

Корнійчук Олена Петрівна - д.м.н., професор, завідувач кафедри мікробіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; +38 097 225-87-2

Лаврик Галина Стефанівна - здобувач, асистент кафедри мікробіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; +38 097 906-25-23

Тимчук Ірина Василівна - аспірант кафедри мікробіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; +38 067 910-11-7

Костюк Людмила Павлівна - лікар-лаборант, медична лабораторія "Сінево".

© Кордон Ю.В., Палій І.Г.

УДК: 615.28:616-002.7

Кордон Ю.В., Палій І.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (вул. Пирогова 5б, м. Вінниця, Україна, 21018)

ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Резюме. В роботі наведені результати дослідження протимікробних властивостей антисептичних лікарських препаратів, що містять чотирьохвалентний азот. Узагальнено дані щодо причин виникнення і принципів боротьби з госпітальними інфекціями.

Ключові слова: антисептики, декасан, горостен®, мірамистин, хлоргексидин.

Вступ

Внутрішньолікарняні інфекції (ВЛІ) - проблема охорони здоров'я усіх країн світу. Тенденція до зниження частоти ВЛІ з роками - відсутня. Навпаки, ситуація стає критичною. Протягом останнього десятиріччя все більш поширюються лікарняні інфекції, що викликані збудниками стійкими до біоцидів і в першу чергу до антибіотиків.

За визначенням Європейського бюро ВООЗ, госпітальна інфекція - це будь-яке клінічно виражене захворювання мікробного походження, що уражає хворого в результаті його госпіталізації чи звернення за медичною допомогою, а також інфекційне захворювання персоналу лікарні в силу здійснюваної ним діяльності в даному закладі. ВЛІ включають в себе різноманітні нозологічні форми захворювань [Бусел, Малюга, 2010].

Налічується близько 100 нозологічних форм ВЛІ, збудниками яких є понад 300 видів мікроорганізмів. Останнім часом пейзаж збудників інфекційних захворювань суттєво помінявся. Разом з давно відомими нам інфекціями з'явилися нові, а саме ВІЛ-інфекція, легіонельоз, кампілобактеріоз, мікоплазмоз, різні види парентеральних гепатитів і інші. Встановлена інфекційна природа багатьох захворювань, що раніше вважались соматичними. Всі ці інфекційні патології також можуть бути неприємним наслідком отримання пацієнтом медичної допомоги, чи професійним захворюванням. Спектр збудників у кожному стаціонарі може бути різний і залежить від його профілю. Дольова участь різних мікроорганізмів визначається низкою факторів: локалізацією патологічного процесу, профілем стаціонару, характером і рівнем лабораторного дослідження тощо. Так, патологія сечовидільних шляхів зумовлена майже виключно грамнегативними мікроорганізмами; при інфекціях нижніх дихальних шляхів домінують синьогнійна паличка і пневмококи; в акушерських стаціонарах переважає грампозитивна мікрофлора (стафілокок, стрептокок), в психіатричних - кишкові інфекції (черевний тиф, шигельози), в гастроентерологічних

відділеннях - хелікобактеріоз, в хірургічних - грамнегативна мікрофлора і стафілокок і т. д. В загальній структурі захворювань значну частку становлять гнійно-септичні інфекції (ГСІ), основними збудниками яких є умовно-патогенні мікроорганізми (УПМ). Серед них в багатьох стаціонарах превалюють грамнегативні бактерії - клебсієли (*K.pneumoniae*) і синьогнійна паличка (*P.aeruginosa*), рідше - інші ентеробактерії і неферментуючі (кишкова паличка, протей, ентеробактер, ацінетобактер). Не зменшується кількість ГСІ, що викликані грампозитивними мікроорганізмами. Значуща роль в цьому процесі належить золотистому стафілококу (*S.aureus*) і особливо - метицилінрезистентному штаму (MRSA), захворюваність, викликана MRSA стафілококом з точки зору сучасності розглядається як соціальна, державна і транснаціональна проблема. Летальність від інфекцій, викликаних MRSA стафілококом у 1,5 - 3 (в залежності від території виникнення) рази вища від схожих патологій іншої етіології [Широбоков, 2011].

В 2009 р. експерти визнали антибіотикорезистентність мікроорганізмів, як одну із головних загроз здоров'ю населення всієї планети [Авдеева, 2009].

За останні десять років у світі не синтезовано жодного принципово нового антибіотика. У 2011 р. у Франції відбувся Міжнародний Форум із питань профілактики ВЛІ. Усвідомлюючи масштаби загрози, інфекціоністи, епідеміологи, мікробіологи, науковці і практики більш ніж із 70 країн всіх континентів сформулювали і підписали притяз до міжнародної спільноти, медичних працівників, ветеринарів, керівників промислових підприємств і до всього населення про недопущення санітарної катастрофи в недалекому майбутньому із-за розповсюдження бактерій стійких до антибіотиків [Римша, Трофіменко, 2012].

Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій вимагає не лише великих матеріальних затрат, пов'язаних з будівництвом, придбанням обладнання, засобів

дезінфекції і антисептиків, а також професійної підготовки медичного персоналу з питань профілактики інфекцій у ході лікування і догляду за хворими. Існує тісний взаємозв'язок між способом поведінки, правильним харчуванням і станом здоров'я, про що повинні знати і співробітники, і пацієнти.

І все ж основну роль у розповсюдженні внутрішнь-олікарняних інфекцій відіграє артифіціальний механізм передачі. Причому його значення все зростає. За даними ВООЗ близько 30 % інвазійних втручань виконуються без достатніх на те обґрунтувань. Даний механізм реалізується через невиконання персоналом правил асептики та антисептики, порушення режиму стерилізації і дезінфекції медичного інструментарію, приладів, апаратури. Важливою ланкою епідемічного ланцюга в медичних закладах є руки персоналу. Тому дотримання техніки обробки рук, методик проведення антисептики, визначення випадків необхідності знезараження, вибору дієвих безпечних засобів приділяється особлива увага. За різними джерелами інформації, а також в залежності від території, кількість нозокоміальних інфекцій, що виникають у наслідок недотримання правил антисептики рук, становить від 30 % до 80 % усіх випадків [Кампф, 2005].

У профілактиці лікарняних інфекцій усі заходи попередження їх виникнення і розповсюдження важливі. Інколи єдиним бар'єром на шляху хвороби стає знищення на об'єктах лікарняного середовища збудників, проведення стерилізації чи дезінфекції. Але тільки адекватне існуючим умовам і задачам, що вирішують використання дезінфекційних засобів в ЛПЗ при проведенні профілактичної дезінфекції і стерилізації різноманітних виробів медичного призначення дасть може дати реальний шанс мінімізувати цю проблему [Ковальчук, Кондратюк, 2009].

Вибір засобів для дезінфекції повинен буди зваженим, багатогранним. Тут враховується і спектр протимікробної дії, можливість застосування в присутності пацієнтів у випадках такої необхідності. Все частіше віддається перевага малотоксичним сучасним антисептичним засобам, до яких мікроорганізми повільно формують резистентність. Антисептики що містять чотирихвалентний азот, володіють високою протимікробною активністю, інактивують екзотоксини бактерій, мають здатність підвищувати чутливість до антибіотиків у резистентних клінічних штамів. До антисептиків цієї групи повільно формується стійкість у мікроорганізмів, яка не досягає небезпечного рівня. Поверхнево-активні катіонні детергенти, відомі широким спектром бактерицидної, віруліцидної, фунгіцидної дії, здатністю зменшувати адгезивні властивості бактерій, руйнувати мікробні токсини. Дослідження сучасного стану чутливості умовнопатогенних мікроорганізмів до протимікробних засобів є важливим етапом при проведенні етіотропної терапії [Палій, 2004; Палій и др., 2013].

Метадослідження. Провести порівняльне досліджен-

ня протимікробних властивостей антисептичних препаратів, що містять чотирихвалентний азот.

Матеріали та методи

Дослідження антимікробної активності 4 антисептиків: декасану (ДС), горостену® (ГР), мірамістину (МР), хлоргексидину біглюконату (ХГ) проведено на 252 музейних і клінічних штамів мікроорганізмів. виділених від хворих з різними гнійно-запальними захворюваннями (зів, ніс, кров, ранова поверхня, карбункул, випороження, сеча, трофічна виразка, статеві органи) без попереднього медикаментозного втручання. Збір матеріалу, його транспортування проводили відповідно існуючих вимог до доставки матеріалу для бактеріологічних досліджень. Мікробіологічна діагностика включала мікроскопічний, бактеріологічний, біохімічний методи дослідження.

В роботі наведені результати обстеження 250 пацієнтів, які знаходились на лікуванні у ВОКЛ ім. М.І. Пирогова. Виділено 130 штамів *S. aureus*, 120 штамів *E. coli*. Виділення чистих культур збудників, їх ідентифікацію, оцінку клінічної значимості проводили за загальноновживаними методами в бактеріологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Чутливість штамів *S. aureus*, *E. coli* до антибіотиків вивчали диско-дифузійним методом за загальноприйнятою методикою [Некрасова та ін., 2007]. Кількість антибіотика у диску була вказана в інструкції та відповідала рекомендаціям ВООЗ. Вміст антибіотика у диску залежить від його терапевтичної дози і виражається в мкг/мл та в одиницях дії (о.д.).

Оцінка результатів визначення чутливості антибіотиків була проведена на основі встановлення залежності між розміром зони затримки росту досліджуваної культури навкруги дисків із антибіотиками. Штами, відповідно до методичних вказівок, відносили до однієї із трьох груп, а саме: чутливі, помірно чутливі, резистентні. Для дослідження чутливості диски із антибіотиками наносили на поверхню агару, на який перед цим засівали добо-ву культуру бактерій. Чашки інкубували в термостаті протягом 18 - 24 годин при 37°C. Після цього за допомогою лінійки вимірювали діаметр зон затримки росту навколо дисків з точністю до 1 мм. Оцінку результатів проводили з допомогою відповідних таблиць, де вказано граничні значення діаметрів зон затримки росту для чутливих, помірно чутливих та стійких штамів мікроорганізмів.

Кількісний аналіз протимікробної активності антимікробних препаратів проводили методом послідовних серійних розведень із визначенням мінімальних бактеріостатичних (МБСК), бактерицидних (МБЦК) концентрацій. [Волянський та ін., 2004]

Результати. Обговорення

Показник мінімальної бактерицидної концентрації повно відображає чутливість певного штаму мікроор-

ганізмів до основної діючої речовини протимікробного лікарського засобу при вирощуванні в штучних умовах і враховується при доборі концентрації антимікробної сполуки у складі готової лікарської форми. Порівнюючи МБцК основної діючої речовини для конкретного клінічного штаму мікроорганізмів і концентрацію препарату у готовій лікарській формі можна орієнтовно прогнозувати рівень ефективності препарату. Однак, в клінічних умовах активність антисептичної сполуки знижується впливом біологічних рідин, сорбційними властивостями тканин організму та іншими факторами, що вимагає значного "запасу міцності" в концентрації речовин у готовій лікарській формі, в порівнянні з МБцК.

В табл. 1, 2 наведені результати вивчення чутливості музейних та клінічних штамів мікроорганізмів до мірамістину, горостену®, декасану, хлоргексидину біглюконату.

Як видно з даних табл. 2, серед досліджуваних антисептичних лікарських препаратів найкращі протимікробні властивості проявляв декасан, горостен, до якого були чутливі всі досліджувані штами *S. aureus*, *E. coli*.

Мінімальні бактерицидні концентрації декасану встановлено по відношенню до *S. aureus* (1,45±0,1 мкг/мл); *E. coli* (5,99±0,37 мкг/мл). Переважна більшість досліджуваних штамів *S. aureus* виявились чутливими до мірамістину в діапазоні бактерицидних концентрацій 8,01±0,56 мкг/мл. На клінічні штами кишкової палички мірамістин діяв в МБцК 15,67±0,93 мкг/мл. Встановлено також суттєві відмінності протимікробної активності декасану і хлоргексидину з відчутною перевагою декасану. Наприклад, хлоргексидин діяв бактерицидно на *S. aureus* при МБцК 12,47±1,39 мкг/мл; на *E. coli* - при МБцК 21,49±1,57 мкг/мл. Визначена, активність хлоргексидину слабша майже в 9 разів по відношенню до *S. aureus*; в 14 разів щодо *E. coli*, порівняно з декасаном.

Високоєфективним був препарат горостен®, щодо клінічних штамів золотистого стафілококу, згубні концентрації для яких знаходились в межах 5,9±0,5 мкг/мл. Клінічні штами кишкової палички гинули в присутності 26,1±1,8 мкг/мл.

Таким чином, всі досліджувані антисептичні препарати зберігали високу антимікробну активність, що є підставою до їх подальшого всебічного вивчення і використання.

Антибіотикорезистентні мікроорганізми несуть небезпеку для життя хворого, від якого вони були виділені, тому необхідно вивчати чутливість клінічних штамів мікроорганізмів до антибіотиків. Досліджено чутливість стафілококів до 25 антимікробних препаратів. Результати вивчення чутливості мікроорганізмів до антимікробних засобів наведено в табл. 3.

Результати проведених досліджень продемонстрували неоднозначну чутливість клінічних штамів стафілококу до антибактеріальних препаратів. Це дає підстави стверджувати, що правильний вибір раціональної антибіотикотерапії не завжди відповідав загальноприй-

Таблиця 1. Антимікробна активність ДС, ГС, МР, ХГ щодо музейних штамів мікроорганізмів.

Мікроорганізми	ДС	ГС®	МР	ХГ
	МБцК препаратів, мкг/мл M±m			
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,48±0,05	0,81±0,21	2,27±1,08	1,62±0,44
<i>E. coli</i> ATCC 25922	10,4±3,4	13±2,6	26,03±6,95	20,8±6,95

Таблиця 2. Антимікробна активність ДС, ГС, МР, ХГ по відношенню до клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli*.

Антисептичні лікарські препарати	МБцК*, мкг/мл (M±m)			
	<i>S. aureus</i> (n 130)	p**	<i>E. coli</i> (n 120)	p**
Декасан	1,45±0,1	-	5,99±0,37	-
Горостен	5,9±0,5	<0,001	26,1±1,8	<0,001
Мірамістин	8,01±0,56	<0,001	15,67±0,93	<0,001
Хлоргексидин	12,47±1,39	<0,001	21,49±1,57	<0,001

Примітки: * - мінімальна бактерицидна концентрація; **p - в порівнянні з декасаном.

Таблиця 3. Характеристика чутливості клінічних штамів стафілокока до антибактеріальних препаратів (%).

Антибактеріальні препарати	Ступінь чутливості (%)		
	Чутливі	Помірночутливі	Резистентні
Амоксиклав	45	38	17
Ванкоміцин	8	5	87
Гентаміцин	77	14	9
Доксциклін	53	34	13
Еритроміцин	73	8	19
Канаміцин	59	28	13
Карбеніцилін	37	47	16
Левофлоксацин	83	3	14
Лінкоміцин	78	3	19
Ломефлоксацин	61	19	20
Моксифлоксацин	88	6	6
Неоміцин	83	12	5
Нетілін	94	5	1
Норфлоксацин	61	20	19
Оксацилін	75	9	16
Ріфампіцин	83	1	16
Пефлоксацин	84	5	11
Стрептоміцин	25	14	61
Тобраміцин	70	20	10
Цефазолін	76	13	11
Цефепім	6	40	54
Цефокситим	76	11	13
Цефтріаксон	76	13	11
Цефуросим	59	22	19
Ципрофлоксацин	83	9	8

нятим класичним підходам до емпіричної терапії. Визначений високий рівень резистентності до деяких потужних антибіотиків із широким спектром протимікробної активності, що суттєво відображав на правильності вибору антибіотика при терапії госпітальних гнійно-запальних захворювань.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Антисептичні препарати декасан, горостен®, мірамистин і хлоргексидину біглюконат проявляють високу антимікробну активність щодо музейних та клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli*, із суттєвою перевагою декасану та горостену, що є обґрунтуванням доцільності їх застосування для боротьби з ВЛІ, спричиненими стійкими до антибіотиків штамми.

2. При вивченні чутливості клінічних штамів до антибактеріальних препаратів встановлено, що клінічні штами стафілокока виявились чутливими до нетіліну (94 %), левофлоксацину (83 %), моксіфлоксацину (88 %), неоміцину (83 %), ріфампіцину (83 %), пефлоксацину (84 %), ципрофлоксацину (83 %). Виділені від хворих штами стафілокока виявились резистентними до ванкоміцину (87 %), стрептоміцину (61 %), цефепіму (54 %). Помірно чутливими штамми були до амоксицину (38 %), доксіцикліну (34 %), карбеніциліну (47 %), норфлоксацину (20 %), цефуроксиму (22 %).

За результатами проведених досліджень дані антисептичні препарати відповідають вимогам, регламентованим щодо засобів дезінфекції та гігієнічної антисептики, які мають високу протимікробну активність, виявляють потужні знезаражуючі властивості.

Список літератури

- Авдеева Л. В. Антибіотикорезистентність збудників опортуністичних інфекцій. Проблеми та підходи до їх вирішення / Л. В. Авдеева // XII з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 25-30 трав. 2009 р. : тези доп. - Ужгород, 2009. - С. 6.
- Антибактериальные препараты в клинической практике: руководство / под ред. С.Н. Козлова, Р.С. Козлова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 232 с.
- Антимикробные свойства антисептической композиции пролонгированного действия / Г.К. Палий, А.А. Назарчук, Д.В. Палий и др. // Антибиотики и химиотерапия. - 2013. - Т. 58, № 3-4. - С. 14-18.
- Бусел В.А Основні принципи профілактики внутрішньолікарняних інфекцій / В.А Бусел, В.Д. Малюга / Практика управління медичним закладом. - 2012. - № 3. - С. 45-60.
- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів / [Волянський Ю.Л., Широбоков В.П., Бірюкова С.В. та ін.]. // Методичні рекомендації. - Київ. - 2004. - 38 с.
- Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: [метод. вказівки МВ 9.9.5 - 143] / [Л.С. Некрасова, В.М. Свита, Т.Г. Глушкевич та ін.]. - К., 2007. - 74 с.
- Кампф Гюнтер. Гигиена рук в здравоохранении / Г. Кампф. - К. : Здоров'я, 2005. - 290 с.
- Ковальчук В.П. Нові антисептичні засоби вітчизняного виробництва. Порівняльна характеристика протимікробної активності / В.П. Ковальчук, В.М. Кондратюк // Мистецтво лікування. - № 26. - 2009. - С. 4-8.
- Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад / за ред. В.П. Широбокова. - 2-е вид. - Вінниця : Нова Книга, 2011 - 952 с.
- Палій Г.К. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій / Г.К. Палій. - К. : Здоров'я, 2004. - 201 с.
- Римша О.В. Чутливість мікрофлори, ізольованої в пацієнтів до антибіотиків та антисептиків / О.В. Римша, Ю.Ю. Трофіменко // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 18 - 2012. - С. 38-41.

Кордон Ю.В., Палий И.Г.

К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Резюме. В работе приведенные результаты исследования противомикробных свойств антисептических лекарственных препаратов, которые содержат четырехвалентный азот. Обобщенно данные относительно причин возникновения и принципов борьбы с госпитальными инфекциями.

Ключевые слова: антисептики, декасан (ДС), горостен® (ГР), мирамистин (МР), хлоргексидин (ХГ).

Kordon Y.V., Paliy I.G.

BEFORE APPLICATION OF ANTIMICROBIAL ANTISEPTIC PREPARATIONS WHICH CONTAIN FOURVALENCY NITROGEN

Summary. In-process the brought results over of research of antimicrobial properties of antiseptic medicinal preparations which contain fourvalency nitrogen. Origins generalized given in relation to reasons and principles of fight against hospital infections.

Key words: antiseptics, decasan, horosten®, miramistin, chlorhexidine.

Стаття надійшла до редакції 20.11.2013 р.

Кордон Юлія Володимирівна - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 53-03-79

Палій Ірина Гордіївна - д.мед.н., професор кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.