$ ). При этом инфекционные осложнения имелись у всех больных, находившихся в ОРИТ в течение  $\geq 6$  сут. ( $n=14$ ); при длительности пребывания в ОРИТ менее 6 сут. инфекция отмечалась в 4/13 (31%) случаев. Госпитальная летальность составила 6/27 (22%). У всех умерших пациентов в момент включения их в исследование имелись признаки бактериальной инфекции; у выживших они отмечались в 57% случаев (12/21).

На втором этапе скрининга диагноз бактериальной инфекции был выставлен 17/45 (38%) больным, причем он был верифицирован микробиологически у 15/17 (88%) больных. Лидировали инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония) – 15/45 (33,3%), причем в 10/15 (в 67% случаев) они сопровождалась бактериемией. Инфекции другой

локализации имелись у 2 больных (4,4%). Больные, у которых были диагностированы инфекционные осложнения, на момент включения в исследование находились в ОРИТ статистически значимо дольше, чем больные без инфекции (15 (13-26) сут. (от 6 до 210 сут.) против 1 (1-2) сут. (от 1 до 12 сут.),  $p < 0,001$ ).

Анализ показал высокую распространенность инфекции в популяции больных, находящихся в ОРИТ кардиохирургического профиля. Полученные результаты являются ожидаемыми и согласуются с данными предшествующих исследований (в частности, EPIC – включено 10038 больных, бактериальные инфекции выявлены у 44,8% пациентов ОРИТ). Существенный разброс показателя распространенности инфекционных осложнений на первом и втором этапах исследования предопределен дизайном протокола и обусловлен случайными факторами, приводящими к «концентрации» тяжелых больных в отделении в различные периоды времени. При этом инфекция обычно развивается как вторичное осложнение у пациентов, длительно находящихся в ОРИТ по поводу основной патологии и неинфекционных осложнений и не затрагивает больных, кратковременно проходящих через ОРИТ.

### **Характеристика возбудителей инфекционных осложнений у кардиохирургических больных**

На рис. 1 представлены общие тенденции изменения структуры основных возбудителей госпитальных инфекций во времени. Отмечено снижение частоты выделения грамположительных микроорганизмов с соответствующим возрастанием доли грамотрицательных бактерий. При этом в период с 2002 по 2009 гг. средний ежегодный прирост доли последних составлял порядка 3%, а в 2010 г. зарегистрировано возрастание доли грамотрицательных бактерий сразу на 12%, что было преимущественно обусловлено ростом частоты выделения *A. baumannii*.

Доля грамположительных микроорганизмов в динамике снизилась с 60,4% в 2002 г. до 29% в 2013 г. Частота выделения дрожжеподобных грибов из клинического материала была сравнительно невысокой.

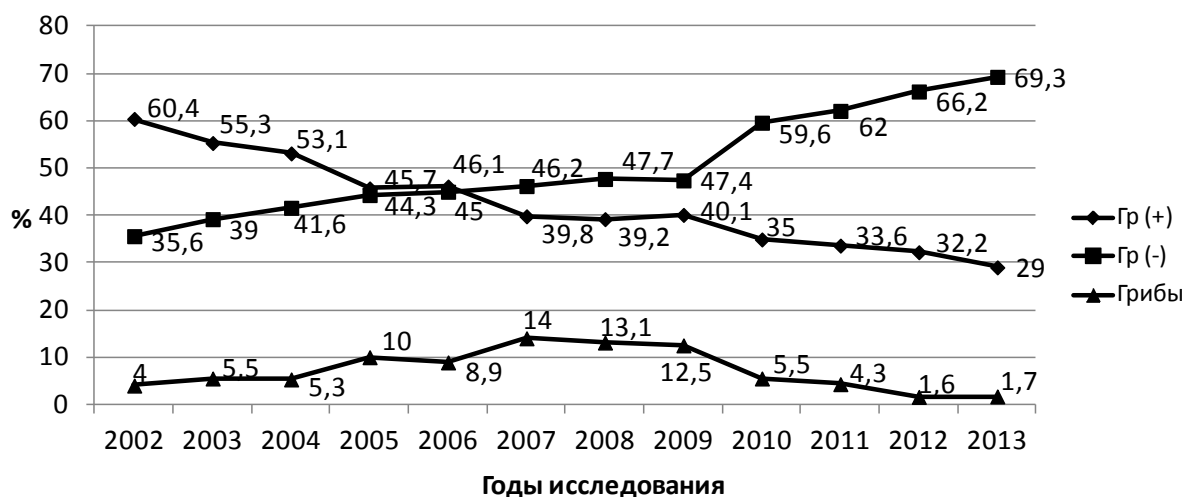


Рисунок 1

Тенденции изменения структуры возбудителей, %

Детализация структуры ведущих возбудителей госпитальных инфекций по годам представлена в табл. 6.

Таблица 6. Структура возбудителей госпитальных инфекций, %

| Микроорганизм             | 2002       | 2003        | 2004       | 2005        | 2006        | 2007        | 2008        | 2009        | 2010        | 2011        | 2012        | 2013        |
|---------------------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <i>KHC</i>                | 42,7       | 37,1        | 37,2       | 29,4        | 26,2        | 23,8        | 19,5        | 23,2        | 20,9        | 21          | 20,3        | 15,6        |
| <i>A. baumannii</i>       | 3,5        | 2,9         | 1,9        | 4           | 4,1         | 3,5         | 2           | 4,3         | 25          | 18,4        | 20,7        | 13,4        |
| <i>K. pneumoniae</i>      | 2,4        | 16,2        | 21,7       | 17,1        | 15,2        | 19,5        | 14,8        | 11,1        | 15          | 18          | 17,8        | 23          |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 8,5        | 4,8         | 4          | 5,2         | 6,1         | 7,2         | 8,6         | 10,5        | 5,1         | 10,6        | 9,7         | 13,3        |
| <i>E. coli</i>            | 5,4        | 3,2         | 2,5        | 4,5         | 5,7         | 4,5         | 10,4        | 7,8         | 6,3         | 6,3         | 6,7         | 6,5         |
| <i>Пр. энтеробактерии</i> | 10,2       | 6,1         | 7,4        | 9,5         | 7,1         | 4,6         | 5,5         | 5,4         | 3,4         | 4,7         | 5,6         | 7,4         |
| <i>Прочие Гр(+)</i>       | 2,3        | 1           | 3,3        | 2,7         | 1,9         | 1,7         | 2,6         | 1,5         | 3,3         | 4,2         | 3,1         | 2,8         |
| <i>C. non-albicans</i>    | 1          | 1,6         | 2,3        | 3,7         | 5,1         | 7,7         | 6,3         | 6,6         | 2,6         | 3,3         | 0,9         | 0,8         |
| <i>S. aureus</i>          | 10,6       | 5,7         | 5,8        | 4,8         | 6,2         | 4,8         | 5,2         | 4,9         | 3,8         | 3           | 3,7         | 4,2         |
| <i>S. maltophilia</i>     | 2,2        | 4,8         | 2,5        | 1,8         | 3,9         | 3,7         | 2,1         | 3,4         | 3,6         | 3           | 4,3         | 4,3         |
| <i>E. faecalis</i>        | 1,9        | 2,6         | 1,3        | 2,8         | 3,4         | 2,6         | 4,8         | 2,9         | 2,9         | 2,5         | 2,5         | 3           |
| <i>Strept. spp.</i>       | 2,4        | 7,5         | 4,1        | 5,7         | 6,1         | 5,4         | 3,5         | 4,4         | 2,4         | 2,1         | 1,3         | 1,9         |
| <i>C. albicans</i>        | 3          | 3,9         | 3          | 6,3         | 3,8         | 6,3         | 6,8         | 5,9         | 2,9         | 1           | 0,7         | 0,9         |
| <i>Прочие НГОВ</i>        | 1,1        | 1,1         | 1          | 1,7         | 2,1         | 2,8         | 3,8         | 4,7         | 1           | 1           | 1,2         | 1,3         |
| <i>E. faecium</i>         | 0,5        | 1,4         | 1,4        | 0,3         | 2,3         | 1,5         | 3,6         | 3,2         | 1,6         | 0,8         | 1,3         | 1,5         |
| <i>Прочие Гр(-)</i>       | 2,3        | 0,1         | 0,6        | 0,5         | 0,8         | 0,4         | 0,5         | 0,2         | 0,2         | 0,1         | 0,2         | 0,1         |
| <b>Кол-во общ.</b>        | <b>822</b> | <b>1332</b> | <b>968</b> | <b>1872</b> | <b>1602</b> | <b>1725</b> | <b>2227</b> | <b>1999</b> | <b>2719</b> | <b>2658</b> | <b>2363</b> | <b>2263</b> |

Среди грамположительных микроорганизмов лидировали коагулазонегативные стафилококки (КНС), занимавшие в разные годы от 15,6 до 42,7% от всей выделенной микрофлоры. Доля золотистого стафилококка была стабильно невысокой. Частота распространения метициллинрезистентных клонов среди КНС колебалась от 81,4 до 94,3%. Еще большей была устойчивость к ампициллину, достигавшая 93,1-98,8%, что свидетельствует о высокой распространенности в популяции штаммов, продуцирующих бета-лактамазы (пеницилиназы). Высокую активность в отношении КНС сохраняли ванкомицин (98,4-100%), линезолид (95,6-100%), даптомицин и тигециклин (по 100%). Среди фторхинолонов максимальную активность проявлял моксифлоксацин, причем в течение последних 7 лет чувствительность к нему возросла с 43,3% до 81,1%. Доля штаммов, чувствительных к ципрофлоксацину, не превышала 15,6-33,5%. Отмечено возрастание чувствительности КНС к таким препаратам, как рифампицин (с 37,5 до 82,8%), фузидиевая кислота (с 32,8 до 64,9%) и ко-тримоксазол (с 17,3 до 65,2%). Чувствительность *S.aureus* к оксациллину была существенно выше – 50,8-76,8% (72,7% в 2013 г.). Среди энтерококков преобладали штаммы *E. faecalis*, сохранявшие высокую чувствительность к ванкомицину (96-100%), линезолиду (94-100%) и амоксициллину/клавуланату (81-100%). Меньшей была чувствительность к ампициллину (22,4-83,8%) и гентамицину (21,6-42,3%). Среди *E. faecium* чаще встречалась устойчивость к ванкомицину (до 20%) и линезолиду (до 8,7%); чувствительность к гентамицину (GN-120) варьировала в широких пределах – от 0 до 45,8%. Все выделенные штаммы энтерококков были чувствительны к даптомицину и тигециклину.

Среди грамотрицательных бактерий наиболее часто встречались энтеробактерии (*K. pneumoniae*, *E. coli*) и неферментирующие бактерии

(*A. baumannii* и *P. aeruginosa*). Следует отметить, что на фоне относительно невысокой частоты выделения синегнойной палочки (4-13,3%), в 2010 г. отмечено резкое возрастание (до 25%) представленности *A.baumannii* в структуре госпитальной микрофлоры (1,9-4,3% в 2002-2009 гг.). К 2013 г. произошло снижение доли данного возбудителя до 13,4%. Прочие неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОВ) встречались со стабильно невысокой частотой. Среди энтеробактерий наиболее часто выделялись *K. pneumoniae* (13,5-68,6%) и *E.coli* (7,8-33,9%). Сумарная доля прочих энтеробактерий (родов *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* и *Proteus spp.*) составляла от 13,8 до 56,8% внутри подгруппы. Следует отметить высокую частоту продукции энтеробактериями бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС): так, доля продуцентов данных ферментов среди *K.pneumoniae* в период 2007-2013 гг. составляла от 92,5 до 96,7%. Наряду с этим, начиная с января 2011 г. нами регистрируются эпизоды выделения штаммов *K. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к карбапенемам, что связано с продукцией КРС-карбапенемаз. Данные штаммы сохраняли чувствительность к тигециклину и полимиксину. В отношении энтеробактерий, не продуцирующих БЛРС, абсолютную активность сохраняли цефоперазон/сульбактам и цефепим; к амикацину и гентамицину в 2013 г. были чувствительны 97 и 95% штаммов соответственно. Также высокой активностью обладали фторхинолоны: левофлоксацин (95%) и ципрофлоксацин (90%). Среди НГОВ наибольшее клиническое значение имеют *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *S.maltophilia*: в 2013 г. их суммарная доля среди высевов из нижних дыхательных путей, крови и ран составила 42,4%, 6,9% и 6,1% соответственно. В течение последних лет отмечается значительное снижение эффективности ряда антибиотиков, рассматриваемых ранее в каче-

стве препаратов выбора для лечения инфекций, вызванных НГОБ. Так, в отношении *A. baumannii* активность цефоперазона/сульбактама в 2013 г. составила лишь 6,7%, имипенема и меропенема – 5,3 и 5% соответственно, тогда как в 2007 г. чувствительность к этим препаратам приближалась к 100%. Активность нетилмицина снизилась в период с 2007 по 2013 гг. с 75 до 14,1%, ципрофлоксацина и левофлоксацина – с 24% до 3,2% и 3% соответственно. Чувствительность *P.aeruginosa* к антисинегнойным бета-лактамам в течение последних 5 лет сохранялась на стабильном уровне и составила в 2013 г. к имипенему 46,7%, меропенему и дорипенему – по 45,8%, цефтазидиму – 61%, цефоперазону и цефоперазону/сульбактаму – по 60%, цефепиму – 72%. Активность аминогликозидов была на уровне 65,3%, 63,4% и 61,5% для нетилмицина, амикацина и гентамицина соответственно. К ципрофлоксацину и левофлоксацину в 2013 г. были чувствительны 59% выделенных штаммов.

Вид *S. maltophilia*, в среднем занимал 6,8% среди всех НГОБ. В 2013 г. все выделенные штаммы были чувствительны к полимиксину, высокую активность сохраняли моксифлоксацин (99%), ципрофлоксацин и левофлоксацин (по 96%) и ко-тримоксазол (92%). Активность антисинегнойных цефалоспоринов составила 75% для цефоперазона/сульбактама, 41% для цефтазидима, 25,6% для цефепима и 12% для цефоперазона. Доля штаммов, чувствительных к нетилмицину, гентамицину и амикацину составила 60,3, 57,5 и 52,5% соответственно.

Минорные представители группы НГОБ составляли в среднем 2,7% среди всех НГОБ (максимум в 2008 г. – 6,5%, минимум в 2010-2011 гг. – по 1%). Среди них следует отметить такие роды микроорганизмов, как *Burcholderia spp.*, *Chryseobacterium spp.* и *Flavobacterium spp.*, которые встречались среди НГОБ со средней частотой 1,2, 0,9 и

0,6% соответственно. Данные микроорганизмы обладали вариабельной чувствительностью к базовым антимикробным препаратам.

Доля грибов рода *Candida* в среднем составила 3,6%. В 2005-2009 гг. отмечался «вираж» данных возбудителей с пиком, приходящимся на 2007 г. (14%, в 2002 г. – 4%). В период с 2002 по 2005 гг., а также в 2008 и 2010 гг. среди грибов рода *Candida* лидировал вид *C.albicans* (в среднем – 64%), в другие годы преобладали виды *C. non-albicans* – всего 9 видов. Суммарная активность флуконазола в отношении *Candida spp.* не превышала 67,1% (в 2009 г.), при этом минимальный уровень чувствительности был отмечен в 2011 г. – 36,4%. Существенно более высокой активностью обладал вориконазол: в те же годы к нему было чувствительно 94,3 и 75,8% штаммов соответственно. К амфотерицину В были чувствительны все исследованные штаммы грибов.

## **Биомаркеры инфекции в кардиохирургии**

### ***Тест на прокальцитонин при бактериемии***

Положительные гемокультуры выделены в 20,7% случаев. Видовой состав был представлен КНС – 801 (38,2%), энтерококками – 142 (6,8%), *S. aureus* – 29 (1,4%), НГОВ – 409 (19,5%), энтеробактериями – 293 (14%), грибами рода *Candida* – 338 (16,1%), а также микст-культурами – 83 (4%).

Анализу были подвергнуты бактериемии, вызванные монокультурами. При сравнении средних уровней ПКТ в соответствующих подгруппах у больных различных возрастных категорий статистически значимых различий выявлено не было, в связи с этим отдельный анализ результатов не проводился. Средний уровень ПКТ был статистически значимо выше при наличии роста микроорганизмов в крови по сравнению с отрицательной гемокультурой ( $14,35 \pm 0,91$  нг/мл и

7,35±0,26 нг/мл,  $p=0$ ). Наиболее высокие концентрации ПКТ отмечены в случаях бактериемий, вызванных грамотрицательными палочками (26,03±2,13 нг/мл), в отсутствие статистически значимых различий между группами энтеробактерий (30,56±4,05 нг/мл) и НГОВ (22,79±2,21 нг/мл). Получены статистически значимые различия между группой бактериемий, вызванных грамотрицательными бактериями (26,03±2,13 нг/мл) и следующими группами микроорганизмов: грамположительными кокками (7,24±0,88 нг/мл), дрожжеподобными грибами рода *Candida* (9,02±1,84 нг/мл) и случаями контаминации (9,92±2,79 нг/мл).

Средние уровни ПКТ при бактериемиях, вызванных КНС (5,94±0,87 нг/мл), *S. aureus* (4,04±0,9 нг/мл), энтерококками (15,72±3,52 нг/мл) и *Candida spp.*, а также при контаминации и в группе отрицательных гемокультур значимо не различались между собой.

Результаты ROC-анализа для теста на ПКТ как предиктора бактериемии при наличии статистически значимых различий между соответствующими группами по уровню ПКТ представлены в табл. 7.

Таблица 7. Результаты ROC-анализа для ПКТ-теста

| Группы                          | Cut-off,<br>нг/мл | AUC (95%ДИ)      | Чувств., % | Специф., % |
|---------------------------------|-------------------|------------------|------------|------------|
| Рост есть/роста нет             | 1,51              | 0,57 (0,55-0,58) | 55         | 55         |
| Гр(-) палочки/Гр(+) кокки       | 2,26              | 0,72 (0,7-0,74)  | 66         | 65,9       |
| Гр(-) палочки/роста нет         | 2,47              | 0,7 (0,68-0,72)  | 64         | 64         |
| Гр(-) палочки/грибы             | 2,67              | 0,67 (0,64-0,71) | 62         | 61,8       |
| Гр(-) палочки /КНС              | 2,2               | 0,73 (0,71-0,76) | 67,1       | 67,2       |
| Гр(-) палочки/ <i>S. aureus</i> | 3,20              | 0,68 (0,6-0,77)  | 58,8       | 55,2       |
| Гр(-)палочки/контаминация       | 2,59              | 0,7 (0,64-0,75)  | 62,8       | 62,3       |

Из приведенных выше данных следует, что наибольшей прогностической ценностью тест на ПКТ обладает при использовании его как дифференциального маркера при грамотрицательных бактериемиях.

### **Тест на ПКТ при активном инфекционном эндокардите**

Периоперационная динамика уровня ПКТ представлена в табл. 8.

Таблица 8. Динамика уровня ПКТ у больных с активным ИЭ

| Группа   | Уровень ПКТ (нг/мл) |                  |                  |                  |
|----------|---------------------|------------------|------------------|------------------|
|          | до операции         | 1 сутки п/о      | 4 сутки п/о      | 7-12 сутки п/о   |
| <b>А</b> | 0,21 (0,03-0,18)    | 2,43 (0,52-3,5)  | 0,08 (0,02-0,24) | 0,01 (0-0,03)    |
| <b>В</b> | 5,2 (1,09-7,9)      | 7,06 (0,68-10,5) | 3,06 (0,11-4,75) | 0,66 (0,02-0,15) |
| <b>р</b> | <0,001              | 0,007            | <0,001           | <0,001           |

На протяжении всего периода наблюдения уровни ПКТ в исследованных группах статистически значимо различались. У пациентов в группе А исходно нормальный уровень ПКТ повышался после операции с быстрым снижением к 4 суткам. В группе В послеоперационное повышение уровня ПКТ было более значительным, в последующем отмечалось его медленное снижение, нормализация отмечалась в значительно более поздние сроки после операции. В группе В отмечен более высокий показатель госпитальной летальности – 5/15 (33%) по сравнению 1/18 (5,6%) в группе А,  $p=0,12$ .

Положительная гемокультура и/или положительный результат микробиологического исследования взятого интраоперационно биопсийного материала получены у 20/33 (61%) пациентов (КНС ( $n=7$ ), *Streptococcus viridians* gr. ( $n=5$ ), *S. aureus* ( $n=2$ ), *E. faecalis* ( $n=2$ ), *K.pneumoniae* ( $n=2$ ), *P. aeruginosa* ( $n=1$ ), *S. maltophilia* ( $n=1$ )). Частота получения положительных результатов при микробиологическом исследовании коррелировала с уровнем ПКТ – если при его нормальном уровне до операции культура была получена лишь в 28% случаев, то при ПКТ  $>2$  нг/мл этот показатель достигал 78%.

Концентрация ПКТ в крови была статистически значимо выше, если ИЭ был вызван грамотрицательными бактериями (13,23 (9,21-16,72) нг/мл) по сравнению с грамположительной флорой (1,81 (0,26-

2,15) нг/мл) и культуронегативными случаями (1,11 (0,15-1,93) нг/мл),  $p < 0,001$ . При грамположительном и культуронегативном ИЭ уровень ПКТ статистически значимо не различался.

### ***Оптимизация антибиотикотерапии с применением ПКТ***

Результаты выбора тактики антимикробной терапии в группах больных с различным уровнем ПКТ приведены в табл. 9.

Таблица 9. Тактика антибактериальной терапии в зависимости от ПКТ

| Тактика антибактериальной терапии           | Уровень ПКТ, нг/мл |            |            |            |
|---------------------------------------------|--------------------|------------|------------|------------|
|                                             | $\leq 0,5$         | 0,5-2      | 2-10       | $> 10$     |
| Терапия продолжена в прежнем режиме         | 234                | 237        | 48         | 19         |
| Смена по принципу минимальной достаточности | 15                 | 111        | 116        | 69         |
| Назначен «максимальный» режим терапии       | 0                  | 7          | 164        | 198        |
| <b>Всего</b>                                | <b>249</b>         | <b>348</b> | <b>362</b> | <b>286</b> |

В 76 случаях применялся высокочувствительный тест на ПКТ, по результатам которого была избрана следующая тактика (табл. 10):

Таблица 10. Тактика антибактериальной терапии в зависимости от ПКТ (высокочувствительный метод)

| Тактика антибактериальной терапии   | Уровень ПКТ, нг/мл |           |           |
|-------------------------------------|--------------------|-----------|-----------|
|                                     | $< 0,1$            | 0,1-0,25  | $> 0,25$  |
| Антибиотики отменены                | 14                 | 2         | 0         |
| Антибиотики не назначены            | 13                 | 2         | 0         |
| Терапия продолжена в прежнем режиме | 13                 | 6         | 1         |
| Произведена смена режима терапии    | 4                  | 7         | 11        |
| Назначена антибиотикотерапия        | 0                  | 0         | 3         |
| <b>Всего</b>                        | <b>44</b>          | <b>17</b> | <b>15</b> |

На основании приведенных выше данных, в клиническую практику внедрен алгоритм, созданный с учетом патогенеза инфекционных осложнений после кардиохирургических операций (рис. 2).

Применение данного алгоритма при подозрении на сепсис позволило в 143/205 (70%) случаев исключить этот диагноз. После отмены или неназначения антибиотиков при нормальном уровне ПКТ мы не

отметили случаев ухудшения состояния больных, связанных с инфекцией. Таким образом, использование теста на ПКТ позволяет избежать необоснованного назначения и форсирования антибиотикотерапии в случаях, когда это не показано. Напротив, высокий уровень ПКТ является индикатором прогрессирования бактериальной инфекции и заставляет врача своевременно принять соответствующие меры: назначить антибиотики или скорректировать режим терапии.



Рисунок 2. Алгоритм антибактериальной терапии, основанный на ПКТ

### **Мониторинг уровня ПСП в периоперационном периоде**

До операции у всех больных отсутствовали клинико-лабораторные признаки инфекции. Исходный уровень ПСП у 6/51 (11,8%) больных превышал верхнюю границу нормы, составив 543 (519-602) пг/мл с максимальным значением 1597 пг/мл. В сроки 7-12 сут. после вмешательства у 19/51 (37%) больных развились инфекционные осложнения: ИВЛ-ассоциированная пневмония (n=12), которая

у двух больных сочеталась с поверхностной инфекцией области хирургического вмешательства (ИОХВ), еще у одного больного – с сепсисом. ИВЛ-ассоциированный бронхит отмечался у 4 пациентов. Также зарегистрировано 2 случая поверхностной ИОХВ и 1 случай сепсиса.

Статистически значимые различия по уровням ПСП и оценке тяжести состояния больных по шкале APACHE II между группами пациентов с инфекционными осложнениями и без них отмечались, начиная с 1-х, по ПКТ – со 2-х послеоперационных суток. Оптимальными точками разделения при этом были значения указанных маркеров в 702 пг/мл, 8,5 баллов и 3,3 нг/мл соответственно. К 6-м суткам после операции были отмечены статистически значимые различия по аксиальной температуре тела. Различия между группами по уровням лейкоцитов и СРБ отсутствовали в течение всего периода наблюдения.

Результаты ROC-анализа для ПСП и APACHE II в первые послеоперационные сутки, а для ПКТ – на вторые, как для предикторов развития инфекционных осложнений представлены в табл. 11.

Таблица 11. ROC-анализ предикторов инфекционных осложнений

| Показатель | Cut-off | AUC (95%ДИ)      | Чувств., % | Специф., % | ОШ (95%ДИ)                    |
|------------|---------|------------------|------------|------------|-------------------------------|
| ПСП, пг/мл | 702     | 0,75 (0,6-0,89)  | 72         | 66         | 4,9 (1,37-17,8)*              |
| ПКТ, нг/мл | 3,3     | 0,75 (0,54-0,96) | 82         | 79         | 16,5 (2,3-121,2) <sup>†</sup> |
| APACHE II  | 8,5     | 0,84 (0,73-0,95) | 78         | 74         | 10,1 (2,6-39,7) <sup>‡</sup>  |

\* p=0,0015, <sup>†</sup> p=0,006, <sup>‡</sup> p=0,001

Госпитальная летальность составила 13,7% (7/51 больных), причем все случаи неблагоприятного исхода были среди пациентов с инфекцией. В отличие от ПКТ и оценки по шкале APACHE II, статистически значимо различавшихся между группами больных с благоприятным и неблагоприятным исходом начиная с первых послеоперационных суток, различия по уровню ПСП отмечены лишь на 3 сутки мониторинга.

Нами выявлено наличие статистически значимой положительной корреляционной связи средней силы между ПКТ и ПСП, ПКТ и АРАСНЕ II, а также между ПСП и АРАСНЕ II ( $r=0,38$ ,  $0,53$  и  $0,43$  соответственно в первые послеоперационные сутки).

### **Real-time ПЦР в диагностике бактериемий**

Среди 43 гемокультур 20 (46,5%) оказались положительными. Наиболее частой находкой (55%) являлись КНС, что является существенной проблемой при интерпретации в связи со сложностью дифференцирования инфекции от контаминации. Видовой состав микроорганизмов представлен в табл. 12.

Таблица 12. Видовой состав исследованных гемокультур,  $n=20$

| <b>Микроорганизм</b>          | <b>n</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------|----------|----------|
| КНС                           | 11       | 55       |
| <i>Enterococcus faecalis</i>  | 2        | 10       |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 2        | 10       |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2        | 10       |
| Прочие                        | 2        | 10       |
| <i>Enterococcus faecium</i>   | 1        | 5        |

Результаты сопоставления данных, полученных методом гемокультивирования и при ПЦР-диагностике, представлены в табл. 13 (приведены абсолютные значения и доли, без учета соответствия обнаруженных микроорганизмов).

Таблица 13. Сопоставление результатов посева крови и ПЦР-анализа

| <b>Результат ПЦР</b> | <b>Результат тестирования гемокультуры</b> |            | <b>Всего</b> |
|----------------------|--------------------------------------------|------------|--------------|
|                      | Позитивный                                 | Негативный |              |
| Позитивный           | 6 (14%)                                    | 2 (5%)     | 8 (19%)      |
| Негативный           | 14 (33%)                                   | 21 (48%)   | 35 (81%)     |
| Всего                | 20 (47%)                                   | 23 (53%)   | 43 (100%)    |

При отрицательной гемокультуре ( $n=23$ ), метод ПЦР позволил выявить 2 положительных результата (*Staphylococcus spp.* и

*Stenotrophomonas maltophilia*). Из 20 положительных гемокультур лишь 6 (30%) были подтверждены при ПЦР-анализе. Все случаи посева КНС были интерпретированы методом ПЦР как отрицательные или как контаминация. В 4 случаях получено полное совпадение результатов сравниваемых методов. В 3 случаях при положительной гемокультуре (грамотрицательные палочки) метод ПЦР дал отрицательный результат, причем в двух из них возбудители (*P. fluorescens* и *R. mannitolilytica*) не входили в спектр детектируемых данным методом патогенов. Еще в двух случаях получено расхождение результатов сравниваемых методов – при гемокультивировании высевались энтерококки (*E. faecium* и *E. faecalis*), а методом ПЦР в одном случае была детектирована *K. pneumoniae*, в другом – *P. aeruginosa*. У соответствующих пациентов в день взятия проб крови отмечались признаки сепсиса, а уровень ПКТ в крови был значительно повышен – до 8,83 и 18,89 нг/мл соответственно, что свидетельствует в пользу инфекции грамотрицательной этиологии. Сопоставление результатов изучаемых методов с учетом видовой принадлежности микроорганизмов представлено в табл. 14.

Таблица 14. Сопоставление результатов посева крови и ПЦР-анализа

| Микроорганизм             | Позитивный результат |              |            |
|---------------------------|----------------------|--------------|------------|
|                           | Оба метода           | Только посев | Только ПЦР |
| <i>K. pneumoniae</i>      | 2                    | 0            | 1          |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 1                    | 1            | 1          |
| КНС                       | 0                    | 11           | 1          |
| <i>E. faecalis</i>        | 1                    | 1            | 0          |
| <i>E. faecium</i>         | 0                    | 1            | 0          |
| <i>P. fluorescens</i>     | 0                    | 1            | 0          |
| <i>R. mannitolilytica</i> | 0                    | 1            | 0          |
| <i>S. maltophilia</i>     | 0                    | 0            | 1          |
| <b>Всего</b>              | <b>4</b>             | <b>16</b>    | <b>4</b>   |

Суммарное число совпадений в обоих методах составило 60%, что преимущественно обусловлено образцами, которые были положительными при гемокультивировании и отрицательными при ПЦР-диагностике (случаи контаминации, подтвержденные клинически).

### **Родовая экспресс-идентификация возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии**

При положительной гемокультуре выявлено значимое повышение интенсивностей сигналов микробных маркеров по сравнению с их фоновой концентрацией. Медианы концентраций 3-гидроксидодекановой (3h12) и 2-гидроксидодекановой (2h12) кислот, специфичных для *Acinetobacter spp.*, в соответствующих образцах составляли 334,1 и 465,3 мкг/мл тогда как в отрицательной гемокультуре (n=9) эти значения равны соответственно 1,1 и 0 мкг/мл. Медианы метилгексадекановой (17сус) и  $\beta$ -гидроксимиристиновой (3h14) кислот, которые в паре специфичны для *Klebsiella spp.* – 1445 и 1319,2 мкг/мл, в контрольных образцах – 0 и 5 мкг/мл. Сходная картина наблюдалась для *P. aeruginosa* – в этом случае пару кислот, присущих *Acinetobacter spp.* (3h12 и 2h12), с медианами 124,7 и 2238 мкг/мл, дополняет еще один маркер – 17сус (80,5 мкг/мл). Соотношение изомеров 2h12:3h12 (медианы) составляло порядка 1,4:1 в случае *Acinetobacter spp.* и 17,9:1 для *P. aeruginosa*. Концентрация маркера энтерококка – 11,12-метиленоктадекановой (19сус) достигала в соответствующих пробах 358,3 мкг/мл против 0 мкг/мл в отрицательной гемокультуре. Избыток изо-3-гидрокситридекановой кислоты (3h13) в количестве равном 257,2 мкг/мл и 2-гидроксидодекановой кислоты (146,3 мкг/мл) был выявлен в пробах, соответствующих *Stenotrophomonas spp.* В гемокультурах *Serratia spp.* был выявлен набор маркеров, специфичных для данного рода – 3 и 2-

гидрокситетрадекановые кислоты (3h14 – 1875,5 мкг/мл и 2h14 – 675,9 мкг/мл) вместе с 9,10-метилгексадекановой (17сус – 2512,5 мкг/мл) и 11,12-метиленоктадекановой кислотами (19сус – 1097,7 мкг/мл). Для стафилококков характерна комбинация изомерных пар: изо- и антеизопентадекановые (i15 и a15), изо- и антеизо-гептадекановые (i17 и a17), изо- и антеизо-нонадекановая кислота – i19 и a19. Маркером грибов рода *Candida spp.* является гептадеценвая кислота (17:1d9), уровень которой в соответствующих пробах составлял 32,7 мкг/мл по сравнению с 10,3 мкг/мл в контроле. Диаграммы маркерных профилей исследованных грамположительных и грамотрицательных гемокультур приведены на рис. 3.

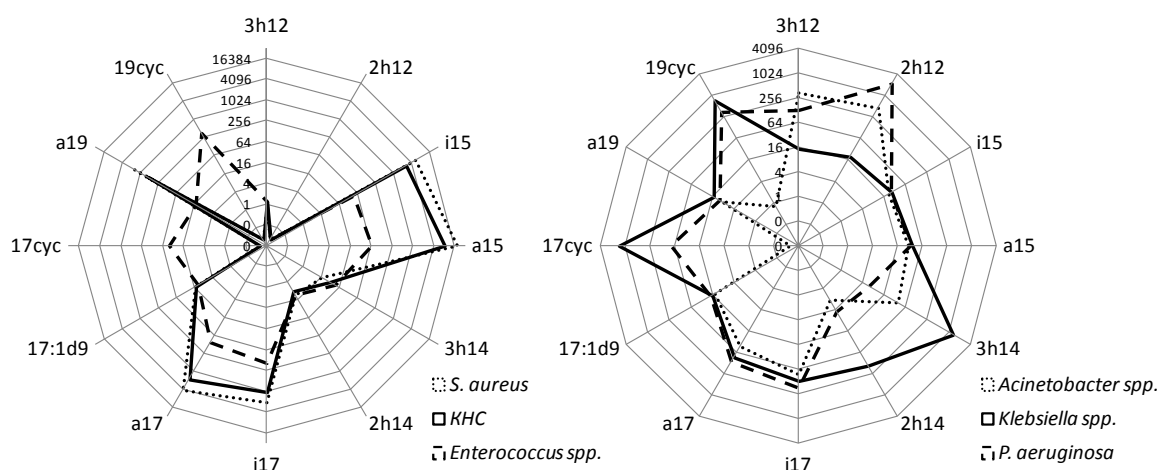


Рисунок 3. Диаграммы маркерных профилей исследованных гемокультур

Показано совпадение данных метода ГХ-МС с данными бактериологического метода. При идентификации гемокультур методом ГХ-МС результаты были получены в среднем через 3 часа после начала анализа против 1,5-2 суток при традиционном исследовании.

### Скрининг чувствительности гемокультур к антибиотикам

Выявлено совпадение результатов традиционного и экспресс-методов при тестировании энтерококковых гемокультур. В 6/40 (15%)

случаев КНС получено расхождение по оксациллину. При тестировании грамотрицательных гемокультур получено совпадение результатов по полимиксину и карбапенемам; расхождения по прочим тестируемым антибиотикам составляли 2,9-8,6%.

Применение описанного способа позволило сократить время получения предварительного результата антибиотикограммы до 16-18 ч. против 48 ч. при использовании традиционного метода.

### **Экстракорпоральная терапия тяжелого сепсиса**

При проведении экстракорпоральных процедур нежелательных явлений не отмечено. По сравнению с контролем, в исследуемой группе после окончания экстракорпоральной терапии зарегистрированы значимые различия по показателям среднего АД, индекса оксигенации и температуры тела (табл. 15).

Таблица 15. Показатели больных исследуемой группы после окончания экстракорпоральной терапии по сравнению с контрольной группой

| <b>Показатели</b>             | <b>Исследуемая группа</b> | <b>Контрольная группа</b> | <b>р</b> |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| АД ср., мм рт. ст.            | 90 (85-102)               | 81 (73-47)                | <0,001   |
| ЧСС, уд. в мин                | 96 (86-99)                | 94 (85-100)               | 0,9      |
| Адреналин, мкг/кг/мин         | 0,065 (0,03-0,1)          | 0,1 (0,04-0,12)           | 0,06     |
| Норадреналин, мкг/кг/мин      | 0,05 (0-0,1)              | 0,07 (0,03-0,1)           | 0,22     |
| Допамин, мкг/кг/мин           | 3 (2-4)                   | 5 (3-8)                   | 0,11     |
| $P_aO_2/FiO_2$                | 291 (220-367)             | 229 (190-262)             | 0,01     |
| Температура тела, °С          | 37,2 (36,7-37,7)          | 37,8 (37,1-38,5)          | <0,01    |
| Лейкоциты, $1 \times 10^9$ /л | 12,7 (7-16,5)             | 12,4 (8,8-14,5)           | 0,1      |
| ПКТ, нг/мл                    | 2,44 (0,58-5,25)          | 3,41 (1,51-10,65)         | 0,15     |
| ЕАА, Ед.                      | 0,59 (0,5-0,62)           | 0,67 (0,59-0,88)          | 0,05     |
| SOFA, балл                    | 10 (8-13)                 | 12,5 (10-14)              | 0,063    |

В результате экстракорпоральной терапии произошло значимое снижение уровня эндотоксина и его активности. Снижение уровня ПКТ в крови составило порядка 60%, тогда как в контрольной группе в течение 3 суток стандартной терапии он снижался только на 26%. Ди-

динамика концентраций цитокинов в плазме крови на фоне экстракорпорального лечения была статистически не значимой (табл. 16).

Таблица 16. Динамика биохимических показателей до и после проведения экстракорпоральной терапии у больных исследуемой группы

| Показатели            | До терапии       | После терапии    | p     |
|-----------------------|------------------|------------------|-------|
| ЕАА, Ед.              | 0,73 (0,68-0,79) | 0,59 (0,5-0,62)  | <0,01 |
| ЛАЛ-тест, Ед./мл      | 1,44 (0,72-1,44) | 0,36 (0,36-0,72) | <0,01 |
| ПКТ, нг/мл            | 8,19 (3,8-19,03) | 2,44 (0,58-5,25) | <0,01 |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл | 4,5 (2,5-12)     | 5,1 (2,6-28,5)   | 0,8   |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл  | 37,4 (23,4-338)  | 54,17 (16-119,8) | 0,4   |
| IL-6, пг/мл           | 8,6 (6,25-38,1)  | 10 (5,5-15,4)    | 0,8   |
| IL-8, пг/мл           | 5,3 (4,5-5,5)    | 8,5 (6-9)        | 0,2   |
| IL-10, пг/мл          | 28 (119-60)      | 34 (21,7-77,5)   | 0,6   |

В исследуемой группе отмечено снижение тяжести состояния больных по шкале SOFA на 23% (с 13 (11-14) до 10 (8-13) баллов,  $p=0,007$ ). В контроле показатели SOFA составили 13 (12-14) баллов исходно и 12,5 (10-14) баллов через 72 часа,  $p=0,3$ .

Показано значимое увеличение 28-дневной выживаемости у пациентов исследуемой группы, которая достигала 65,4% по сравнению с 33,3% в контроле,  $p=0,03$  (рис. 4).

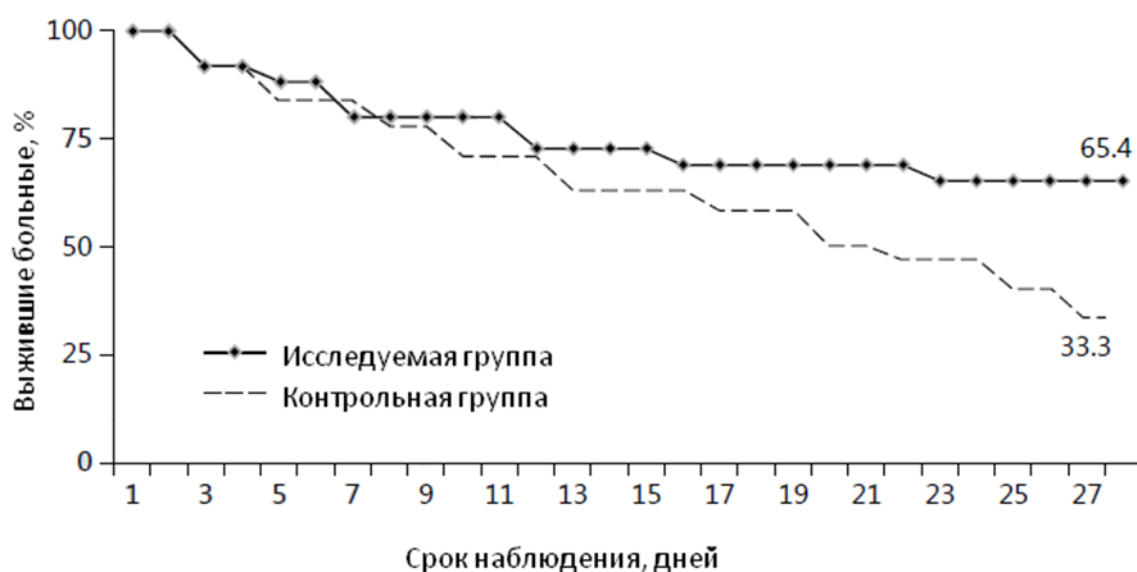


Рисунок 4. Показатели 28-дневной выживаемости в исследуемой и контрольной группах

## Оптимизация применения антимикробных препаратов в кардиохирургическом стационаре

На исходном этапе в группу «А» входило 14 препаратов, суммарная доля которых в обороте антимикробных средств составляла 79,9%. В группу «В» было отнесено 7 препаратов, суммарная доля которых в обороте занимала 14,9% (табл. 17). Оставшиеся 22 препарата, оборот которых составил 5,2%, были отнесены в группу «С». Большинство антимикробных препаратов, используемых в Центре (36/9 – 80%), относились к списку жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) – 12/14 (86%) в группе «А», 4/7 (57%) в группе «В» и 18/22 (82%) в группе «С».

Таблица 17. Результаты АВС-анализа по этапам исследования

| №   | Препарат (МНН)         | Доля в обороте, % и категория |   |            |   |
|-----|------------------------|-------------------------------|---|------------|---|
|     |                        | 1-й период                    |   | 2-й период |   |
| 1.  | Меропенем              | 13,5                          | А | 5,6        | А |
| 2.  | Цефоперазон/сульбактам | 13,2                          | А | 12,7       | А |
| 3.  | Линезолид в/в          | 7,7                           | А | 6,2        | А |
| 4.  | Цефуруксим             | 6,9                           | А | 15,1       | А |
| 5.  | Имипенем/циластатин    | 6,3                           | А | 13,1       | А |
| 6.  | Дорипенем              | 4,4                           | А | 0,2        | С |
| 7.  | Моксифлоксацин в/в     | 4,1                           | А | 1,6        | В |
| 8.  | Ванкомицин             | 4,0                           | А | 2,5        | В |
| 9.  | Флуконазол в/в         | 3,9                           | А | 4,8        | А |
| 10. | Левифлоксацин в/в      | 3,4                           | А | 0          | - |
| 11. | Цефтриаксон            | 3,3                           | А | 0,3        | С |
| 12. | Моксифлоксацин р/ос    | 3,1                           | А | 1          | В |
| 13. | Даптомицин             | 3,1                           | А | 6,2        | А |
| 14. | Вориконазол в/в        | 3,0                           | А | 1,4        | В |
| 15. | Флуконазол р/ос        | 2,8                           | В | 2,6        | В |
| 16. | Тигециклин             | 2,4                           | В | 5,5        | А |
| 17. | Ко-амоксиклав в/в      | 2,3                           | В | 4,9        | А |
| 18. | Линезолид р/ос         | 2,3                           | В | 0,5        | С |
| 19. | Цефепим                | 1,8                           | В | 0,8        | С |
| 20. | Колистин               | 1,7                           | В | 5,6        | А |
| 21. | Эртапенем              | 1,5                           | В | 1,4        | В |
| 22. | Ко-амоксиклав р/ос     | 1,0                           | С | 1,2        | В |

Таблица 17 (продолжение)

| №   | Препарат (МНН)           | Доля в обороте, % и категория |   |            |   |
|-----|--------------------------|-------------------------------|---|------------|---|
|     |                          | 1-й период                    |   | 2-й период |   |
| 23. | Левифлоксацин р/ос       | 0,8                           | С | 0,1        | С |
| 24. | Фузидин-натрий           | 0,8                           | С | 0,7        | С |
| 25. | Вориконазол р/ос         | 0,7                           | С | 0,8        | С |
| 26. | Цефтазидим               | 0,6                           | С | 0,7        | С |
| 27. | Ципрофлоксацин в/в       | 0,4                           | С | 0,5        | С |
| 28. | Пиперацillin/тазобактам  | 0,3                           | С | 0,3        | С |
| 29. | Нетилмицин               | 0,2                           | С | <0,1       | С |
| 30. | Амикацин                 | 0,1                           | С | 0,3        | С |
| 31. | Кетоконазол              | 0,1                           | С | 0          | - |
| 32. | Рифампицин в/в           | 0,1                           | С | <0,1       | С |
| 33. | Ко-тримоксазол р/ос      | 0,1                           | С | 0,1        | С |
| 34. | Ципрофлоксацин р/ос      | <0,1                          | С | 0,1        | С |
| 35. | Кларитромицин в/в        | <0,1                          | С | 0          | - |
| 36. | Метронидазол в/в         | <0,1                          | С | <0,1       | С |
| 37. | Нистатин                 | <0,1                          | С | <0,1       | С |
| 38. | Рифампицин р/ос          | <0,1                          | С | <0,1       | С |
| 39. | Ко-тримоксазол в/в       | <0,1                          | С | <0,1       | С |
| 40. | Каспофунгин              | <0,1                          | С | 3,1        | В |
| 41. | Гентамицина сульфат      | <0,1                          | С | <0,1       | С |
| 42. | Доксициклина гидрохлорид | <0,1                          | С | <0,1       | С |
| 43. | Метронидазол р/ос        | <0,1                          | С | <0,1       | С |
| 44. | Цефазолин                | 0                             | - | 0,1        | С |
| 45. | Ампициллин               | 0                             | - | <0,1       | С |

На фоне политики рестрикции применения антибиотиков отмечено снижение суммарного показателя их потребления с 85,2 до 68,7 DDDs на 100 койко-дней (по группе «А» – с 42,4 до 30,8 DDDs на 100 койко-дней – в 1,4 раза, по группе «В» – с 13 до 11,8 DDDs на 100 койко-дней – в 1,1 раза).

Динамика использования антимикробных препаратов основных групп представлена в табл. 18. Произошло существенное снижение частоты использования цефалоспоринов, фторхинолонов, карбапенемов и азолов (в 1,2-1,8 раза). Низкий уровень потребления аминогликозидов связан с нежелательностью их использования на фоне повы-

шенного риска развития острого почечного повреждения в периоперационном периоде.

Таблица 18. Динамика потребления основных групп антибиотиков

| №            | Группа препаратов | DDDs/100 койко-дней (1 период) | DDDs/100 койко-дней (2 период) | Динамика            |
|--------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| 1.           | Цефалоспорины     | 24,9                           | 21,1                           | ↓ в 1,2 раза        |
| 2.           | Фторхинолоны      | 15,7                           | 8,7                            | ↓ в 1,8 раз         |
| 3.           | Азолы             | 13,9                           | 11,1                           | ↓ в 1,3 раза        |
| 4.           | Пенициллины       | 9,2                            | 11,6                           | ↑ в 1,3 раза        |
| 5.           | Карбапенемы       | 3,4                            | 2,4                            | ↓ в 1,4 раза        |
| 6.           | Аминогликозиды    | 0,6                            | 0,7                            | ↑ в 1,2 раза        |
| 7.           | Прочие            | 17,5                           | 13,1                           | ↓ в 1,3 раза        |
| <b>Итого</b> |                   | <b>85,2</b>                    | <b>68,7</b>                    | <b>↓ в 1,2 раза</b> |

Замена цефтриаксона на цефуроксим в схемах периоперационной антибиотикопрофилактики привела к соответствующей динамике потребления указанных антибиотиков (цефтриаксон – снижение в 5,6 раз, цефуроксим – рост в 1,9 раза). Отмечено некоторое возрастание потребления имипенема/циластатина (в 1,7 раза), колистина (в 1,4 раза) и даптомицина (в 1,4 раза), что было обусловлено текущей клинико-эпидемиологической ситуацией. По остальным препаратам группы «А», достигнуто снижение потребления в 1,1-40 раз. Так, существенно снижено использование парентеральных форм моксифлоксацина (в 3,1 раза) и линезолида (в 1,8 раз). Среди карбапенемов значимо снижено потребление меропенема (в 3 раза) и практически прекращено использование дорипенема. В 3,8 раза сократилась частота перорального назначения моксифлоксацина, широко использовавшегося ранее без четких показаний. Внутри группы «В» отмечен некоторый рост потребления тигециклина и колистина, применяемых для лечения проблемных инфекций, однако, практически несущественный в количественном выражении ввиду небольших объемов. В 2 раза возросла частота па-

рентерального назначения ко-амоксиклава, применяемого для антибиотикопрофилактики. Использование остальных препаратов данной группы снизилось в 1,3-7,8 раза. Общий уровень потребления препаратов групп «А» и «В» снизился в 1,3 раза. Данные по потреблению препаратов группы «С» детально не анализировались, так как они не играют значимой роли в снижении затрат.

На фоне применения политики рестрикции не отмечалось значимых изменений частоты развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде – в 1-й и 2-й периоды данный показатель составил 1,5 и 1,7% соответственно,  $p=0,3$ .

### Результаты санитарно-бактериологического мониторинга

Суммарная доля неудовлетворительных результатов в разные годы колебалась от 0,23 до 0,93%. Динамика общего количества выполненных исследований с указанием доли неудовлетворительных результатов за 12 лет представлена на рис. 5.

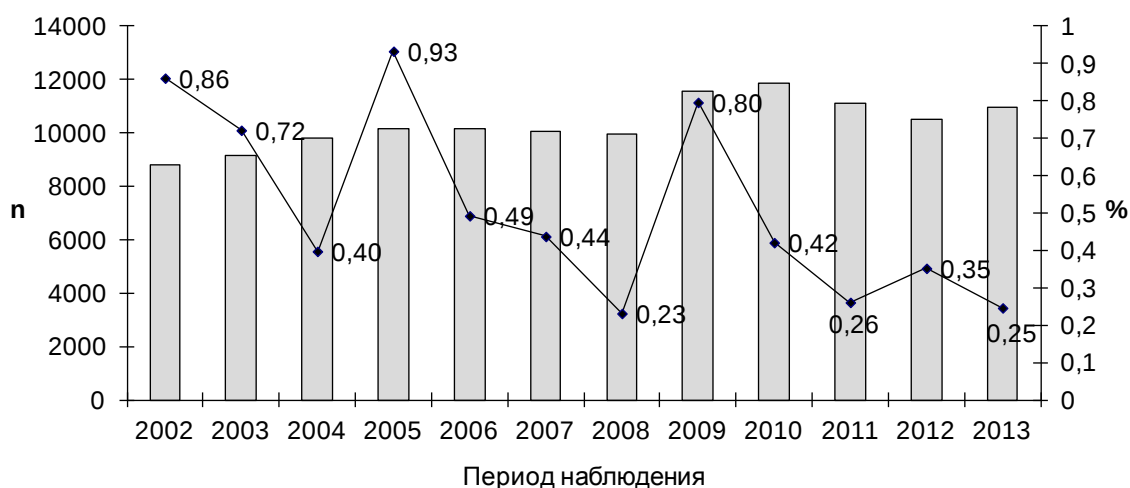


Рисунок 5. Количество санитарно-бактериологических исследований с указанием доли положительных результатов в 2002-2013 гг.

На протяжении всего периода наблюдения отмечались лишь единичные положительные результаты исследования на стерильность

различных инструментов и материалов. Санитарное состояние воздуха в операционных и палатах ОРИТ было удовлетворительным. Частота неудовлетворительных результатов при контроле качества дезинфекции рук хирургического персонала находилась в пределах 0,3-0,48%. Зарегистрировано снижение частоты положительных высевов при смывах с рук персонала ОРИТ с 2,2% до 0,6%, в прочих подразделениях – с 2,1% до 0,7% в 2009 и 2013 гг. соответственно.

Отмечены циклические изменения паттерна санитарно-показательных микроорганизмов (рис. 6).

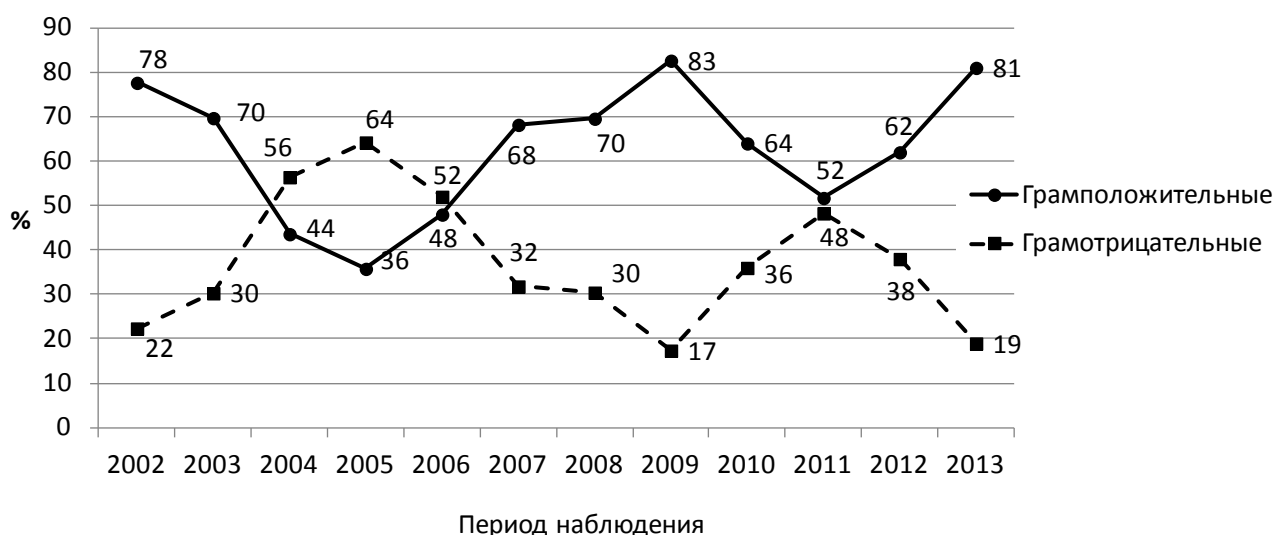


Рисунок 6. Паттерн микрофлоры, выделенной при проведении санитарно-бактериологического мониторинга за 12 лет, %

Регистрируемое в течение последних 2 лет превалирование грамположительных микроорганизмов в смывах с объектов внешней среды рассматривалось нами как положительный признак, отражающий снижение вклада перекрестного инфицирования в эпидемиологический процесс (в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций на протяжении ряда лет преобладают грамотрицательные патогены).

Следует отметить, что спектр микроорганизмов, ежегодно выделяемых при санитарно-бактериологическом мониторинге, характери-

зовался достаточным видовым разнообразием, что также может расцениваться как позитивный признак, отражающий отсутствие доминирующего госпитального штамма.

## Выводы

1. Распространенность инфекции в кардиохирургическом ОРИТ может достигать значительного уровня (по нашим данным – до 67%), причем во всех случаях инфекция развивалась как вторичное осложнение у пациентов, длительно находящихся в ОРИТ на фоне исходной тяжести состояния и послеоперационных осложнений неинфекционной природы (сердечной и дыхательной недостаточности, кровотечения и др.);
2. В структуре возбудителей нозокомиальных инфекций у кардиохирургических больных в течение последних 12 лет отмечено снижение частоты выделения грамположительных микроорганизмов с 60,4% до 29% при возрастании доли грамотрицательных бактерий с 35,6% до 69,3%. Частота выделения коагулазонегативных стафилококков находилась в пределах 15,6-42,7%, при этом доля метициллинрезистентных штаммов достигала 94,3% (среди *S. aureus* – до 49,2%). В последние годы отмечен рост частоты выделения неферментирующих грамотрицательных бактерий (до 33% от всей микрофлоры), преимущественно за счет *A. baumannii*. Частота выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* возросла с 2002 по 2007 гг. с 4 до 14%, с последующим снижением к 2013 г. до 1,7%;
3. В отношении коагулазонегативных стафилококков высокая активность отмечена у ванкомицина (98,4-100%), линезолида (95,6-100%), даптомицина и тигециклина (по 100%). Все исследованные штаммы *S.aureus* были чувствительны к данным препаратам. Отмечена высокая частота продукции энтеробактериями бета-лактамаз расширенно-

го спектра – 92,5-95,7%, что делает карбапенемы препаратами выбора при лечении инфекций, вызванных данными возбудителями. Высокий уровень устойчивости к антибиотикам выявлен у неферментирующих грамотрицательных бактерий, высокую активность сохранял лишь полимиксин. Активность флуконазола в отношении *Candida spp.* не превышала 67,1%, более высокой активностью обладал вориконазол (до 94,3%). К амфотерицину В были чувствительны все выделенные штаммы дрожжеподобных грибов;

4. Тест на прокальцитонин является эффективным инструментом объективизации подхода к назначению антибиотиков. В соответствии с разработанным алгоритмом, нормальный результат прокальцитонинового теста ( $<0,1$  нг/мл) позволяет отказаться от форсирования антибиотикотерапии, несмотря на наличие клинических признаков инфекционного процесса. Уровень прокальцитонина  $\geq 10$  нг/мл является основанием для выбора в пользу применения препаратов ультраширокого спектра активности;
5. Прокальцитонин не является надежным маркером для диагностики инфекционного эндокардита и bacteremia – в 55% случаев при активном процессе его уровень оставался в пределах нормы, а показатели чувствительности и специфичности при диагностике bacteremia не превышали 55% при пороговом значении 1,5 нг/мл (AUC 0,57 (95%ДИ 0,55-0,58). Данный маркер может быть использован для исключения роли грамотрицательных возбудителей в этиологии заболевания, а также для оценки прогноза, что обуславливает целесообразность его включения в комплекс диагностических тестов;
6. Мониторинг уровня пресепсина наряду с использованием интегральных шкал оценки тяжести состояния и прокальцитонина позволяет выявить больных, имеющих повышенный риск развития инфекцион-

ных осложнений и неблагоприятного исхода. Статистически значимые различия по уровням пресепсина и оценке тяжести состояния больных по шкале APACHE II между группами пациентов с инфекционными осложнениями и без них отмечались, начиная с 1-х, по прокальцитонину – со 2-х послеоперационных суток. Оптимальными точками разделения при этом были значения указанных маркеров в 702 пг/мл, 8,5 баллов и 3,3 нг/мл соответственно. Площади под кривой по результатам ROC-анализа для соответствующих точек составили 0,75 (95%ДИ 0,6-0,89), 0,84 (95%ДИ 0,73-0,95) и 0,75 (95%ДИ 0,54-0,96) соответственно;

7. ПЦР-диагностика в режиме реального времени и определение микробных маркеров методом ГХ-МС могут служить дополнением к традиционному методу исследования гемокультур, позволяя существенно сократить время идентификации патогена, «отсечь» случаи контаминации, а также выявить недиагностированные эпизоды бактериемий;
8. Использование сочетанных экстракорпоральных методов селективной ЛПС-адсорбции и гемодиализа с применением сверхвысокопроницаемых фильтров в комплексном лечении тяжелого сепсиса после кардиохирургических операций является безопасным и патогенетически обоснованным методом экстракорпоральной гемокоррекции, способствующим значимому увеличению 28-дневной выживаемости критически тяжелых пациентов с 33,3% в контрольной группе до 65,4% в исследуемой группе,  $p=0,03$ ;
9. Внедрение политики рестрикции применения антибактериальных и противогрибковых препаратов позволяет снизить суммарный показатель их потребления с 85,2 до 68,7 DDDs на 100 койко-дней, при этом частота развития инфекционно-септических осложнений на госпи-

тальном этапе значимо не изменилась по сравнению с исходной (1,5 и 1,7% соответственно,  $p=0,3$ );

10. Суммарная доля неудовлетворительных результатов по данным санитарно-бактериологического мониторинга за десятилетний период наблюдения находилась в пределах 0,23-0,93%, при этом отмечались лишь единичные положительные результаты исследования на стерильность различных материалов и инструментов. Наиболее часто маркеры санитарного неблагополучия выявлялись в отделении реанимации и интенсивной терапии. Спектр микроорганизмов, ежегодно выделяемых при санитарно-бактериологическом мониторинге, характеризовался достаточным видовым разнообразием, что является позитивным признаком, отражающим отсутствие доминирующего госпитального штамма.

### **Практические рекомендации**

1. Для обеспечения рационального выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии, а также планирования и осуществления мероприятий инфекционного контроля проводить постоянный микробиологический мониторинг с определением ведущей микрофлоры и анализом профиля чувствительности к антимикробным препаратам;
2. При подозрении на развитие инфекции в послеоперационном периоде осуществлять комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включающее определение концентрации прокальцитонина в плазме крови. При нормальном уровне данного маркера ( $<0,1$  нг/мл) применение антибиотиков не рекомендуется. При высоком уровне прокальцитонина ( $>2$  нг/мл), особенно в сроки более 6 сут. после операции и/или при наличии очага инфекции, показано проведение антибиотикотерапии в деэскалационном режиме;

3. При обследовании больных на бактериемию рекомендуется использовать методы, ускоряющие получение результата, в частности – ПЦР-диагностику в режиме реального времени и ГХ-МС – анализ. После получения роста гемокультуры целесообразно проводить скрининг чувствительности к антибиотикам, минуя фазу получения чистой культуры на дифференциально-диагностических средах, что позволяет сократить время получения предварительной антибиотикограммы до 16-18 часов против 48 часов при использовании традиционного метода и максимально рано начать проведение этиотропной терапии;
4. При постановке диагноза тяжелого сепсиса рассмотреть вопрос о включении в комплекс интенсивной терапии методов экстракорпоральной гемокоррекции (сочетанной селективной сорбции эндотоксина и гемодиализа с применением сверхвысокопроницаемых фильтров), позволяющих влиять на этиопатогенез данного осложнения и способствовать увеличению выживаемости пациентов;
5. Антимикробные препараты в стационаре должны применяться только по четким показаниям, что достигается непрерывным контролем их использования. Действенным инструментом при этом является авторизация назначений лечащих врачей. При оценке эффективности данной политики необходимо регулярное проведение ABC и ATC/DDD-анализа.

#### **Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации**

1. Попов, Д.А. Системное воспаление после операций на открытом сердце: значение микробного фактора. / Попов Д.А., Белобородова Н.В., Ярустовский М.Б. // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – №3. – с. 79-83

2. Гаджиев, А.А. Инфекционный эндокардит у пациентов с врожденными пороками сердца: этиология, патогенез, принципы диагностики. / Гаджиев А.А., Рознерица Ю.В., Попов Д.А., Бондаренко Л.В., Соляник И.С. // Детские болезни сердца и сосудов. – 2006. – №5. – с. 11-18
3. Белобородова, Н.В. Клинико-микробиологическая эффективность моксифлоксацина при лечении инфекционного эндокардита. / Белобородова Н.В., Попов Д.А., Бачинская Е.Н., Седракан А.Р., Вострикова Т.Ю. // Антибиотики и химиотерапия. – 2006. – №9-10. – с. 33-39
4. Гаджиев, А.А. Инфекционный эндокардит у пациентов с врожденными пороками сердца: принципы лечения и профилактики. / Гаджиев А.А., Рознерица Ю.В., Попов Д.А., Путятю Н.А., Соляник И.С., Бондаренко Л.В. // Детские болезни сердца и сосудов. – 2007. – №1. – с. 3-13
5. Белобородова, Н.В. Госпитальные инфекции у детей, вызванные «проблемными» грамположительными кокками: новые возможности антибиотикотерапии. / Белобородова Н.В., Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. // Педиатрия. – 2007. – №5. – с. 43-50
6. Ярустовский, М.Б. Первый опыт применения селективных сорбентов в комплексной интенсивной терапии инфекционно-септических осложнений у больных после кардиохирургических операций. / Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А., Плющ М.Г., Самсонова Н.Н.// Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №6. – с. 49-55
7. Попов, Д.А. Инфекционные осложнения после операций на сердце у детей: проблемы и решения. / Попов Д.А., Белобородова Н.В., Седракан А.Р., Харькин А.В., Лобачева Г.В. // Детские болезни сердца и сосудов. – 2009. – №3. – с. 41-54

8. Белобородова, Н.В. Современные биомаркеры инфекции в кардиохирургии новорожденных. / Белобородова Н.В., Туманян М.Р., Черневская Е.А., Попов Д.А., Ефремов С.О., Левченко Е.Г., Трунина И.И. // Детские болезни сердца и сосудов. – 2009. – №1. – с. 48-56
9. Попов, Д.А. Проблема послеоперационных кандидемий у детей. / Попов Д.А., Белобородова Н.В., Седракан А.Р. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – №3. – с. 52-58
10. Yaroustovsky, M. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. / Yaroustovsky M., Abramyan M., Popok Z., Nazarova E., Stupchenko O., Popov D., Plushch M., Samsonova N. // Blood Purification. – 2009. – №28. – с. 227-233
11. Попов, Д.А. Диагностика и антимикробная терапия пневмоний, обусловленных длительной ИВЛ после кардиохирургических операций. / Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – №5. – с. 72-77
12. Ярустовский, М.Б. Селективная гемоперфузия при грамотрицательном тяжелом сепсисе у больных после кардиохирургических операций: проспективное рандомизированное исследование. / Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А. // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – №5. – с. 60-65
13. Попов, Д.А. Первый опыт применения метода ПЦР в режиме реального времени для диагностики бактериемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. / Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – №8. – с. 49-52

14. Попов, Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии: инфекционный контроль и этиопатогенетическая терапия. / Попов Д.А. // Анналы хирургии. – 2011. – №4. – с. 5-9
15. Попов, Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии: частота развития, факторы риска, этиология, особенности патогенеза, оптимизация диагностики. / Попов Д.А. // Анналы хирургии. – 2011. – №5. – с. 10-14
16. Попов Д.А., Овсеенко С.Т., Осипов Г.А., Вострикова Т.Ю. Способ определения рода возбудителей бактериемий. Патент РФ №2495939, приоритет от 25.08.2011 г.
17. Попов, Д.А. Санитарно-бактериологический мониторинг в кардиохирургическом стационаре: 10-летний опыт. / Попов Д.А., Анучина Н.М. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2012. – №3. – с. 41-49
18. Бокерия, Л.А. Опыт применения ABC и VEN-анализа в сердечно-сосудистой хирургии. / Бокерия Л.А., Самородская И.В., Ярустовский М.Б., Попов Д.А., Золотарев Н.Ю., Мурысова Д.В., Бойков А.Н., Мамедова С.К., Никифорова М.А., Колесникова Е.А. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2012. – №1. – с. 60-65
19. Попов, Д.А. Микробиологический мониторинг в кардиохирургическом стационаре – опыт за 10 лет. / Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2012. – №5. – с. 68-76
20. Бокерия, Л.А. Оптимизация применения антимикробных препаратов в кардиохирургическом стационаре. / Бокерия Л.А., Попов Д.А., Самородская И.В., Ярустовский М.Б., Заварина А.Ю. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2012. – №6. – с. 63-70

21. Попов, Д.А. Ускоренный способ идентификации возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии. / Попов Д.А., Овсеенко С.Т., Осипов Г.А., Вострикова Т.Ю. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – №5. – с. 54-58
22. Попов, Д.А. Мониторинг уровня sCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. / Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсеенко С.Т., Абрамян М.В., Подщеколдина О.О., Ярустовский М.Б. // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №3. – с. 30-35
23. Попов, Д.А. Инфекционный контроль в сердечно-сосудистой хирургии. / Попов Д.А. // Анналы хирургии. – 2013. – №3. – 18-23
24. Ярустовский, М.Б. Этиопатогенетическая экстракорпоральная терапия тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций. / Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П., Плющ М.Г., Попов Д.А., Рогальская Е.А., Назарова Е.И, Гордеев С.Л. // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – №5. – с. 34-41
25. Yaroustovsky, M. Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with severe sepsis after cardiac surgery. / Yaroustovsky M, Plyushch M, Popov D, Samsonova N, Abramyan M, Popok Z, Krotenko N. // J Inflamm. – 2013. – doi: 10.1186/1476-9255-10-8
26. Попов, Д.А. Прокальцитонин как предиктор bacteriemia в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. / Попов Д.А., Овсеенко С.Т., Вострикова Т.Ю. // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – №2. – с. 4-9
27. Yaroustovsky, M. Combined Extracorporeal Therapy for Severe Sepsis in Patients after Cardiac Surgery. / Yaroustovsky M., Abramyan M., Krotenko N., Popov D., Plyushch M., Rogalskaya E., Nazarova H. // Blood Purif. – 2014. – №37. – p. 39-46