

УДК 616.9-022.36

Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль

Р.С. Козлов

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
Смоленской государственной медицинской академии

Предлагаемый обзор литературы посвящен одной из самых актуальных проблем современной медицины – нозокомиальным инфекциям (НИ). Рассмотрены критерии НИ, вопросы эпидемиологии, патогенеза, происхождения, факторы риска развития НИ. Особое внимание уделено экономическим потерям от развития НИ на основе данных контролируемых исследований стоимости лечения пациентов с НИ различной локализации. Приведены данные о фенотипах и механизмах антимикробной резистентности этих групп микроорганизмов. Отражены современные подходы к профилактике и контролю НИ с указанием преимуществ и недостатков ряда широко используемых методов. Приведены данные о структуре НИ, их особенностях в мно-

гопрофильных стационарах и у особых категорий пациентов. Указаны независимые факторы риска развития отдельных видов НИ. Сформулированы общие принципы антимикробной терапии НИ. Подчеркнута важность проведения многоцентровых исследований резистентности возбудителей НИ согласно международным стандартам, так как данные, полученные в хорошо спланированных многоцентровых исследованиях антимикробной резистентности, представляют не только эпидемиологическую ценность, но и служат основой для выработки рекомендаций по включению/исключению антибиотиков в локальные лекарственные формуляры.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, эпидемиология, антибиотикорезистентность.

Nosocomial Infections: Epidemiology, Pathogenesis, Prevention and Control

R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy of Smolensk State Medical Academy, Russia

This review is devoted to the one of the actual problems of modern medicine - nosocomial infections (NI). Criteria, epidemiology, pathogenesis, origin, risk factors for the development of NI are listed. A special attention is drawn to the economical burden of NI on the basis of data of controlled trials of the cost of therapy of patients with different NI. Phenotypes and mechanisms of antimicrobial resistance are also described. Modern approaches to prophylaxis and control of NI are discussed with a

special attention to the advantages and disadvantages of widely used methods. Data on structure of NI, their specific features in multi-purpose hospitals depending on patient' groups are indicated. Independent risk factors of development of different NI are reviewed. General principles of antimicrobial chemotherapy of NI are listed. The importance of multicenter studies of resistance of nosocomial pathogens in accordance with internationally recognised methodology is emphasised by the fact that the data from such studies of resistance provide not only epidemiological information, but could be used as a basis for development of recommendations for updating of hospital formularies of antimicrobials.

Key words: nosocomial infections, epidemiology, antimicrobial resistance.

Контактный адрес:

Р.С. Козлов

214019, Смоленск, а/я 5

Тел.: (0812) 61-1301

Факс: (0812) 61-1294

Эл. почта: roman@cliph.keytown.com

Актуальность проблемы

Нозокомиальные (лат. *nosocomium* – больница, греч. *nosokomeo* – больница, ухаживать за больным) инфекции продолжают оставаться одними из наиболее частых осложнений у госпитализированных больных. Они являются четвертой по частоте причиной летальности в США после болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инсультов [52].

Так, по прогнозу специалистов Центров по контролю и профилактике болезней (CDC), у 2 млн пациентов, госпитализированных в стационары США в 1998 г., развились нозокомиальные инфекции [50]. По данным официальной статистики, в России в 1997 г. зарегистрировано 56 тыс. больных нозокомиальными инфекциями, хотя их предполагаемое число составило 2,5 млн [2].

Понятие “нозокомиальная инфекция” впервые разработано Европейским региональным бюро ВОЗ в 1979 г. и предлагалось как “любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его поступления в больницу, обращения в нее за лечебной помощью, или любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении вне зависимости от времени появления симптомов заболевания (до или во время пребывания в больнице)” [1].

По мнению Комиссии по проведению второго обзорного исследования частоты встречаемости нозокомиальных инфекций в Великобритании, к нозокомиальной инфекции можно отнести следующие случаи [3]:

1) если пациент повторно поступает в стационар с установленной инфекцией, явившейся следствием предыдущей госпитализации;

2) если инфекция развилась через 48 ч и более после поступления в лечебное учреждение.

Общепризнанным является положение о том, что в первую очередь должны существовать клинические признаки наличия инфекции [3], которые выявляются или путем непосредственного (“прямого”) наблюдения за пациентом, или при анализе первичной документации пациента (например, график динамики температуры тела).

Дополнением к клиническим признакам инфекции являются результаты параклинических методов исследования (например, рентгенологического исследования при нозокомиальной пневмонии), а также данные лабораторных исследований (микробиологические, серологические и экспресс-методы диагностики) [42].

При комплексном анализе этих данных необходи-

мо принимать во внимание, что некоторые внебольничные инфекции имеют инкубационный период более 48 ч, например брюшной тиф, а внутриутробные инфекции, симптомы и признаки которых появляются через короткое время после рождения, также не относятся к нозокомиальным инфекциям [42].

Эпидемиология нозокомиальных инфекций

В зависимости от действия различных факторов число больных, у которых развиваются нозокомиальные инфекции во время пребывания в стационаре, колеблется от 3 до 5%. В исследовании, проведенном V. Chaudier-Delage et al. в 1996 г. в 271 стационаре Юго-Восточной Франции, средняя частота нозокомиальных инфекций составила 7,6% [97]. В подобном исследовании, проведенном P. Gastmeier et al. в 72 стационарах Германии, аналогичный показатель составил 3,5% [43].

По данным W.J. Hierholzer и M.J. Zervos [48], 90% всех нозокомиальных инфекций имеют бактериальное происхождение, а вирусные, грибковые возбудители и простейшие встречаются значительно реже.

Развитие этих инфекций увеличивает продолжительность пребывания больного в стационаре и дополнительные расходы по его лечению.

В табл. 1 представлены обобщенные данные контролируемых исследований, проведенных в различных странах, показывающие длительность лечения больных с различными типами нозокомиальных инфекций и его стоимость.

По данным исследования Департамента экономики здравоохранения Великобритании (Office of Health Economics), нозокомиальные инфекции возникают у 6% госпитализированных больных, являются непосредственной причиной 5000 летальных исходов в год и способствуют возникновению еще 15 000 таких же исходов. При анализе этих данных показано, что снижение частоты нозокомиальных инфекций на 20, 32 и 50% приведет соответственно к ежегодной экономии 16, 29 и 50 млн фунтов стерлингов (после вычета затрат на программы инфекционного контроля и содержание медицинских работников, их осуществляющих) [87].

Исследование эпидемиологии нозокомиальных инфекций обеспечивает получение необходимой информации для принятия решений в случае возникновения вспышек инфекционных заболеваний в тех или иных отделениях, анализа структуры возбудителей, уровня и фенотипов их антимикробной резистентности, распространенности “редких” возбудителей.

Так, по мнению C. Ruef, повышение уровня зна-

Таблица 1. Контролируемые исследования стоимости лечения нозокомиальных инфекций [обобщенные данные, 87]

Авторы	Годы исследования	Страна	Абс. число больных	Типы инфекций/ группы больных	Увеличение сроков лечения в стационаре, дни	Стоимость лечения 1 пациента, фунты стерлингов
Givens, Wenzel	1973–1978	США	24	Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей/хирургические больные	2,4	250
Girard et al.	1978	Франция	61	Все типы инфекций/новорожденные	6,7	709
De Clercq et al.	1983	Бельгия	8	Все типы инфекций/пациенты ОИТ	5,9	21 (только стоимость препаратов)
Poulsen et al.	1985–1988	Дания	291	Раневые инфекции	5,7	–
Li Liu-yi, Wang Shu-gun	1986–1987	Китай	60	Все типы инфекций/пациенты кардиохирургического отделения	14	290
French, Cheng	1986–1989	Гонконг	163	Все типы инфекций/все группы пациентов	23	–
Coello et al.	1988	Великобритания	67	Все типы инфекций / пациенты хирургических отделений	8,2	1041
Pittet et al.	1988–1990	США	86	Ангиогенные инфекции/пациенты ОИТ хирургического профиля	24	25 753 (у выживших)
Coello et al.	1989	Испания	196 107 83	Раневые инфекции: – после холецистэктомии; – после грыжесечения; – после колонэктомии	9,5 12,2 23,7	1206 1549 3010
O'Donoghue et al.	1990	Великобритания	10	Раневые инфекции у пациентов ортопедического отделения (вспышка)	17	2220

ний в области эпидемиологии нозокомиальных инфекций необходимо:

1) для прогнозирования возникновения потенциальных проблем, связанных, например, с переводом пациентов, колонизированных или инфицированных множественно-резистентными штаммами микроорганизмов;

2) для мониторинга частоты и распространенности нозокомиальных инфекций;

3) для выявления эпидемического распространения определенных клонов возбудителей, например, грамотрицательных бактерий с β -лактамазами расширенного спектра (БЛРС), метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), пенициллинорезистентных пневмококков;

4) для повышения эффективности мероприятий в области инфекционного контроля на местном уровне путем адаптации методов, используемых в мировой практике [84].

Кроме того, эти исследования являются неотъемлемой частью мероприятий по эпидемиологическому надзору, проводимых в целях выявления “проблемных” возбудителей, анализа их резистент-

ности и разработки схем лечения вызываемых ими инфекций.

Наиболее информативным методом эпидемиологического надзора является мониторинг за возбудителями во всех отделениях стационаров (hospital-wide surveillance). Однако данный метод требует больших временных и экономических затрат и в современных условиях является иррациональным. Именно поэтому оптимальным, с точки зрения полноты получаемой информации соотношения стоимости/эффективность и простоты внедрения, является направленный мониторинг (targeted surveillance) [29].

Такой тип эпидемиологического надзора подразумевает проведение исследований в “проблемных” отделениях стационаров (отделениях интенсивной терапии – ОИТ, ожоговых, трансплантационных и онкологических отделениях) [9]. Это позволяет сконцентрировать имеющиеся ресурсы на решении неотложных проблем и, что немаловажно, добиться существенной экономии средств в сравнительно небольшие сроки. В ОИТ в среднем поступает только около 5–10% стационарных больных. Однако час-

тота возникновения нозокомиальных инфекций у них составляет 20–25% [108].

Однако необходимо отметить, что частота развития инфекций зависит от типа ОИТ (терапевтическое, хирургическое, сердечно-сосудистое), вида исследуемого стационара, а также особенностей пациентов (возраст, сопутствующие заболевания). Так, например, в исследовании J.M. Maillot et al. частота нозокомиальных инфекций у больных в возрасте до 75 лет составляла 19,0% по сравнению с 22,3 и 11,7% у пациентов соответственно в возрасте 75–84 лет, 85 лет и старше [62].

В крупных городских стационарах частота развития нозокомиальных инфекций обычно выше по сравнению с небольшими. Так, например, в 196 ОИТ многопрофильных стационаров США в 1986–1989 г. частота развития нозокомиальных инфекций составила 9,2 на 100 выписанных больных и 23,7 на 1000 пациентов/дней [105].

Патогенез нозокомиальных инфекций

Нозокомиальные инфекции развиваются в результате взаимодействия между микро- и макроорганизмом в специфической окружающей среде – стационаре.

Существует группа факторов, которая способна влиять на результат подобного взаимодействия. Эндогенные (то есть связанные с пациентом) и экзогенные (то есть связанные со стационаром) факторы могут потенцировать патогенность возбудителя или нарушать защитные механизмы макроорганизма [39].

Микроорганизмы. В зависимости от источника возбудителя нозокомиальные инфекции можно разделить на *эндогенные* и *экзогенные*. Более 80% всех нозокомиальных инфекций имеют эндогенное происхождение, то есть вызываются микроорганизмами, которые колонизировали пациента до его поступления в стационар [24, 54, 78].

После госпитализации микрофлора стационара быстро колонизирует пациентов. Таким образом она становится частью комменсальной микрофлоры. На последующих стадиях при определенных обстоятельствах эти микроорганизмы могут вызывать так называемые экзогенные инфекции [55, 68]. Эти инфекции являются более редкими по сравнению с эндогенными, и большинство их возбудителей передается путем непосредственного контакта с пациентом, например, через руки [26, 40, 41, 59], хотя определенная роль принадлежит передаче через контаминированное оборудование или материалы.

Примерно половина всех нозокомиальных инфекций связана с проведением инвазивных диагно-

стических и терапевтических процедур (например, с постановкой мочевыводящих и внутрисосудистых катетеров, с подключением аппаратов искусственной вентиляции легких) [95].

Макроорганизм. Эндогенные факторы. На частоту нозокомиальных инфекций оказывают влияние пол, возраст, иммунный статус, клинические симптомы, состояние питания, наличие и тяжесть сопутствующих болезней [11, 30, 53]. Указанные факторы определяют риск развития инфекции у пациента в момент поступления его в стационар.

Увеличение продолжительности жизни, особенно у пациентов с тяжелыми хроническими болезнями, привело к повышению численности более чувствительной к возникновению инфекции популяции. Очевидно, что существенно влиять на реализацию этих факторов представляется маловероятным. Поэтому они часто являются одними из определяющих частоту развития инфекций [46].

Значение состояния иммунного статуса является очевидным: его роль можно проследить в свете возникшей эпидемии СПИДа. Кроме того, например, пациент с хроническим бронхитом (то есть с нарушением защитных механизмов слизистых оболочек дыхательных путей) имеет значительно более высокий риск развития инфекции по сравнению с больным, находящимся в стационаре по поводу вправления неосложненной грыжи.

Кроме наличия сопутствующих заболеваний, вероятность развития нозокомиальных инфекций в значительной мере определяют нарушения физиологических функций у пациента [5].

Экзогенные факторы. К ним относятся факторы риска, которые увеличивают вероятность контакта между инфекционным агентом и макроорганизмом, способствуя инвазии тканей, повышая патогенность микроорганизмов или нарушая защитные механизмы макроорганизма [63].

Все инвазивные мероприятия, от постановки мочевыводящего катетера при цистоскопии до сложных хирургических операций, относят к указанным факторам риска (табл. 2).

Другими экзогенными факторами являются лечебные мероприятия: антимикробная терапия, переливание крови и кровезаменителей, лечение кортикостероидами и цитостатиками [39].

Антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций

Особенностью нозокомиальных инфекций является то, что они могут вызываться не только облигатными патогенами, но и оппортунистическими возбудителями со сравнительно невысокой пато-

Таблица 2. Экзогенные факторы риска развития нозокомиальных инфекций [39]

- Окружающая среда стационара
- Медицинский персонал стационара
- Медицинский инструментарий:
 - внутрисосудистые устройства
 - мочеводящие катетеры
 - эндотрахеальные трубки
 - аппараты искусственной вентиляции легких
- Терапевтические манипуляции:
 - применение антибиотиков
 - иммуносупрессивная терапия
 - переливание крови и кровезаменителей
 - лучевая терапия
- Хирургические манипуляции

генностью, особенно у больных с тяжелым течением патологического процесса.

“Проблемными” являются микроорганизмы, которые широко распространены в окружающей среде, устойчивы к действию многих внешних факторов и быстро приобретают резистентность к антимикробным препаратам [65, 74]. Селективное давление антибиотиков – важный фактор, влияющий на структуру нозокомиальных инфекций, что подтверждается эволюционными изменениями возбудителей за последние 40 лет.

В начале эры антибиотиков, когда пенициллин внедрялся в клиническую практику и 65% всех инфекций имело стафилококковое происхождение, проблема нозокомиальных инфекций, казалось, была успешно решена. Однако уже в 1944 г. появились сообщения о β -лактамазапродуцирующих штаммах *S. aureus* [57], устойчивых к пенициллину. Позднее, в 1955–1965 гг., вспышки нозокомиальных инфекций, вызванных пенициллинорезистентными стафилококками, представляли большую проблему во многих стационарах [8].

Внедрение в клиническую практику пенициллинзастабильных β -лактамных антибиотиков привело к снижению роли стафилококков в этиологии нозокомиальных инфекций. Одновременно, в 60–80-х годах, произошел значительный рост числа инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями. В большинстве исследований того времени на долю грамотрицательных аэробных бактерий приходилось около 60% всех нозокомиальных инфекций, 30% – на долю грамположительных возбудителей, 3% – на анаэробы, оставшиеся 7% имели грибковую или вирусную этиологию [16, 48, 49].

Впоследствии были описаны фенотипы резистентности, обусловленные различными механизма-

ми, у целой группы возбудителей нозокомиальных инфекций. Несмотря на то что заболевания, вызванные возбудителями с множественной устойчивостью (то есть устойчивостью к 2 и более антимикробным препаратам, к которым они обычно чувствительны) отмечались в 50–60-е годы [83, 85], особое внимание на них было обращено только в конце 70-х – в начале 80-х годов в связи с возникновением эпидемий инфекций в различных стационарах.

Так, например, в ряде лечебных учреждений США отмечались вспышки заболеваний, вызванных штаммами *Serratia* spp., *Klebsiella* spp. и *S. aureus*, резистентными к 13 антимикробным препаратам, большинство из которых были вызваны не только распространением эпидемических штаммов, но и диссеминацией плазмид резистентности [71]. Часть штаммов той эпидемии продолжает циркулировать в стационарах США и в настоящее время [61].

Антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций представляет значительную терапевтическую проблему практически во всех стационарах. Так, например, G.F. Vovis считает, что примерно 50% всех нозокомиальных инфекций в настоящее время вызывается резистентными к антимикробным препаратам микроорганизмами [103].

Несмотря на возрастание этиологической роли грамположительных микроорганизмов как возбудителей нозокомиальных инфекций [20, 21, 60, 81, 98], штаммы грамотрицательных аэробов с множественной резистентностью к антибактериальным препаратам представляют серьезную терапевтическую проблему в стационарах различных стран мира [13, 22, 90, 102].

Быстрое распространение таких штаммов в ОИТ и возникновение эпидемических вспышек различные авторы связывают с транзиторной контаминацией этими штаммами рук медицинского персонала, окружающей среды, а также частым использованием антимикробных препаратов [45, 110].

Необходимо помнить, что пациенты ОИТ более восприимчивы к инфекционным агентам прежде всего вследствие наличия сопутствующих болезней, недостаточности энтерального питания, применения у них систем инвазивного мониторинга, парентерального введения различных лекарственных препаратов и др. [37].

Именно поэтому, несмотря на более низкую вирулентность так называемых “оппортунистических” микроорганизмов (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Enterobacter* spp.) по сравнению с “классическими” возбудителями нозокомиальных инфекций в ОИТ (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.), отме-

чается возрастание этиологической роли первых у пациентов, находящихся в ОИТ.

Механизмы антибиотикорезистентности грамотрицательных аэробных возбудителей нозокомиальных инфекций

Среди грамотрицательных микроорганизмов, в частности у *E. coli* и *Klebsiella* spp., часто встречается резистентность к пенициллинам, вызванная выработкой плазмидных β -лактамаз [8]. Они также могут быть резистентными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой [109], а также к цефалоспорином I и II поколений.

Другой фенотип резистентности связан с продукцией TEM- и SHV-производных β -лактамаз, разрушающих цефалоспорины III поколения и азтреонам [92]. Этот механизм, впервые описанный у *K. pneumoniae*, встречается и у других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в частности у *E. coli*. Так, по данным E. Bergogne-Berezin et al. [8], примерно 40% штаммов *K. pneumoniae* и 1,5 на 1000 штаммов *E. coli*, выделенных в госпитале Vichat-Claude Bernard в Париже в 1991 г., обладали БЛРС, обуславливающими резистентность к цефалоспорином III поколения и азтреонаму.

Кроме описанных механизмов, значительную проблему у этих микроорганизмов представляет резистентность к фторхинолонам и аминогликозидам. Так, в госпитале Vichat-Claude Bernard 97% β -лактаморезистентных штаммов *Klebsiella* spp. были устойчивы к фторхинолонам и 78% вырабатывали фермент 6'(IV) ацетилтрансферазу, обуславливающую резистентность ко всем аминогликозидам, за исключением гентамицина [8].

Другие представители семейства *Enterobacteriaceae* – *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter freundii* – обладают индуцибельной цефалоспоринозой I класса, которая обуславливает резистентность к пенициллинам и цефалоспорином III поколения.

Количество вырабатываемого фермента может существенно возрасти во время лечения инфекций, вызванных первоначально чувствительными штаммами, и служить причиной терапевтических неудач [93]. У этой группы микроорганизмов частота резистентности к β -лактамам варьирует в пределах 25–50% (за исключением карбапенемов, устойчивость к которым составляет менее 5%). По данным E. Bergogne-Berezin et al. [8], в 1991 г. до 41% этих представителей семейства *Enterobacteriaceae* были резистентны к цефалоспорином III поколения, а 9,6% из них обладали устойчивостью к β -лактамам, аминогликозидам и фторхинолонам.

P. aeruginosa – один и наиболее частых возбудителей нозокомиальных инфекций. Он обладает

комплексом механизмов резистентности к антибиотикам. Фенотип резистентности синегнойной палочки варьирует в различных странах. Однако в целом отмечается достаточно высокий уровень устойчивости к антисинегнойным пенициллинам, аминогликозидам и фторхинолонам.

При исследовании 762 штаммов *P. aeruginosa* в 1991 г., из которых 34% выделены в ОИТ, 39% были резистентны к β -лактамам, 21% – к имипенему, 21% – ко всем тестируемым аминогликозидам, 37,5% – к фторхинолонам [8]. Из 162 имипенеморезистентных штаммов 41% оставались чувствительными к тикарцилину и цефтазидиму, что, возможно, указывало на механизм резистентности к имипенему, связанный со сниженной экспрессией специфического белка наружной мембраны [80].

Фенотип резистентности других грамотрицательных *неферментирующих бактерий* (НФБ), например рода *Acinetobacter*, существенно отличается от описанного для синегнойной палочки. В недавнем исследовании, проведенном во Франции [8], резистентность ацинетобактеров к β -лактамам (исключая имипенем), аминогликозидам и фторхинолонам составила соответственно 62, 35 и 60%.

Другой представитель НФБ – *Stenotrophomonas maltophilia* обладает устойчивостью ко всем аминогликозидам и β -лактамам, включая карбапенемы [56].

Сравнительно недавно описанный в качестве возбудителя нозокомиальных инфекций представитель НФБ – *Alcaligenes xylosoxydans* – является первично резистентным ко всем цефалоспорином и азтреонаму. Несмотря на природную чувствительность к тикарцилину и пиперациллину, этот микроорганизм быстро приобретает резистентность при лечении этими препаратами за счет выработки плазмидных β -лактамаз [75].

Принципы профилактики и контроля нозокомиальных инфекций

Несмотря на прогресс в области инфекционного контроля, появление и внедрение в клиническую практику новых антимикробных препаратов, совершенствование методов диагностики, повышение эффективности общего уровня ухода за больными, проблема профилактики и контроля нозокомиальных инфекций сохраняет свою актуальность.

Комплексное эпидемиологическое исследование SENIC, в котором сравнивалась частота нозокомиальных инфекций в 1970 и 1975 – 1976 гг., показало, что 32% нозокомиальных инфекций можно предотвратить путем внедрения хорошо организуемых программ инфекционного контроля, основанного на данных эпидемиологического мониторинга [47].

Кроме того, внедрение таких программ, по мнению J. Price et al., позволит снизить потребление антибиотиков на 50% [79].

Первая успешная попытка контроля нозокомиальных инфекций была предпринята в 1847 г. И. Земмельвейсом, который показал, что частота послеродовых инфекционных осложнений снижается, если студенты-медики моют руки до и после приема родов. Эти данные явились и подтверждением гипотезы о трансмиссивном происхождении нозокомиальных инфекций, которая впоследствии нашла свое отражение в работах Симпсона, Холмса и Листера – основоположников правил асептики и антисептики в хирургии [58].

Поддержание чистоты окружающей среды, стерилизация медицинского инструментария, который контактирует с кожей или слизистыми оболочками пациента, строгое соблюдение правил асептики во время любой инвазивной манипуляции и в настоящее время остаются краеугольным камнем в вопросах профилактики нозокомиальных инфекций. Наиболее важным из перечисленных мероприятий является мытье рук до и после контакта с пациентом (даже при ношении медицинских перчаток).

Профилактическое применение антибиотиков – еще один из методов контроля нозокомиальных инфекций, теоретической основой которого является необходимость создания во время оперативного вмешательства определенной концентрации антибиотика для поддержания микробного числа в области хирургической раны ниже величины, при которой может возникнуть инфекция.

Продолжаются дискуссии по поводу эффективности *селективной деконтаминации кишечника* (СДК) в профилактике инфекций дыхательных путей у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких [100]. Первоначальный энтузиазм в отношении этого метода сменился разочарованием, так как, несмотря на снижение частоты инфекций нижних отделов дыхательных путей, летальность от них осталась практически на прежнем уровне [88, 99].

Для повышения эффективности мероприятий в области контроля нозокомиальных инфекций, по мнению одного из наиболее известных специалистов в этой области D. Goldmann [107], необходимо внедрение в клиническую практику следующих положений:

- 1) четкое выделение целей программ инфекционного контроля и определение на этой основе приоритетных задач;
- 2) официальное признание этих задач в качестве стратегических для конкретного стационара;
- 3) вовлечение медицинского персонала в работу

по улучшению качества оказания медицинской помощи на основе комплексного (междисциплинарного) подхода с учетом достоверных данных по конкретному стационару;

4) оказание методической (например, создание больничных формуляров) и технической помощи медицинскому персоналу;

5) своевременное обеспечение “обратной связи” с практическими врачами, включая проведение анонимных опросов для оценки работы своих коллег;

6) обеспечение общей ответственности управленческого звена руководства стационара и практических врачей за улучшение качества оказания медицинской помощи;

7) проведение независимого анализа экономических последствий неправильного назначения антибиотиков для конкретного стационара в целом и практических врачей в частности.

Структура нозокомиальных инфекций

Неоспоримым является тот факт, что структура нозокомиальных инфекций отличается в стационарах различного профиля.

Используя данные R.P. Wenzel [107], приведенные в табл. 3, нетрудно подсчитать, что суммарно прямая летальность в США вследствие развития нозокомиальных ангиогенных инфекций (175 000 случаев × 25%) и пневмоний (175000 случаев × 10%) составляет 61 250 случаев в год.

Однако неправильно было бы экстраполировать эти данные на стационары другого профиля с иным контингентом пациентов. Именно поэтому проводятся специальные исследования у специфических групп пациентов для оценки частоты встречаемости различных типов нозокомиальных инфекций.

Одним из примеров таких исследований является проведенное U. Frank et al. [38] у 191 ВИЧ-инфицированного пациента в Германии. Установлено, что 28,6% всех инфекций приходится на долю респираторного тракта, 26,8% – мочевыводящих путей, 21,4% – крови (включая катетер-ассоциированные инфекции).

В многоцентровом исследовании в 231 стационаре, проведенном в США с октября 1986 г. по апрель 1996 г., микробиологически подтвержденные нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей занимали по частоте первое место (34,5% всех инфекций), на втором месте – раневые инфекции (17,4%), на третьем – ангиогенные инфекции (14,2%), на четвертом – пневмонии (13,2%) [15].

Отличительными особенностями этого исследования являются: строгая стандартизация (использо-

Таблица 3. Структура нозокомиальных инфекций в США [107]

Тип инфекции	Частота, %	Количество случаев в год ¹	Летальность, %		Увеличение сроков госпитализации
			общая	прямая	
Инфекции мочевыводящих путей ²	40	700 000	–	–	2
Раневые инфекции	25	438 500	–	–	5
Инфекции дыхательных путей	10	175 000	30	10	9
Ангиогенные инфекции	10	175 000	30	25	14
Другие	15	262 000	–	–	–

¹ При частоте нозокомиальных инфекций 5%.

² В исследовании R. Platt et al. [77] отмечено, что риск летального исхода в 3 раза выше у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей по сравнению с контрольной группой.

вание одинаковых протоколов и критериев нозокомиальных инфекций, единой программы обработки и представления данных), регулярность (проводится с 1970 г.), государственная поддержка и полная конфиденциальность, что также способствует получению реальной картины по данной проблеме.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что понятия “универсальной структуры нозокомиальных инфекций” для стационаров различного профиля не существует. Именно поэтому на этапе планирования подобных исследований прежде всего необходимо определиться с отделением, в котором оно будет проводиться.

Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей (ИМП)

ИМП занимают лидирующее положение в этиологии нозокомиальных инфекций. На долю ИМП приходится примерно 40% всех нозокомиальных инфекций в США, вызывая или способствуя 7500 летальных исходов в год [31].

Пациенты с постоянными мочевыводящими катетерами часто инфицированы или колонизированы резистентными штаммами микроорганизмов. Попытки сохранения стерильности мочи на максимальные сроки различными профилактическими методами (например, ежедневная обработка наружной части уретры повидон-йодом, орошение мочевого пузыря или профилактическое применение антибиотиков) привели лишь к быстрому появлению и распространению резистентных микроорганизмов [25].

В настоящее время более 70% всех нозокомиальных ИМП приходится на долю грамотрицательных микроорганизмов, из которых доминирующим возбудителем является *E. coli* [48, 66, 94]. Из других наиболее частых возбудителей следует отметить *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *P. vulgaris* и *P. aeruginosa* [93], а также *Acinetobacter* spp. [9, 32], реже

встречаются *S. maltophilia* [64] и *Alcaligenes xylosooxydans* [75].

Нозокомиальные инфекции дыхательных путей (ИДП)

По мнению ряда авторов [23, 25, 33, 48], нозокомиальная пневмония прочно удерживает второе по частоте место среди всех нозокомиальных инфекций. Одними из преобладающих возбудителей являются множественно-резистентные грамотрицательные аэробы *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. [33].

Многие штаммы *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. являются продуцентами цефалоспориноаз I класса, обуславливающих резистентность к пиперациллину, азтреонаму и цефтазидиму [90], а штаммы *K. pneumoniae* – трансферабельных плазмидных БЛРС [92]. У многих штаммов более редко встречающихся грамотрицательных возбудителей – *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* – также отмечена продукция β-лактамаз.

Нозокомиальная пневмония развивается у пациентов в результате аспирации бактерий из ротоглотки в трахеобронхиальное дерево. Именно поэтому интубация больных повышает риск развития пневмонии вследствие нарушения естественного барьера между ротовой полостью и нижними отделами дыхательных путей.

Колонизация грамотрицательными микроорганизмами начинается с процесса адгезии бактерий к эпителиальным клеткам ротовой полости с последующей колонизацией желудка и/или трахеи и развитием на этом фоне пневмонии [8]. Показано, что частота развития нозокомиальной пневмонии существенно снижается при антибиотикопрофилактике по С.Р. Stoutenbeek et al. [96] в форме СДК [4]. Несмотря на это, летальность больных при нозокомиальной пневмонии остается высокой и колеблется в пределах 50–71% [23, 33], что выше

аналогичного показателя при первичной бактериемии [48].

Кроме того, селекция резистентных штаммов микроорганизмов вследствие длительного применения антибиотиков с целью профилактики представляет собой независимый фактор риска в ОИТ [23]. Необходимо также отметить, что вторичная бактериемия отмечается с более высокой частотой у больных пневмонией по сравнению с нозокомиальными инфекциями другой локализации [48].

Нозокомиальные раневые инфекции

К этой группе инфекций, которые составляют около 1/3 всех нозокомиальных инфекций, относятся инфекции хирургических, ожоговых и травматических ран. На долю послеоперационных ран приходится от 15 до 25% регистрируемых нозокомиальных инфекций [8]. Частота их развития зависит от типа хирургического вмешательства: при чистых ранах – 1,5–6,9%, условно чистых – 7,8–11,7%, контаминированных – 12,9–17%, грязных – 10–40% [48, 72].

Несмотря на то что *S. aureus* остается ведущим возбудителем раневых нозокомиальных инфекций, а коагулазаотрицательные стафилококки наиболее часто вызывают посттрансплантационные инфекции и медиастинит, роль грамотрицательных микроорганизмов также достаточно велика. В частности, в абдоминальной хирургии, акушерстве и гинекологии преобладающими возбудителями инфекций являются *E. coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Ожоговые раны, например, вначале являются стерильными. Однако после поступления пострадавших в отделения быстро колонизируются, в частности множественно-резистентными штаммами *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *Acinetobacter* spp. [8].

Учитывая высокую частоту и длительность применения антимикробных препаратов широкого спектра действия в ожоговых стационарах, опасность появления и распространения штаммов с множественной резистентностью особенно велика. Вследствие указанных причин контроль этих инфекций представляет очень трудную задачу и включает проведение систематического эпидемиологического надзора внешней среды стационара/отделения, проведение соответствующих местных мероприятий и в строго определенных случаях применение системных препаратов [49].

Нозокомиальные ангиогенные инфекции

Ежегодно из около 35 млн пациентов, госпитализируемых в стационары США, примерно у 250 000 (0,71%) развиваются нозокомиальные ангиогенные

инфекции [76]. Частота развития этих инфекций колеблется в пределах от 1,3 до 14,5 на 1000 поступивших в стационар в зависимости от его размеров, расположения в нем типа исследуемой популяции и длительности госпитализации [7, 12, 35, 44, 63].

Необходимо отметить увеличение частоты нозокомиальных ангиогенных инфекций в последние годы [67, 69]. Так, например, по данным Национального центра по статистике здравоохранения, частота заключительных диагнозов при выписке, включающих первичную и вторичную бактериемию, увеличилось с 74 на 10 000 пациентов в 1979 г. до 176 на 10 000 в 1987 г., то есть в 2,4 раза [17]. Более того, согласно статистическим показателям общественного здравоохранения, частота летальных исходов от септицемии, скорректированных с учетом возраста, за последние 40 лет увеличивалась экспоненциально [18].

По данным S.N. Banerjee et al. [7], частота первичных нозокомиальных бактериемий на 1000 выписанных пациентов увеличилась с 1,85 в 1980 г. до 3,48 в 1989 г. Причем максимальные показатели отмечались в крупных стационарах, являющихся базой учебных заведений. Показано, что летальность от нозокомиальных ангиогенных инфекций является более высокой по сравнению с внебольничными инфекциями [82, 104]. Так, по данным R.P. Wenzel, общая летальность при нозокомиальных ангиогенных инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, составляет 34–40% (прямая – 25%) [106].

Спектр возбудителей нозокомиальных инфекций

Как и в случае структуры нозокомиальных инфекций, невозможно полностью экстраполировать на конкретный стационар не только данные исследований, проведенных в США и европейских странах, но и данные, полученные в других стационарах нашей страны и даже в городе. Однако проследить тенденции в спектре возбудителей, изменение их соотношения с целью определения “проблемных” возбудителей и проведения на этой основе эпидемиологических исследований является очень важной задачей.

Данные о структуре возбудителей нозокомиальных инфекций, полученные в ходе многоцентрового исследования в 231 стационаре США с января 1990 по март 1996 г. [15], представлены в табл. 4.

Общие подходы к терапии нозокомиальных инфекций

Существуют различные схемы лечения нозокомиальных инфекций. Однако, несмотря на наличие

Таблица 4. Структура возбудителей нозокомиальных инфекций в США, % [15]

Возбудитель	Все инфекции (n=101 821)	ИМП* (n=35 079)	Раневые инфекции (n=17 671)	Ангиогенные инфекции (n=14 424)	Пневмония (n=13 433)	Другие инфекции (n=21 214)
Грамположительные микроорганизмы						
<i>S. aureus</i>	13	2	20	16	19	18
Коагулаза(-) стафилококки	11	4	14	31	2	14
<i>Enterococcus</i> spp.	10	16	12	9	2	5
Стрептококки группы В	1	1	1	2	1	1
Стрептококки группы D	1	2	2	1	0	1
Другие стрептококки	2	1	3	3	1	2
Другие грам(+) аэробы	1	0	2	1	0	1
Грамотрицательные микроорганизмы						
<i>E. coli</i>	12	24	8	5	4	4
<i>Enterobacter</i> spp.	6	5	7	4	11	4
<i>K. pneumoniae</i>	5	8	3	5	8	3
<i>Klebsiella</i> spp.	1	1	1	1	1	1
<i>P. mirabilis</i>	3	5	3	1	2	2
<i>S. marcescens</i>	1	1	1	1	3	1
<i>Citrobacter</i> spp.	1	2	1	1	1	1
Другие энтеробактерии	1	1	1	0	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	9	11	8	3	17	7
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	1	1	2	4	1
Другие НФБ**	1	0	1	1	4	1
<i>H. influenzae</i>	1	0	0	0	5	1
Анаэробы						
Грам(+) анаэробы	4	0	1	1	0	19
<i>B. fragilis</i>	1	0	2	1	0	0
Грибы						
<i>C. albicans</i>	5	8	3	5	5	4
<i>Candida</i> spp.	2	3	1	3	1	1
Другие грибы	2	3	0	1	1	1
Вирусы						
Все вирусы	1	0	0	0	1	2

* ИМП – инфекции мочевыводящих путей.

** НФБ – неферментирующие бактерии.

существенных различий в подходах, основная роль во всех схемах принадлежит антимикробным препаратам, на долю которых приходится более 25% бюджета стационара [39].

Частота назначения антибиотиков варьирует в различных отделениях от 23,5 [10] до 38% [101], достигая 50% в ОИТ [32]. В общем примерно 1/3 госпитализированных больных получает антибиотики во время нахождения в стационаре [91], из них 70% – с лечебной целью и 30% – с профилактической [51].

Частота стационарных больных, получавших антимикробную терапию, увеличилась с 22% в 1978 г. до 44% в 1992 г. Параллельно с этим среднее количество назначаемых антибиотиков увеличилось с 1,8 до 2,1 [73].

В то же время, несмотря на большое количество разработанных в США и странах Западной Европы руководств по применению антибактериальных препаратов, программ по контролю за использованием антибиотиков и обучения фармацевтов, врачей, госпитальных эпидемиологов, медицинских сестер, врачи продолжают неоправданно назначать антибиотики [107]. По данным M.J. Di Nubile, до 50% всех назначений антимикробных препаратов является недостаточно обоснованным [27]. Более того, сроки госпитализации часто не соответствуют реальным потребностям пациентов. Так, например, W.C. Dunagan et al. [28] установили, что длительность госпитализации пациентов в среднем на 22% превышала требуемую.

Кроме экономических последствий нерационального или неоправданного назначения антибактериальных препаратов, необходимо помнить и о том, что оно также способствует увеличению летальности стационарных больных.

Так, например, в исследовании 246 эпизодов бактериемии, вызванной *P. aeruginosa*, в случае правильного назначения антибиотиков частота выздоровления составила 84% по сравнению с 38% при их неправильном выборе (различия статистически значимы, $p = 0,00001$) [19].

По данным исследования В. Vyl et al. (Брюссель) 372 взрослых стационарных больных, инфекционная летальность при соответствующей антибактериальной терапии составила 5% по сравнению с 13% летальностью в группе, у которой применение антибиотиков было признано несоответствующим, что также оказалось статистически достоверным ($p < 0,05$) [14].

Кроме того, запоздалое назначение адекватного режима антибактериальной терапии приводит к значительному повышению летальности больных. Показано, что при задержке с назначением соответствующего лечения на 1–2 дня частота выздоровления снижалась с 85 до 48%, что являлось статистически достоверным ($p = 0,00001$) [19].

Многоцентровые исследования резистентности к антимикробным препаратам

Эпидемиологический надзор за антимикробной резистентностью проводится на различных уровнях – от небольших локальных работ до многоцентровых исследований в различных регионах и странах. Необходимо отметить, что эпидемиологические исследования могут проводиться в течение определенного периода (defined-time period prevalence study) или осуществляться на основе постоянного мониторинга (long-term monitoring) [34]. Чувствительность микроорганизмов может быть оценена с использованием качественных (чувствительный/умеренно резистентный/резистентный штамм) или количественных методов (определение минимальных подавляющих концентраций – МПК).

Очевидным является необходимость получения не только локальных, но и региональных, и национальных, и глобальных данных по антимикробной резистентности. Однако наличие вариаций в методиках и критериях интерпретации результатов значительно затрудняет сравнение данных, полученных в различных центрах.

Именно поэтому наиболее широкое распространение получили многоцентровые исследования по определению чувствительности по единому прото-

колу (методике) с использованием международных стандартов и последующим направлением штаммов в центральную (референтную) лабораторию при систематическом проведении внешнего и внутреннего контроля качества.

В настоящее время практически не существует географических барьеров для организации многоцентровых исследований. Примерами подобных исследований являются: проспективное международное исследование “Alexander Project”, в 1992–1993 гг. включавшее 15 центров в США и в странах Западной Европы [36]; глобальное проспективное эпидемиологическое исследование антимикробной резистентности “Sentry”, на июль 1997 г. включавшее 72 центра в Азии, Центральной, Северной и Южной Америке и Европе [89]; Система национального эпидемиологического надзора нозокомиальных инфекций (NNIS), в которой в 70-х годах участвовали 10 центров США, а в настоящее время – более 250 [86].

Выбор количественных или качественных методов определения чувствительности значительно зависит от наличия достаточного времени и материальных ресурсов. Независимо от этого определение МПК является оптимальным с точки зрения последующего анализа, так как позволяет оценить имеющиеся лабораторные данные с определенной долей гибкости при использовании различных методов анализа, а также адаптировать к новым стандартам имеющиеся ретроспективные данные при изменении критериев интерпретации.

Особую ценность многоцентровым исследованиям придает возможность более стандартизированного (по сравнению с “моноцентровыми”) проведения контроля качества. Необходимое условие достоверности получаемых результатов определения чувствительности – их воспроизводимость. Одним из оптимальных методов обеспечения воспроизводимости при определении чувствительности является тестирование контрольных штаммов с известной чувствительностью к исследуемому спектру антибактериальных препаратов [70].

Регулярность тестирования контрольных штаммов зависит от лаборатории, но проводится согласно стандартам ВОЗ [111] и Национального комитета клинических лабораторных стандартов (NCCLS, США) не реже одного раза в неделю [70].

Очевидно, что использование одинаковых контрольных штаммов на регулярной основе в определенной мере гарантирует качество полученных результатов. Более того, при многоцентровых исследованиях лаборатории-участницы получают не только набор материалов и реагентов от одного производителя, но, что особенно важно, в большинстве случаев

и одной серии. Это также в конечном итоге повышает достоверность полученных результатов.

Другой аспект проведения многоцентровых работ – обязательный сбор полученных штаммов с целью создания их коллекции (музея). Это позволяет не только осуществить внутренний, в частности межлабораторный, контроль, но при наличии необычного фенотипа резистентности представить эти штаммы для последующего исследования в авторитетные международные институты (внешний контроль).

Кроме того, немаловажна и экономическая эффективность многоцентровых исследований. Возможность одномоментного тестирования большой группы штаммов, снижение материальных затрат при определении чувствительности, возможность более редкого тестирования контрольных штаммов, минимизация вариаций в методиках исследования создают благоприятный фон для получения достоверных результатов при сокращении затрат.

Особая проблема – планирование многоцентровых исследований. Очень важно соблюдение, кроме перечисленных, следующих условий.

Выбор микроорганизмов зависит от цели предполагаемого исследования. Например, одновременное изучение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей внебольничных и

нозокомиальных инфекций – требует значительных финансовых, временных и трудовых затрат. Именно поэтому четкая формулировка цели исследования является одним из критически важных шагов на этапе планирования исследования [6].

Исследуемые антибиотики должны включать часто используемые, а иногда и новые препараты, активность которых *in vitro* можно оценить в сравнении с известными. Однако, очевидно, что включить весь спектр антибиотиков не представляется возможным. Поэтому их выбор зависит от ценности той информации, которая может быть получена при их тестировании [70].

Эпидемиологическая информация должна включать не только выделенный микроорганизм и его чувствительность к антибиотикам, но и другие данные, позволяющие оценить причины тех или иных проблем в центрах, а также возможные пути их решения.

Таким образом, данные, полученные в хорошо спланированных многоцентровых исследованиях антимикробной резистентности, представляют не только эпидемиологическую ценность, но и служат хорошей основой для выработки рекомендаций по включению антибиотиков в локальные лекарственные формуляры в каждом центре.

Л и т е р а т у р а

1. Внутрибольничные инфекции: Пер. с англ. Под ред. Р.П. Венцела. М.: Медицина; 1990.
2. Семина Н.А., Ковалева Е.Н. Состояние эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями в России. Материалы международной конф. “Нозокомиальные инфекции в отделениях интенсивной терапии”. Москва; 1998.
3. A preliminary report of the Steering Group of the Second National Prevalence Survey. National prevalence survey of hospital-acquired infections: definitions. J Hosp Infect 1993; 24: 69-76.
4. Aerdt S.J.A., Clasener H.A.L., Van Dalen R. et al. Prevention of bacterial colonization of the respiratory tract and stomach of mechanically ventilated patients by a novel regimen of selective decontamination in combination with initial systemic cefotaxime. J Antimicrob Chemother 1990; 26 Suppl A: 59-76.
5. Ayliffe G.A.J. Nosocomial infection: the irreducible minimum. Infect Control 1986; 7: 92-95.
6. Balow C.H. Utilizing in vitro Surveillance in Clinical Decision Making for the Hospital and Community Environments. In: J.A. Bosso editor. Emerging Resistance with Gram-Positive Aerobic Infections: Fact or Fictions? 1997. p. 41-49.
7. Banerjee S.N., Emori T.G., Culver D.H. et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. Amer J Med 1991; 91 Suppl 3B: 86S-89S.
8. Bergogne-Berezin E., Decre D., Joly-Guillou M.-L. Opportunistic nosocomial multiply resistant bacterial infections their treatment and prevention. J Antimicrob Chemother 1993; 32 Suppl A: 39-47.
9. Bergogne-Berezin E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. Drugs 1999; 58 Suppl 1: 51-67.
10. Bouza E., Cosin J. Grupo Cooperativo para el Estudio de la Infeccion. Estudio de prevalencia de infeccion hospitalaria y consumo de antimicrobianos. Med Clin 1986; 87: 353-358.
11. Britt M.R., Schlepner C.J., Matsumiya S. Severity of underlying disease as a predictor of nosocomial infection: utility in the control of nosocomial infection. JAMA 1978; 329: 1047-1051.
12. Bryan C.S., Hornung C.A., Reynolds K.L., Brenner E.R. Endemic bacteremia in Columbia, South Carolina. Amer J Epidemiol 1986; 123: 113-127.
13. Buirma R.J.A., Horrevorts A.M., Wagenvoort J.H.T. Incidence of multi-resistant Gram-negative isolates in eight Dutch hospitals. Scand J Infect Dis 1991; 5 Suppl 78: 35-44.
14. Byl B., Clevenbergh P., Kentos A. et al. Risk factors of inappropriate antimicrobial therapy of bacteremia, relation with outcome. 36th ICAAC Conference; 1996.
15. CDC NNIS System. National Nosocomial Infection

- Surveillance (NNIS) Semiannual Report. May 1996.
16. Centers for Disease Control. Nosocomial infection surveillance, 1984. *MMWR* 1986; 35 Suppl 1SS: 17SS-29SS.
 17. Centers for Disease Control. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia United States. *MMWR* 1990; 39: 31-34.
 18. Centers for Disease Control and Prevention. Annual summary of births, marriages, divorces and deaths: United States, 1993. *Monthly Vit Stat Rep* 1994; 42: 4-10.
 19. Chatzinikolaou I., Abi-Said D., Tarrand J.J. et al. Recent Experience in *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in Cancer Patients. 37th ICAAC Conference; 1997.
 20. Christensen G.D., Bisno A.L., McLaughlin B. et al. Nosocomial septicemia due to multiple antibiotic resistant. *Ann Intern Med* 1987; 96: 1-10.
 21. Cookson B.D. Epidemiology and control of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Cur Opin Infect Dis* 1991; 4: 530-535.
 22. Coyle M.B., Lipsky B.A. Coryneform bacteria in infectious diseases: clinical and laboratory aspects. *Clin Microb Rev* 1990; 3: 227-246.
 23. Craven D.E. Nosocomial pneumonia in the intubated patient: role of gastric colonization. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1989; 8: 40-50.
 24. Daschner F.D. editor. Proven and unproved methods in hospital infection control; 1978.
 25. Daschner F.D., Frank U. Controversies in hospital infection control. *Eur J Clin Microb* 1987; 6: 335-340.
 26. Daschner F.D., Frey P., Wolff G. et al. Nosocomial infection in intensive care wards: a multicentre prospective study. *Intensive Care Med* 1982; 8: 5-9.
 27. Di Nubile M.J. Antibiotics: the antipyretics of choice?. *Amer J Med* 1990; 89: 787-788.
 28. Dunagan W.C., Woodward R.S., Medoff G. et al. Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Amer J Med* 1989; 87: 253-259.
 29. Emmerson M. Surveillance strategies for nosocomial infections. *Cur Opin Infect Dis* 1995; 8: 272-274.
 30. Emori T.G., Banerjee S.N., Culver D.H. et al. Nosocomial infection in elderly patients in the United States, 1986-90. *Amer J Med* 1991; 91 Suppl 3B: 289S-293S.
 31. Emori T.G., Gaynes R.P. An overview of nosocomial infections, including the role of microbiology laboratory. *Clin Microb Rev* 1993; 6: 428-442.
 32. EPINE Working Group. Prevalence of hospital-acquired infections in Spain. *J Hosp Infect* 1992; 20: 1-13.
 33. Fagon J.Y., Chastre J., Domart Y. et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Amer Rev Respir Dis* 1989; 139: 877-884.
 34. Felmingham D., Gruneberg R.N. and The Alexander Project Group. A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992-1993: The Alexander Project. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 Suppl A: 1-57.
 35. Filice G.A., Van Etta L.L., Darby C.P., Fraser D.W. Bacteremia in Charlestone County, South Carolina. *Amer J Epidemiol* 1986; 123: 128-136.
 36. Finch R.G., Wilcox M.H., Wood M.J. Preface. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 Suppl A.
 37. Flaherty J.P., Weinstein R.A. Infection Control and Pneumonia Prophylaxis Strategies in the Intensive Care Unit. *Seminars Respir Infect* 1990;5: 191-203.
 38. Frank U., Sterk Y., Daschner F. Incidence and Epidemiology of Nosocomial Infections (NI) in HIV-Infected Patients in a German University Hospital. 35th ICAAC Conference; 1995.
 39. Galvez-Vargas R., Bueno-Cavanillas A., Garcia-Martin M. Epidemiology, Therapy and Costs of Nosocomial Infection. *Pharmacoeconomics* 1995; 7(2): 128-140.
 40. Garner J.S., Favero M.S. Guideline for handwashing and hospital environmental control. *Infect Control* 1985; 7: 231-243.
 41. Garner J.S., Hierholzer Jr. W.J. Controversies in isolation policies and practices. In: R.P. Wenzel editor. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 2nd ed. 1993. p. 70-81.
 42. Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G. et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Amer J Infect Control* 1988; 16(3): 128-140.
 43. Gastmeier P., Sohr D., Schumacher M. et al. To What Extent can Antibiotic use be Reduced by Preventing Nosocomial Infections?. 8th ECCMID Congress; 1997.
 44. Gatell J.M., Trilla A., Latorre X. et al. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 203-210.
 45. Gentry L.O. Future developments in nosocomial infections; the perspective in the United States. *J Hosp Infect* 1990; 15 Suppl A: 3-12.
 46. Haley R.W. Nosocomial infection in surgical patients: developing valid measures of intrinsic patient risk. *Amer J Med* 1991; 91 Suppl 3B: 145S-151S.
 47. Haley R.W., Culver D.H., White J.W. et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Amer J Epidemiol* 1985; 13: 97-108.
 48. Hierholzer W.J., Zervos M.J., Bacterial Infections of Humans. In: A.S. Evans, P.S. Brachman editors. *Epidemiology and Control*. 2nd ed. 1991. p. 467-497.
 49. V. Bennett, P.S. Brachman editors. *Hospital Infections*. 3rd ed. 1992.
 50. Hospital Infection Program, National Center for Infectious Diseases. CDC. 1998.
 51. Jackson G.G. Considerations of antibiotic prophylaxis in non-surgical high risk patients. *Amer J Med* 1981; 70: 467-473.
 52. Jarvis W.R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-557.
 53. Jarvis W.R., Edwards J.R., Culver D.H. et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Amer J Med* 1991; 91 Suppl 3B: 185S-191S.
 54. Kerver A.J.H., Rommes J.H., Mevissen-Verhage E.A.E. et al. Colonization and infection in surgical intensive care patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 1987; 13: 347-351.

55. Kerver A.J.H., Rommes J.H., Mevissen-Verhage E.A.E. et al. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. *Critical Care Med* 1988; 16: 1087-1093.
56. Khardori N., Reuben A., Rosenbaum B. et al. In vitro susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) to newer antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1609-1610.
57. Kirby W.M.M. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin-resistant *Staphylococci*. *Science* 1944; 99: 452-453.
58. LaForce M. The control of infections in hospitals: 1750 to 1950. In: R.P. Wenzel. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 2nd ed. 1993. p. 1-12.
59. Larson E. A casual link between handwashing and risk of infection? Examination of evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 28-36.
60. Leclercq R., Derlot E., Weber M. et al. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 10-15.
61. Lee S.C., Gerding D.N., Cleary P.P. Hospital distribution, persistence, and reintroduction of related gentamicin R plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 654-659.
62. Maillot J.M., Somme D., Novara A. et al. Nosocomial Infections in Patients older than 75 Years Admitted in a Multidisciplinary Intensive Care Unit. 37th ICAAC Conference; 1997.
63. Maki D.G. Nosocomial bacteremia: an epidemiological overview. *Amer J Med* 1981; 70: 719-732.
64. Marshall W.F., Keating M.R., Anhalt J.P., Steckelberg J.M. *Xanthomonas maltophilia*: an emerging nosocomial pathogen. *Mayo Clin Proceed* 1989; 64: 1097-1104.
65. Martone W.J., Jarvis W.R., Culver D.H. et al. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: J.V. Bennet, P.S. Brachman editors. *Hospital Infections*; 1992. p. 577-596.
66. Mayer K.H., Zinner S.H. Bacterial pathogens of increasing significance in hospital-acquired infections. *Rev Infect Dis* 1985; 7 Suppl 3: S371-S379.
67. McLaws M., Gold J., King K. et al. The prevalence of nosocomial and community-acquired infections in Australian hospitals. *Med J Aust* 1988; 149: 582-590.
68. Millership S.E., Patel N., Chattopadhyay B. The colonization of patients in an intensive treatment unit with gram-negative flora: the significance of oral route. *J Hosp Infect* 1986; 7: 226-235.
69. Morrison A.J. Jr., Freer C.V., Searcy M.A. et al. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in a statewide surveillance program in Virginia. *Infect Control* 1986; 7: 550-553.
70. NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard. 3rd ed. NCCLS Document M7-A4. 1996; 16(2).
71. O'Brien T.F., Ross D.G., Guzman M.A. et al. Dissemination of an antibiotic resistance plasmid in hospital patient flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 537-543.
72. Page C.P., Bohnen J.M.A., Fletcher J.R. et al. Antimicrobial Prophylaxis for Surgical Wounds: Guidelines for Clinical Care. *Arch Surg* 1993; 128: 79-88.
73. Pallares R., Dick R., Wenzel R.P. et al. Trends in antimicrobial utilization at a tertiary teaching hospital during a 15-year period (1978-1992). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14: 376-382.
74. Pfaller M.A. Microbiology: the role of the clinical laboratory in hospital epidemiology and infection control. In: R.P. Wenzel editor. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 2nd ed. 1993. p. 385-405.
75. Philippon A., Mensah K., Fournier G., Frenay J. Two resistance phenotypes to b-lactams of *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxydans* in relation to lactamase types. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 698-700.
76. Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: R.P. Wenzel editor. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 2nd ed. 1993. p. 512-555.
77. Platt R., Polk B.F., Murdock B., Rosner B. Reduction of mortality associated with nosocomial urinary tract infections. *Lancet* 1982; i: 893-897.
78. Preston G.A., Larson E.L., Stamm W.E. Effect of private isolation rooms on patient care practices: colonization and infection in an intensive care unit. *Amer J Med* 1981; 70: 641-645.
79. Price J., Ekleberry A., Johnson M. et al. Evaluation of Clinical Practice Guidelines on Infection Outcome and Antibiotic Resistance in an Intensive Care Unit. 37th ICAAC Conference; 1997.
80. Quinn J.P., Studemeister A.E., Divincenzo C.A., Lerner S.A. Resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*: clinical experience and biochemical mechanisms. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 892-895.
81. Riebel W., Frantz N., Adelstein D., Spagnuolo P.J. *Corynebacterium JK*: a cause of nosocomial device-related infection. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 42-49.
82. Roberts F.J., Geere I.W., Coldman A. A three-year study of positive blood cultures with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 34-46.
83. Roe E., Lowbury E.J.L. Changes in antibiotic sensitivity patterns of gram-negative bacilli in burns. *J Clin Path* 1972; 25: 176-178.
84. Ruef C. Epidemiology of Nosocomial Infections in Europe: Can We Better? 8th ECCMID Congress; 1997.
85. Sabath L.D. Current concepts: drug resistance of bacteria. *N Engl J Med* 1969; 280: 91-94.
86. Sartor C., Edwards J.R., Gaynes R.P., Culver D.H. Evolution of hospital participation in the National Nosocomial Infections Surveillance System, 1986 to 1993. *Amer J Infect Control* 1995; 223: 364-368.
87. SCRIP. 1997; 2269: 5.
88. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. Meta-analysis of randomized controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *Brit Med J* 1993; 307: 525-532.
89. Sentry Antimicrobial Surveillance Study that Tracks world wide Speed of Pathogen and Antibiotic Resistance. 21 th ICC Conference; 1999.
90. Shah P.M., Asanger R., Kahan F.M. Incidence of multi-resistance in Gram-negative aerobes from Intensive-Care

- Units of 10 German Hospitals. *Scand J Infect Dis* 1991; 5 Suppl 78: 22-34.
91. Shapiro M., Townsend T.R., Rosner B. et al. The use of antimicrobial drugs in general hospitals; patterns of prophylaxis. *N Engl J Med* 1979; 301: 351-355.
92. Sirot D., Sirot J., Labia R. et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 323-334.
93. Snyderman D.R. Clinical implications of multi-drug resistance in the Intensive-Care-Unit. *Scand J Infect Dis* 1991; 5 Suppl 78: 54-63.
94. Spencer R.C., Wheat P.F., Magee J.E., Brown E.H. A three year survey of clinical isolates in the United Kingdom and their antimicrobial susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 435-446.
95. Stamm W.E. Infections related to medical devices. *Ann Intern Med* 1978; 89: 764-769.
96. Stoutenbeek C.P., Van Saene H.K.F., Miranda D.R., Zandstra D.F. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984; 10: 185-192.
97. Survey Data: Experience with 271 French Hospitals (South-Eastern Region). 8th ECCMID Congress; 1997.
98. Utley A.H.C., George R.C. Nosocomial enterococcal infection. *Cur Opin Infect Dis* 1991; 4: 525-529.
99. Vanderbroucke-Grauls C.M.J.E., Vanderbroucke J.P. Effects of the selective decontamination of the digestive tract on respiratory infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet* 1991; 338: 859-862.
100. Van Saene H.K., Stoutenbeek C.P., Stoller J.K. Selective decontamination of the digestive tract in the intensive care unit; current status and future prospects. *Critical Care Med* 1992; 20: 691-703.
101. Vaque J., Rosello J., Campins M. et al. Prevalencia de infecciones en un hospital medico-quirurgica de tercer nivel: II. Uso de antibioticos. *Med Clin* 1987; 89: 362-365.
102. Verbist L. Incidence of multi-resistance in gram-negative bacterial isolates from Intensive-Care-Units in Belgium: a surveillance study. *Scand J Infect Dis* 1991; 5 Suppl 78: 45-53.
103. Vovis G.F. Pathogenome: A Database for Identifying Gene Targets in Pathogens. 37th ICAAC Conference; 1997.
104. Weinstein M.P., Murphy J.R., Reller L.B. et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II: clinical observations with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54-70.
105. Weinstein R.A. Epidemiology and Control of Nosocomial Infections in Adult Intensive Care Units. *Amer J Med* 1990; 91 Suppl: 179-184.
106. Wenzel R.P. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: need for a new vital statistics?. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 225-227.
107. Wenzel R.P. Introduction. to Outcomes Data. 37 th ICAAC Conference; 1997.
108. Wenzel R.P., Thompson R.L., Landry S.M. et al. Hospital-Acquired Infections in Intensive Care Unit Patients: An Overview with Emphasis on Epidemics. *Infect Control* 1983; 4: 371-375.
109. Williams H., King A., Shannon K., Phillips I. Amoxicillin/clavulanate resistant *Escherichia coli*. *Lancet* 1988; i: 304-305.
110. Williams J.D. Antibiotic Policy. *Scand J Infect Dis* 1986; 49 Suppl: 175-181.
111. World Health Organization. Manual on Antimicrobial Resistance and Susceptibility Testing. Geneva; 1997.