

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИНФИЦИРОВАНИЕ ДЕТЕЙ БАКТЕРИЯМИ РОДА *KLEBSIELLA*, ПРОФИЛАКТИКА ИНФИЦИРОВАНИЯ

Кузьменко Светлана Анатольевна¹

аспирант кафедры эпидемиологии

Брусина Елена Борисовна¹

доктор медицинских наук, профессор,

заведующая кафедрой эпидемиологии,

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования

«Кемеровский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

г. Кемерово, Россия

Аннотация. Актуальность. Одними из ведущих возбудителей, вызывающих инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), является бактерии рода *Klebsiella*. К особой группе риска присоединения ИСМП клебсиеллезной этиологии относятся новорожденные дети. Необходимо искать новые подходы к профилактике ИСМП клебсиеллезной этиологии. **Цель.** Определить медицинские технологии, имеющие высокий риск внутрибольничного инфицирования у детей, разработать риск-ориентированную методологию профилактики клебсиеллезных инфекций **Материалы и методы.** С целью выявления возможных факторов риска выполнено аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай – контроль». Группа наблюдения составила 52 человека, группа сравнения – 744 человека. **Результаты и обсуждение.** Из 18 изученных факторов риска для 9-ти (катетеризация периферических и центральных вен, внутривенные инфузии, катетеризация мочевого пузыря, люмбальная пункция, ингаляции кислорода, гигиеническая обработка полости рта, питьевой режим и употребление лекарственных препаратов через рот) влияние на частоту инфицирования пациентов не установлено. Эффективные профилактические меры невозможны без идентификации риска. Для решения этой задачи была применена диаграмма Исикавы. Медицинскими технологиями, которые определяют риск в данной группе пациентов, являются технологии респираторной поддержки и обеспечения питанием новорожденного ребенка. В значительной степени риск присоединения *Klebsiella spp.* зависит от того, как широко применяются антибиотики группы карбапенемов, определяющие колонизацию кишечника новорожденного ребенка карбапенемазопродуцирующими клебсиеллами. **Выводы.** Шансы инфицирования детей *Klebsiella pneumoniae* в 3,07 раза выше при использовании антибиотиков и зависит от их группы. Выявлены 9 факторов риска, влияющие на инфицирование детей. Риск – ориентированный подход к профилактике ИСМП, базируется на выявлении факторов риска, способствующих инфицированию и мониторинге свойств больничной популяции *Klebsiella spp.*

Annotation. Relevance. The bacteria of the genus *Klebsiella* are among the leading pathogens of health care-related infections (HAI). Newborn children are a special risk group for HAI and *Klebsiella* etiology. It is necessary to look for new approaches to the prevention of HAI of *Klebsiella* etiology. **Purpose.** To identify medical technologies that have a high risk of nosocomial infection in children, to develop a risk-oriented methodology for the prevention of *Klebsiella* infections. **Materials and methods.** In order to identify possible risk factors, an analytical epidemiological study of the "case-control" type was performed. The observation group consisted of 52 people, the comparison group - 744 people. Results and discussion. Out of 18 studied risk factors for 9 (catheterization of peripheral and central veins, intravenous infusion, catheterization of the bladder, lumbar puncture, oxygen inhalation, hygienic treatment of the oral cavity, drinking regimen and the use of drugs by mouth), the effect on the frequency of infection of patients was not established. Effective preventive measures are not possible without risk identification. To solve this problem, the Ishikawa diagram was applied. The medical technologies that determine the risk in this group of patients are the technologies of respiratory support and nutrition of the newborn baby. To a large extent, the risk of *Klebsiella spp.* depends on how widely antibiotics of the carbapenem group are used, which determine the colonization of the intestine of a newborn child by carbapenemase-producing *Klebsiella*. **Conclusions.** The chances of infection in children with *Klebsiella pneumoniae* are 3.07 times higher with antibiotics and depends on the group. 9 risk factors influencing the infection of children were identified. The risk-oriented approach to the prevention of HAI is based on identifying risk factors that contribute to infection and monitoring the properties of the hospital population of *Klebsiella spp.*

Ключевые слова. Факторы риска, распространенность инфицирования, *Klebsiella pneumoniae*, мониторинг.

Keywords. Risk factors, prevalence of infection, *Klebsiella pneumoniae*, monitoring.

Введение. Одними из ведущих возбудителей, вызывающих инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), является бактерии рода *Klebsiella*. Научные исследования разных стран подтверждают ведущую роль данного микроорганизма в развитии внутрибольничных вспышек [4], приводящие к высокой

летальности [1,2,5]. К особой группе риска присоединения ИСМП клебсиеллезной этиологии относятся новорожденные дети [3]. Необходимость в новых подходах к профилактике ИСМП клебсиеллезной этиологии определяется, с одной стороны, отрицательной динамикой эпидемического процесса и несоответствующая современным требованиям безопасности и качества оказания медицинской помощи эффективность существующих мер профилактики, с другой - неумолимое развитие технологий по выхаживанию недоношенных детей.

Цель исследования. Определить медицинские технологии, имеющие высокий риск внутрибольничного инфицирования у детей бактериями рода *Klebsiella* и профилактику, разработать риск-ориентированную методологию профилактики клебсиеллезных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи детям.

Материалы и методы. С целью определения возможных факторов риска колонизации пациентов, бактериями рода *Klebsiella* проведено сплошное эпидемиологическое исследование за 796 пациентами (2017-2018 г.г.), находившихся на лечении в неонатологических отделениях детского многопрофильного стационара. Изучено влияние 18 факторов риска на пациента в период пребывания в ОПН и ОРИТ.

Проспективное эпидемиологическое наблюдение за пациентами неонатологических отделений детского многопрофильного стационара Кемеровской области выполнено за период 2017-2018 гг. Изучены результаты мониторинга микробиологических исследований различных локусов новорожденных, алгоритмы выполнения манипуляций, циркуляция госпитальных клонов.

С целью выявления возможных факторов риска выполнено аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай – контроль». Группа наблюдения составила 52 человека, группа сравнения – 744 человека (выборочные данные).

Статистическая обработка данных проводилась с учетом характера распределения. Различия между показателями оценивались при помощи критерия χ^2 при уровне доверительных значений $p \leq 0,05$. Использован эпидемиологический калькулятор WinPEPI (version 11.65).

Ключевые слова. Факторы риска, распространенность инфицирования, *Klebsiella pneumoniae*, мониторинг.

Результаты и обсуждение.

Изучено влияние 18 факторов риска на пациента в период пребывания в ОПН и ОРИТ (срок гестации, недостаток массы тела, катетеризация периферических и центральных вен, внутривенные инфузии, катетеризация мочевого пузыря, люмбальные пункции, искусственная вентиляция легких, дыхательная поддержка через СРАР, санация трахеобронхиального дерева, ингаляции кислорода, ингаляции лекарственных препаратов через небулайзер, зондирование желудка, гигиеническая обработка полости рта, вид вскармливания, питьевой режим, пероральное употребление лекарственных препаратов, постановка очистительной клизмы).

Выявлен максимальный риск инфицирования *Klebsiella pneumoniae* среди пациентов, получающих искусственное вскармливание через питающий зонд или соску, который был в 9,21 раза выше (OR = 9,21, 95% [ДИ = 3,31 – 35,45], $p = 0,0001$), чем у пациентов, находящихся на естественном вскармливании. Риск у пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких в сочетании с постоянным положительным давлением воздуха в легких (СРАР) в 8,84 раза выше, чем у пациентов без ИВЛ и СРАР (OR = 8,84, 95% [ДИ = 3,73 – 20,14], $p = 0,0001$). Следует отметить, что риск инфицироваться *Klebsiella pneumoniae* для пациентов, получающих только ИВЛ (без СРАР) в 1,2 раза ниже и составлял 7,36 (OR = 7,36, 95% [ДИ = 3,92 – 14,09], $p = 0,0001$). Риск инфицирования *Klebsiella pneumoniae* для пациентов, получавших лекарственные препараты ингаляционно через небулайзер, более, чем в 5 раз выше (OR = 5,34, 95% [ДИ = 2,49 – 10,90], $p = 0,0001$), чем у пациентов, не получавших ингаляции. Пациентам отделений высокого риска, к которым относятся ОПН и ОРИТ, часто выполняется санация верхних дыхательных путей (ВДП). Риск для таких пациентов инфицироваться *Klebsiella pneumoniae* в 4,62 раза выше (OR = 4,62, 95% [ДИ = 2,49 – 8,56], $p = 0,0001$) чем у пациентов, к которым не применялась данная технология. Для пациентов с малым сроком гестации или недостатком массы тела при рождении риск инфицирования *Klebsiella pneumoniae* находится практически на одном уровне и составляет для пациентов с малым сроком гестации 2,55 (OR = 2,55, 95% [ДИ = 1,38 – 4,69], $p = 0,001$) (Таблица 14), для пациентов с недостатком массы тела - 2,48 (OR = 2,48, 95% [ДИ = 1,34 – 4,56], $p = 0,002$). Риск для пациентов, получавших очистительную клизму или зондирование желудка, так же находится на одном уровне и не имеет существенных различий. Для пациентов, получавших очистительную клизму риск инфицирования *Klebsiella pneumoniae* составляет 1,80 (OR = 1,80, 95% [ДИ = 0,78 – 3,81], $p = 0,088$) (Таблица 16), для пациентов с зондированием желудка - в 1,79 (OR = 1,79, 95% [ДИ = 0,85 – 3,54], $p = 0,065$). Из 18 изученных факторов риска для 9-ти (катетеризация периферических и центральных вен, внутривенные инфузии, катетеризация мочевого пузыря, люмбальная пункция, ингаляции кислорода, гигиеническая обработка полости рта, питьевой режим и употребление лекарственных препаратов через рот) влияние на частоту инфицирования пациентов не установлено.

В ходе исследования проведена оценка распространенности инфицирования новорожденных детей *Klebsiella pneumoniae* в зависимости от использования антибактериальных препаратов (антибиотиков). Частота применения антибиотиков составила 507,52 на 1000 пациентов, средняя продолжительность использования антибиотиков на одного пациента составила 14 дней. Инфицирование *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных, получавших

антибактериальную терапию, регистрировалась с частотой 159,26 на 1000 пациентов (95% ДИ [120,44 – 207,64]), $p=0,0001$, что более чем в 3 раза выше, чем у пациентов, не получающих антибактериальную терапию – 51,85 на 1000 пациентов (95% ДИ [31,14 – 85,14]), $p=0,0001$. Частота инфицирования пациентов *Klebsiella pneumoniae* при использовании антибиотиков из различных групп отличается более чем, в 4 раза. Минимальная частота инфицирования пациентов регистрировалась при использовании антибиотиков из группы пенициллинов – 181,40 на 1000 пациентов (95% ДИ [135,63 – 238,35]), максимальная - при использовании карбапенемов – 745,11 на 1000 пациентов (95% ДИ [611,32 – 844,54]). Частота инфицирования *Klebsiella pneumoniae* при лечении цефалоспоридами составила – 266,10 на 1000 пациентов (95% ДИ [187,12 – 363,18]), 337,10 - при лечении аминогликозидами (95% ДИ [247,43 – 440,21]). Соотношение частоты инфицирования новорожденных детей *Klebsiella pneumoniae* в зависимости от использования пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, карбапенемов представлено как 1 : 1,47 : 1,86 : 4,11.

Эффективные профилактические меры невозможны без идентификации риска. Для решения этой задачи была применена диаграмма Исикавы [11]. Основываясь на полученных результатах исследования, для группировки факторов риска использовали метод «6M's+E», где к основным влияющим факторам относятся [29]:

- man (влияние человека);
- mashine (влияние оборудования);
- methods (влияние методов работы);
- materials (влияние материалов);
- measurement (влияние системы измерения);
- management (влияние управления);
- Environment (влияние окружающей среды).

Низкий возраст гестации пациента играет ключевую роль для риска инфицирования *Klebsiella spp.*, поскольку с ним связаны дефицит массы тела, незрелость основных органов и систем новорожденного ребенка и, как следствие, необходимость пребывания в ОПН, ОРПН. Эта позиция определяет неизбежность риска для этой категории пациентов, невозможность выбора стратегии избегания риска, а, следовательно, необходимость выбора стратегии минимизации риска.

Медицинскими технологиями, которые определяют риск в данной группе пациентов, являются технологии респираторной поддержки и обеспечения питанием новорожденного ребенка. В значительной степени риск присоединения *Klebsiella spp.* зависит от того, как широко применяются антибиотики группы карбапенемов, определяющие колонизацию кишечника новорожденного ребенка карбапенемазопродуцирующими клебсиеллами. Нарушение принципа индивидуальной изоляции персоналом, низкая комплаентность к обработке рук, отсутствие госпитального эпидемиолога в медицинской организации также вносят определенный вклад в риск инфицирования детей. Избыточное применение антимикробных средств, несоответствие условий размещения пациентов требованиям эпидемиологической безопасности приводят к распространению госпитального клона микроорганизмов, накоплению клебсиелл в больничной среде, увеличивают риск передачи возбудителя с различными объектами.

В значительной степени идентификации риска препятствует отсутствие эпидемиологического мониторинга, которое предопределяет низкое качество анализа рисков.

Отсутствие аудита ключевых технологий, факторов и условий, несвоевременная оценка риска, отсутствие анализа применения антибиотиков и запоздалое принятие мер по минимизации риска относятся к дефектам риск-менеджмента и в значительной степени влияют на риск развития клебсиеллезных инфекций в медицинской организации педиатрического профиля. Идентифицированные на основе выполненного исследования риски представлены на рисунке (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Идентификация риска инфицирования бактериями рода *Klebsiella* при оказании медицинской помощи.

Идентификация риска основывается на данных мониторинга, включающего:

- мониторинг частоты инфицирования пациентов *Klebsiella pneumoniae*;
- мониторинг индекса разнообразия популяции *Klebsiella pneumoniae*;
- мониторинг применения карбапенемов;
- мониторинг динамики распространения SBL-продуцирующих *Klebsiella pneumoniae*;
- мониторинг чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к дезинфектантам и бактериофагу;
- мониторинг эпидемиологической безопасности респираторной поддержки;
- мониторинг эпидемиологической безопасности искусственного вскармливания.
- мониторинг эпидемиологической безопасности больничной среды ОПН, ОРИТН (Рисунок 12).

Частота инфицирования *Klebsiella pneumoniae* оценивается по данным микробиологического исследования локусов и биологического материала из патологических очагов. Для этого требуется организация обязательного динамического исследования содержимого кишечника новорожденного ребенка, как наиболее информативного локуса, а также обязательное бактериологическое исследование патологического материала при развитии инфекционного процесса. Во всех случаях идентификации *Klebsiella pneumoniae* необходимо определение чувствительности к антибиотикам, а у каждого третьего (пятого и т.д. в зависимости от количества штаммов) определение чувствительности к бактериофагу, антисептикам и дезинфектантам). Это позволяет вести мониторинг индекса разнообразия популяции *Klebsiella pneumoniae*, риска формирования и распространения госпитального клона.

Мониторинг эпидемиологической безопасности медицинских технологий включает комбинацию аудита и микробиологического мониторинга риска контаминации *Klebsiella pneumoniae* при обеспечении респираторной поддержки, искусственном вскармливании и небулайзерной терапии.

Риск-ориентированный подход к профилактике ИСМП клебсиеллезной этиологии позволяет значительно снизить (1,43 раза) частоту инфицирования бактериями рода *Klebsiella* у детей

Выводы.

иск инфицирования *Klebsiella pneumoniae* зависит от группы антибиотиков, использованных для лечения пациентов. Соотношение частоты инфицирования новорожденных в зависимости от использования пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, карбапенемов представлено как 1 : 1,47 : 1,86 : 4,11. Шансы инфицирования детей *Klebsiella pneumoniae* в 3,07 раза выше при использовании антибиотиков.

явлены факторы высокого риска инфицирования пациентов *Klebsiella pneumoniae*: искусственное вскармливание (OR = 9,21, 95% [ДИ = 3,31 – 35,45], p = 0,0001), искусственная вентиляция легких в сочетании с СРАР (OR = 8,84, 95% [ДИ = 3,73 – 20,14], p = 0,0001), искусственная вентиляция легких (OR = 7,36, 95% [ДИ = 3,92 – 14,09], p = 0,0001), ингаляции через небулайзер (OR = 5,34, 95% [ДИ = 2,49 – 10,90], p = 0,0001), санация верхних

дыхательных путей (OR = 4,62, 95% [ДИ =2,49 – 8,56], p=0,0001), малый срок гестации (OR = 2,55, 95% [ДИ =1,38 – 4,69], p=0,001), недостаток массы тела (OR = 2,48, 95% [ДИ = 1,34 – 4,56], p=0,002).

иск – ориентированный подход к профилактике ИСМП, вызванных *Klebsiella pneumoniae* у детей, базируется на выявлении факторов риска, способствующих инфицированию, мониторинге свойств больничной популяции

Список литературы.

русина, Е. Б. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики / Е. Б. Брусина, О. В. Ковалишена, А. М. Цигельник // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 4 (95). – С. 73-80.

n observational case study of hospital associated infections in a critical care unit in Astana, Kazakhstan / D.Viderman, Y.Khamzina, Z.Kaligozhin, et al. // Viderman et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2018) 7:57 <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0350-0>.

3. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017>.

4. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore // Ling ML, Tee YM, Tan SG, Amin IM, How KB, Tan KY, Lee LC. Antimicrobial Resist Infect Control. 2015;4(1):26.

5. Whole genome sequence revealed the fine transmission map of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates within a nosocomial outbreak / W.Sui, H.Zhou, P. Du, et al. // Sui et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2018) 7:70 <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0363-8>.