

АНОТАЦІЯ

Кулик А. В. Мікробіологічна оцінка ефективності засобів знезараження медичного обладнання. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дисертація присвячена мікробіологічному обґрунтуванню підвищення ефективності профілактики інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, на основі результатів дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів, що найчастіше колонізують медичне обладнання, і формулюванню рекомендацій щодо удосконалення схем його знезараження.

В результаті проведеного в межах регіонального багатопрофільного лікувального закладу мікробіологічного дослідження характеру і рівня мікробної контамінації поверхонь 161 об'єкту (дихальна апаратура, ендотрахеальні трубки, дистальна частина бронхоскопу, клинок ларингоскопа, лицьова маска та носові канюлі), було виділено, ідентифіковано 336 ізолятів умовно-патогенних мікроорганізмів різних таксономічних груп, що стало підставою подальшого дослідження видового спектру і біологічних властивостей мікроорганізмів, які становили потенційну загрозу поширенню інфекційних ускладнень, пов'язаних з респіраторною підтримкою.

Встановлено зростання питомої ваги неферментуючих грамнегативних бактерій (*Acinetobacter* spp. – 31,1%, *Pseudomonas* spp. – 12,4%, *Stenotrophomonas* spp. – 1,2%), коагулазо-позитивних (20,2%) та коагулазо-негативних (13,3 %) представників роду *Staphylococcus*, мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* (10,8 %), а також, дріжджоподібних грибів роду *Candida* (7,9 %) в загальній структурі

потенційних контамінантів апаратури та засобів для забезпечення респіраторної підтримки хворих.

Результатами досліджень встановлено зниження чутливості до антибіотиків клінічних штамів домінуючих видів мікроорганізмів, зокрема *Acinetobacter* spp. та *P. aeruginosa* (піперацилін/клавуланат – до 59,7 % і 34,3 %, аміноглікозиди – до 52,8 % і 40 %, меропенем – 41,7% і 22,8%, іміпенем – 38,9% і 28,6%, цефепім – 33,3% і 37,2%, цефтазидим – 34,7% і 25,7%, цефоперазон/сульбактам – 31,9 % і 31,4 %%, фторхінолони – до 27,7 % і 20 %, відповідно) та високу їх чутливість до поліміксину (100 % і 94,3% відповідно).

Визначено низьку чутливість *Staphylococcus* spp. до пеніцилінів (амоксіцилін – 26,7%, ампіцилін – 25 %, оксацилін – 21,7%, бензилпеніцилін – 8,3 %), цефазоліну (31,7 %), цефуроксиму (36,7 %), та посередні показники чутливості до фторхінолонів (63,3% – 66,7%), стрептоміцину (51,7 %) та рифампіцину (53,3%). У штамів *Enterococcus* spp. визначено чутливість до рифампіцину та іміпенему (75,0%) та низьку чутливість до пеніцилінів (16,7 - 50,0 %), цефалоспоринів (16,7 - 25,0 %), аміноглікозидів (менше 33,3 %) та фторхінолонів (58,3%). Стафілококи та ентерококи мали високу чутливість до тігецикліну (100 %), та ванкоміцину (70 % та 75 % відповідно). Визначено варіабельну чутливість клінічних штамів різних видів ентеробактерій до цефепіму (до 68,8 – 81,8 %), меропенему (до 45,4 – 62,5 %), тобраміцину (до 50,0 – 81,8 %), низьку чутливість до пеніцилінів (менше 54,5 %), в т.ч. захищених сульбактамом (25,0 – 63,6 %), хлорамфеніколу (31,3 – 45,4 %) та високу їх чутливість до фосфоміцину (87,5-100%) та колістину (90,9-100%). Визначено чутливість ізолятів дріжджоподібних грибів *Candida* spp. до флуконазолу (76,9 %), клотримазолу (69,2 %), ністатину (46,1 %).

Результати досліджень чутливості до поверхнево-активних дезінфектантів показали бактерицидну дію на неферментуючі грамнегативні бактерії розчинів декаметоксину в концентраціях від $0,003 \pm 0,0003$ % до $0,01 \pm 0,0012$ %; хлоргексидину біглюконату $0,004$ – $0,02$ %;

полігексаметиленгуанідину фосфату 0,003-0,011 %. В таких концентраціях означені препарати найефективніше діяли на *S. maltophilia* та *Acinetobacter* spp.

Мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* гинули в присутності 0,002 – 0,004% концентрацій декаметоксину та хлоргексидину. Клінічні штами *E. coli* серед ентеробактерій виявились найбільш чутливими до дезінфектантів. Для знищення ентеробактерій родів *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* знадобились в 1,5-5 разів вищі, ніж для ешерихій, концентрації дезінфектантів в залежності від роду. Розчини полігексаметиленгуанідину більш ефективно діяли на ентеробактерії, у порівнянні з іншими поверхнево-активними речовинами (від $0,001 \pm 0,0001$ % до $0,005 \pm 0,0008$ %). Встановлено високу чутливість клінічних штамів грампозитивних коків до розчинів декаметоксину (0,0005 %), хлоргексидину (0,0006-0,002%) полігексаметиленгуанідину (0,001-0,003%) та доведено найвищу бактерицидну дію на *Staphylococcus* spp. та *Enterococcus* spp.. Найменшу чутливість *S. aureus* виявили до дії розчину перекису водню ($0,09 \pm 0,009$ %). Бактерицидну дію хлорвмісних засобів септомаксу та аноліту щодо грампозитивних мікроорганізмів спостерігали при концентраціях, які достовірно перевищували такі у поверхнево-активних антисептиків ($p < 0,001$).

Дослідженнями знезаражуючої дії визначено найбільшу чутливість у грампозитивних коків до поверхнево-активних сполук, хлорвмісних дезінфектантів, перекису водню, мінімальні бактерицидні концентрації яких були в десятки разів меншими, ніж для грамнегативних мікроорганізмів. Доведено виражений знезаражуючий ефект поверхнево-активних антисептиків щодо грампозитивних коків з достовірно вищою дією декаметоксину ($p < 0,001$). Встановлено переваги 0,1-0,05 % декаметоксину, 0,1 % полігексаметиленгуанідину щодо впливу на планктонні форми неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів (*Acinetobacter* spp., *P.aeruginosa*, *B.ceracia*, *S.maltophilia*) та представників родини

Enterobacteriaceae, за тривалістю ефективних експозицій дезінфекції (3-5 хв). Знезаражуючий ефект досягався в 1,5-2 рази швидше, ніж при дії на відповідні мікроорганізми хлоргексидину ($p < 0,001$).

Встановлено ефективну дезінфікуючу дію розчинів 0,05% декаметоксину та 3 % перекису водню на плівкові форми клінічних штамів *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* (5 - 10 хв), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* (до 15 - 20 хв); *A. baumannii*, *P. aeruginosa* (30 - 40 хв) та фунгіцидний ефект щодо *C. albicans* (10 - 20 хв). Септомакс, аноліт забезпечували подібне ефективне знезараження планктонних форм стафілококів (до 10 хв), ентеробактерій (до 20 хв), проте знищення плівкових форм мікроорганізмів реалізовувалось в терміни, які значно перевищували тривалість загибелі відповідних збудників у присутності поверхнево-активних дезінфектантів і 3% перекису водню.

В умовах експериментального біоорганічного забруднення (в присутності 5 % цитратної крові) встановлено відтермінування бактерицидної дії дезінфікуючих засобів. При цьому достатня ефективність щодо ентерококів, стафілококів, ентеробактерій зберігалась у розчинів 0,05 % декаметоксину і критично зменшувалась у хлорвмісних засобів та окисників. Встановлено високу знезаражуючу дію комплексного засобу з вмістом 0,025 % декаметоксину 1,5 % перекису водню, який забезпечував швидке (1-5 хв) знищення клінічних штамів *Staphylococcus spp.*, *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* та кандид *C. albicans*. Доведено підвищення антипсевдомонадної активності в порівнянні з 0,05% декаметоксином (у 3рази) та 3 % перекисом водню (4 рази) при їх окремому застосуванні.

На підставі результатів дослідження ефективності дезінфікуючої дії засобів з різними механізмами впливу на мікроорганізми встановлено, що поверхнево-активні дезінфектанти мають переваги над окисниками, хлорвмісними сполуками при знезараженні сильно забруднених поверхонь органічним матеріалом.

Доведений синергізм протимікробної дії вітчизняного антисептика декаметоксину та перекису водню дозволяє, зменшивши концентрацію антимікробних сполук до безпечного для тканин пацієнта рівня, суттєво підвищити ефективність поточної дезінфекції медичного обладнання при проведенні респіраторної підтримки.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, антисептики, декаметоксин, декасан, септомакс, аноліт, медичне обладнання, мікроорганізми, нозокоміальні інфекції, перекис водню.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину[®], фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, **А. В. Кулик**, С. В. Павлюк, Д. В. Палій // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2017. – № 29. – С. 58-62. *(Авторка особисто провела пошук, аналіз літературних джерел, дослідила чутливість клінічних штамів бактерій до антибіотиків, антисептика декаметоксину).*
2. Протимікробні, фізико-хімічні властивості азотвмісних препаратів похідних ментолу, хіноліну та фенолу / В. Г. Палій, І. Г. Палій, А. О. Дудар, Д. В. Палій, **А. В. Кулик** // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 267-271. *(Здобувачкою проведено аналіз наукової літератури, прийнято участь у вивченні фізико-хімічних властивостей субстанції та розчинів декаметоксину).*
3. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, **А. В. Кулик** // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 417-421. *(Особисто проведено літературний пошук поширення антибіотикорезистентності мікроорганізмів, досліджено чутливість до антисептика декаметоксину штамів стафілокока та кандид).*

4. Дослідження впливу очних антимікробних крапель на тканини ока та внутрішніх органів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, **А. В. Кулик** // Вісник проблем біології та медицини. – 2019. – Вип. 1. – Т. 1 (148). – С. 282-286. *(Авторка провела за даними наукової літератури порівняльний аналіз складу очних крапель які містять у складі антисептики даних, підготувала статтю до друку).*

5. The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten / Н. К. Palii, D. V. Palii, A. O. Dudar, S. V. Pavliuk, O. A. Nazarchuk, **A. V. Kulyk** // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Vol. 9, № 10. – P. 94-102. *(Авторка самостійно виконала дослідження протимікробних властивостей антисептика декаметоксину, горостену щодо клінічних ізолятів бактерій, підготувала матеріал до друку).*

6. Дослідження ефективності використання антисептичних композицій на основі декаметоксину для обробки ендотрахеальних трубок з метою попередження розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії у пацієнтів інтенсивної терапії / Ю. Ю. Трофіменко, О. І. Жорняк, Н. С. Фоміна, В. М. Буркот, **А. В. Кулик**, П. В. Жорняк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 17-19. *(Дисертант особисто провела дослідження ефективності антимікробних засобів для знезараження ендотрахеальних).*

7. Мікробіологічне обґрунтування антимікробного лікування експериментального псевдомонадного кератиту / І. М. Вовк, Н. В. Кривецька, В. М. Буркот, А. О. Дудар, **А. В. Кулик** // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 114-117. *(Дисертант особисто провела дослідження протимікробної активності декаметоксину щодо псевдомонад, підготувала матеріали статті до друку).*

8. Antimicrobial activity of antiseptics in the prevention of postoperative infectious complications / N. A. Bagnyuk, O. A. Nazarchuk, Y. M. Babina, R. M. Chornopyschuk, **A. V. Kulyk** // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 40. – С. 33-36 *(Авторка виконала серію порівняльних мікробіологічних*

досліджень чутливості мікроорганізмів до антисептиків на основі декаметоксину та полігексаметиленгуанідину).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів / А. О. Дудар, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, О. В. Яцула, **А. В. Кулик** // Перспективи розвитку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету, Суми, 16-17 листопада 2017 р./ СДУ. – Суми, 2017. – С. 14. *(Дисертант дослідила чутливість клінічних штамів бактерій до антибіотиків, антисептиків).*

10. Протимікробні, фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту / О. А. Назарчук, Г. К. Палій, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, О. В. Яцула, Н. В. Задерей, А. О. Дудар, **А. В. Кулик** // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячена 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука, Чернівці, 29 січня 2018 р. – Чернівці: БДМУ, 2018. – С. 130-131. *(Дисертант особисто провела дослідження протимікробної активності поверхнево-активних антисептиків а основі чотирьохвалентного азоту).*

11. Дослідження резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, **А. В. Кулик** // European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE: науково-практична конференція з міжнародною участю до 100-річчя заснування НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України (19-21 квітня 2018 р., м. Київ): матеріали конференції. – Київ, 2018. – С. 86-88. *(Авторка виконала частину досліджень з визначення чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до антимікробних засобів, подала тези до друку).*

12. Дослідження механізму дії протимікробних засобів на стафілококи / Г. К. Палій, А. О. Дудар, С. В. Павлюк, **А. В. Кулик** // Довкілля і здоров'я: матеріали науково-практичної конференції, Тернопіль, 27-28 квітня 2018 р. / ТДМУ. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. – С. 130-131. *(Дисертант особисто провела дослідження чутливості ізолятів стафілококів до антисептика декаметоксину).*

13. Вплив антимікробних засобів на морфологічну будову внутрішніх органів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, **А. В. Кулик** // Довкілля і здоров'я: матеріали науково-практичної конференції, Тернопіль, 26 квітня 2019 р. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2019. – С. 131-132. *(Дисертант провела літературний пошук за темою роботи та аналіз результатів дослідження впливу антисептичних розчинів на основі декаметоксину на тканини організму).*

14. Антистафілококові властивості антисептичних лікарських засобів з декаметоксином / Д. В. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, **А. В. Кулик** // Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю акад. А. Я. Циганенка, Харків, 24–26 червня 2019 р. – Харків: ХНМУ, 2019. – С. 43-44. *(Дисертант провела частину досліджень чутливості золотистого стафілокока до антисептиків на основі декаметоксину).*

15. Дослідження формування резистентності стафілококів до антисептичних лікарських засобів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, **А. В. Кулик** // I національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів за участю міжнародних спеціалістів: матеріали науково-практичної конференції. Імунологія та алергологія: наука і практика. Додаток № 1 (16-17 травня 2019 р., м. Харків). – Харків, 2019. – С. 87-88. *(Авторка вивчила чутливість штамів золотистого стафілокока резистентними властивостями до поверхнево-активних антисептиків).*

16. Дослідження комбінованої дії антисептика декаметоксину та

фторхінолонів на мікроорганізми роду *Staphylococcus* / О. А. Назарчук, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Г. Д. Сукманська, **А. В. Кулик** // Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського: матеріали науково-практичної конференції, Харків, 12 лютого 2020 р. – Харків, 2020. – С. 65-66. *(Авторка дослідила чутливість ряду клінічних штамів золотистого стафілокока до декаметоксину).*