

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. М.І. ПИРОГОВА  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**Кулик Анна Володимирівна**

УДК: 579:616-089.168.1-06:617.7

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**МІКРОБІОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСОБІВ**  
**ЗНЕЗАРАЖУВАННЯ МЕДИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ**

222 – медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії з галузі «Охорона здоров'я»

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

  
\_\_\_\_\_ А. В. Кулик

Науковий керівник – Назарчук Олександр Адамович, доцент кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, доцент

Вінниця – 2021

## АНОТАЦІЯ

Кулик А. В. Мікробіологічна оцінка ефективності засобів знезаражування 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.

## SUMMARY

*Kulyk A. V.* Microbiological evaluation of the effectiveness of disinfectants for medical equipment. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in 22 “Health care” in the specialty 222 “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2021.

The dissertation is devoted to the microbiological substantiation of increase the efficiency of prevention the infections connected with the rendering of medical care, based on results of research of biological properties of microorganisms which most often colonize medical equipment and formulation of recommendations on improvement of its disinfection schemes.

As a result of a microbiological study of the nature and level of microbial contamination on the surfaces of 161 objects (respiratory equipment, endotracheal tubes, distal part of the bronchoscope, laryngoscope blade, facial mask and nasal cannulas) conducted within the regional multidisciplinary medical institution, 336 isolates of opportunistic pathogens were identified of different taxonomic groups, which became the basis for further study of the species spectrum and biological properties of microorganisms that posed a potential threat to the spread of infectious complications associated with respiratory support.

It was found an increase in the proportion of non-fermenting gram-negative bacteria (*Acinetobacter spp.* - 31.1%, *Pseudomonas spp.* - 12.4%,

*Stenotrophomonas* spp. - 1.2%), coagulase-positive (20.2%) and coagulase-negative (13.3%) of representatives of the genus *Staphylococcus*, microorganisms of the family *Enterobacteriaceae* (10.8%), as well as yeast-like fungi of the genus *Candida* (7.9%) in the overall structure of potential contaminants of equipment and means to provide respiratory support to patients.

The results of studies revealed a decrease in antibiotic susceptibility of clinical strains of dominant species of microorganisms, in particular *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* (piperacillin / clavulanate - up to 59.7% and 34.3%, aminoglycosides - up to 52.8% and 40%, meropenem - 41.7% and 22.8%, imipenem - 38.9% and 28.6%, cefepime - 33.3% and 37.2%, ceftazidime - 34.7% and 25.7%, cefaperazone/sulbactam - 31.9% and 31.4 %%, fluoroquinolones - up to 27.7 % and 20%, respectively) and their high sensitivity to polymyxin (100% and 94.3%, respectively).

It was determined the low sensitivity of *Staphylococcus* spp. to penicillins (amoxicillin - 26.7%, ampicillin - 25%, oxacillin - 21.7%, benzylpenicillin - 8.3%), cefazolin (31.7%), cefuroxime (36.7%), and mediocre sensitivity to fluoroquinolones (63.3% - 66.7%), streptomycin (51.7%) and rifampicin (53.3%). In strains of *Enterococcus* spp. sensitivity to rifampicin and imipenem (75.0%) and low sensitivity to penicillins (16.7 - 50.0%), cephalosporins (16.7 - 25.0%), aminoglycosides (less than 33.3%) and fluoroquinolones were determined (58.3%). Staphylococci and enterococci were highly sensitive to tigecycline (100%) and vancomycin (70% and 75%, respectively). It was determined the variable sensitivity of clinical strains of different types of enterobacteria to cefepime (up to 68.8 - 81.8%), meropenem (up to 45.4 - 62.5%), tobramycin (up to 50.0 - 81.8%), low sensitivity to penicillins (less than 54.5%), including protected by sulbactam (25.0 - 63.6%), chloramphenicol (31.3 - 45.4%) and their high sensitivity to fosfomicin (87.5-100%) and colistin (90.9-100%). It was determined the sensitivity of isolates of yeast *Candida* spp. to fluconazole (76.9%), clotrimazole (69.2%), nystatin (46.1%).

The results of sensitivity studies to surface-active disinfectants showed a bactericidal effect on non-fermenting gram-negative bacteria of decamethoxine solutions in concentrations from  $0.003 \pm 0.0003\%$  to  $0.01 \pm 0.0012\%$ ; chlorhexidine bigluconate  $0.004 - 0.02\%$ ; polyhexamethylene guanidine phosphate  $0.003-0.011\%$ . At such concentrations, these drugs were most effective on *S. maltophilia* and *Acinetobacter spp.*.

Microorganisms of the family *Enterobacteriaceae* died in the presence of  $0.002 - 0.004\%$  concentrations of decamethoxine and chlorhexidine. Clinical strains of *E. coli* among enterobacteria were the most sensitive to disinfectants. To destroy enterobacteria of the genera *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, 1.5-5 times higher concentrations of disinfectants depending on the genus were required than for *Escherichia coli*. Polyhexamethylene guanidine solutions were more effective against enterobacteria than other surfactants ( $0.001 \pm 0.0001\%$  to  $0.005 \pm 0.0008\%$ ). High sensitivity of clinical strains of gram-positive cocci to solutions of decamethoxine ( $0.0005\%$ ), chlorhexidine ( $0.0006-0.002\%$ ) of polyhexamethylene guanidine ( $0.001-0.003\%$ ) was established and the highest bactericidal effect on *Staphylococcus spp.* and *Enterococcus spp.*.. The lowest sensitivity of *S. aureus* was found to the action of hydrogen peroxide solution ( $0.09 \pm 0.009\%$ ). The bactericidal effect of chlorine-containing agents of septomax and anolyte against gram-positive microorganisms was observed at concentrations that significantly exceeded those of surfactant antiseptics ( $p < 0.001$ ).

Studies of disinfectant action determined the greatest sensitivity of gram-positive cocci to surfactants, chlorine-containing disinfectants, hydrogen peroxide, the minimum bactericidal concentrations of which were ten times lower than for gram-negative microorganisms. The expressed disinfecting effect of surface-active antiseptics concerning gram-positive cocci with significantly higher action of decamethoxine ( $p < 0,001$ ) is proved. It were established the advantages of  $0.1-0.05\%$  decamethoxine,  $0.1\%$  polyhexamethylene guanidine over the effect on planktonic forms of non-fermenting gram-negative microorganisms (*Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*) and members of the family



Enterobacteriaceae, by the duration of effective disinfection exposures (3-5 min). The disinfecting effect was achieved 1.5-2 times faster than when exposed to the corresponding microorganisms chlorhexidine ( $p < 0,001$ ).

It was established the effective disinfecting effect of solutions of 0.05% decamethoxine and 3% hydrogen peroxide on film forms of clinical strains of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* (5 - 10 min), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* (up to 15 - 20 minutes); *A. baumannii*, *P. aeruginosa* (30 - 40 min) and fungicidal effect against *C. albicans* (10 - 20 min). Septomax, anolyte provided similar effective disinfection of planktonic forms of staphylococci (up to 10 min), enterobacteria (up to 20 min), but the destruction of film forms of microorganisms was realized in terms that significantly exceeded the duration of death of the respective pathogens in the presence of surface-active disinfectants and 3% hydrogen peroxide.

In the conditions of experimental bioorganic contamination (in the presence of 5% of citrate blood) delay of bactericidal action of disinfectants is established. At the same time, sufficient efficacy against enterococci, staphylococci, enterobacteria was maintained in solutions of 0.05% decamethoxine and was critically reduced in chlorine-containing agents and oxidants. It was found a high disinfectant effect of a complex agent with a content of 0.025% decamethoxine 1.5% hydrogen peroxide, which provided rapid (1-5 min) destruction of clinical strains of *Staphylococcus* spp., *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and candida *C. albicans*. The increase of antipseudomonad activity in comparison with 0.05% decamethoxine (3 times) and 3% hydrogen peroxide (4 times) at their separate application is proved.

Based on the results of the study of the effectiveness of disinfectants with different mechanisms of action on microorganisms, it was found that surfactants have advantages over oxidants, chlorine-containing compounds in the disinfection of heavily contaminated surfaces with organic material.

The proven synergism of the antimicrobial action of the domestic antiseptic decamethoxine and hydrogen peroxide allows, by reducing the concentration of antimicrobial compounds to a level safe for the patient's tissues, to significantly

increase the effectiveness of current disinfection of medical equipment during respiratory support.

**Key words:** antibiotic resistance, antiseptics, decamethoxine, decasan, septomax, anolit, medical equipment, microorganisms, nosocomial infections complications, hydrogen peroxide.

### **Список публікацій здобувача за темою дисертації**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину<sup>®</sup>, 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. – № 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** // І 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*).

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	15
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ГОСПІТАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1. Епідеміологічні та етіологічні аспекти госпітальних пневмоній у пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії	26
1.2. Антимікробні заходи для контролю поширення госпітальних штамів та профілактики госпітальних респіраторних інфекцій у пацієнтів відділень інтенсивної терапії	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	38
2.1 Об'єкти та обсяг досліджень	38
2.2. Характеристика дезінфікуючих засобів, які були використані для порівняльного вивчення їх біологічної активності щодо клінічних штамів	39
2.3 Методи дослідження	42
2.3.1 Методи мікробіологічного дослідження об'єктів на предмет контамінації мікроорганізмами	42
2.3.2 Методи ідентифікації чистих культур виділених мікроорганізмів	44
2.3.3 Методи визначення чутливості виділених мікроорганізмів до протимікробних засобів	46
2.3.4 Методи визначення незаражуючої дії дезінфікуючих засобів на планктонні та плівкові форми мікроорганізмів	48
2.3.5. Методи визначення дезінфікуючої дії засобів в практичних умовах з механічним впливом	52

	16
<i>2.3.6 Методи математичного аналізу результатів дослідження</i>	52
РОЗДІЛ 3. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРООРГАНІЗМІВ, ЯКІ КОЛОНІЗУЮТЬ МЕДИЧНЕ ОБЛАДНАННЯ ТА ВИРОБИ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ	54
3.1. Бактеріологічне дослідження медичних виробів та медичного обладнання після та під час надання респіраторної підтримки хворим, які лікуються у відділеннях інтенсивної терапії	55
3.2. Біохімічна ідентифікація мікроорганізмів, виділених в процесі дослідження	64
3.3 Характеристика чутливості виділених штамів до антибіотиків	72
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ВИДІЛЕНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ДЕЗІНФІКУЮЧИХ ЗАСОБІВ	82
РОЗДІЛ 5. МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДЕЗІНФІКУЮЧОГО ЗАСОБУ ДЛЯ САНАЦІЇ ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ТА ДЕЗІНФЕКЦІЇ МЕДИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ ПІД ЧАС ЇХ ВИКОРИСТАННЯ	103
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	119
ВИСНОВКИ	131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	138
ДОДАТКИ	166
Додаток А	166
Додаток Б	169
Додаток В	170



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

- АТСС – American taxonomic culture collection
- ВНМУ – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- МБсК (МФсК) – мінімальна бактеріостатична (фунгістатична ) концентрація
- МБцК (МФцК) – мінімальна бактерицидна (фунгіцидна)концентрація
- МОЗ – міністерство охорони здоров'я
- МПА – м'ясопептонний агар
- МПБ – м'ясопептонний бульон
- М – середнє вибірки
- m – стандартне відхилення середнього результату
- П – помірно чутливий штамп до антибіотиків
- Р – резистентний до антибіотиків штамп бактерій
- Ч – чутливий до антибіотиків штамп бактерій
- ЧАС – четвертинні амонієві сполуки
- t–критерій Стьюдента
- p – довірча вірогідність
- «+» – наявність ознаки
- «-» – відсутність ознаки
- «+/-» – ознака варіабельна.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Інфекції, набуті в процесі одержання медичної допомоги (госпітальні інфекції), в сучасних умовах досягли масштабу глобальної соціально-економічної проблеми. За даними ВООЗ 10 % госпіталізованих у розвинених країнах пацієнтів мають інфекційні ускладнення, пов'язані з наданням медичної допомоги. У країнах з низьким рівнем медичної допомоги цей показник перевищує 25 %. Щорічні економічні збитки, пов'язані з цією проблемою, у США оцінюють у більш ніж 5 млрд. доларів [1, 2].

Найважливішою передумовою стрімкого поширення госпітальних інфекцій в останні десятиріччя, як це не парадоксально, є розвиток медичної науки і техніки. Широке впровадження в медичну практику великої кількості інвазивних діагностичних і лікувальних методів, використання складної медичної апаратури призвели до появи нових резервуарів і шляхів передачі небезпечних госпітальних штамів збудників запальних процесів, які узагальнюють поняттям артифіціального (штучного) механізму передачі інфекції [3, 4].

В переліку резервуарів і факторів передачі збудників госпітальних інфекцій чільне місце займає медичне обладнання, яке використовується у процесі надання пацієнтам дихальної підтримки. Невипадково нозокоміальна пневмонія посідала III місце у структурі усіх госпітальних інфекційних ускладнень після інфекцій м'яких тканин і сечовидільних шляхів [5]. В умовах пандемії COVID-19, коли щоденно у світі потребують кисневої підтримки сотні тисяч людей, ця нозоологічна одиниця може швидко посісти провідні позиції не лише за частотою, а і за летальністю [6 – 9].

Запобігти такому перебігу подій може ретельна увага до заходів знищення небезпечних мікроорганізмів на шляхах передачі інфекції, а саме: ефективності засобів та режимів дезінфекції апаратури та медичних виробів,

що використовуються в процесі респіраторних процедур. Наказом № 221 МОЗ України від 12.03.2010 р. технологія очищення і дезінфекції наркозно-дихальної апаратури достатньо чітко регламентована. Проте, за період, що минув, змінився спектр збудників госпітальних пневмоній і, особливо, їх чутливість до протимікробних засобів, арсенал дезінфектантів поповнився новими хімічними сполуками і препаратами, змінились конструктивно-технічні характеристики обладнання.

Тому, слід вважати актуальними дослідження знезаражуючої активності відомих і нових засобів дезінфекції медичної апаратури та визначення ефективних режимів їх практичного застосування, результати яких дозволять знизити ризики подальшого поширення важких госпітальних інфекційних ускладнень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планами науково-дослідних робіт кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України “Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину<sup>®</sup> та його лікарських форм” (№ державної реєстрації 0115U006000) та “Вивчення біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку “провідних патогенів”, що несуть загрозу здоров'ю людини та розробка засобів боротьби з ними” (№ держреєстрації 0117U006903)”. Автор є співвиконавцем фрагментів цих НДР, присвячених дослідженню протимікробних властивостей антисептиків та дезінфектантів.

**Мета** – підвищення ефективності профілактики госпітальних інфекцій шляхом дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів, що найчастіше колонізують медичне обладнання, і мікробіологічного обґрунтування рекомендацій щодо удосконалення схем його знезараження.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити видовий склад мікрофлори, що найчастіше колонізує медичне обладнання, яке використовується в процесі надання дихальної підтримки пацієнтів в умовах стаціонару.

2. Вивчити біологічні властивості та чутливість до протимікробних засобів мікроорганізмів, виділених з контамінованих поверхонь медичного обладнання.

3. Визначити рівень протимікробної активності сучасних дезінфікуючих засобів з числа поверхнево-активних та хлорвмісних сполук, окисників щодо виділених клінічних штамів бактерій.

4. Дослідити знезаражуючу ефективність дезінфікуючих засобів хлоргексидин, декаметоксин, полігексаметиленгуанідин, аноліт, септомакс, перекис водню в процесі застосування на поверхнях, контамінованих планктонними і плівковими формами бактерій.

5. Вивчити дезінфікуючу активність хлоргексидину, декаметоксину, полігексаметиленгуанідину, аноліту, септомаксу, перекису водню в умовах забруднення поверхонь біологічними рідинами.

6. На підставі результатів проведених досліджень визначити оптимальні режими дезінфекції контамінованих мікроорганізмами поверхонь медичного обладнання в практичних умовах.

*Об'єкт досліджень* – засоби та методи дезінфекції медичного обладнання.

*Предмет досліджень* – біологічні властивості мікрофлори, що контамінує медичне обладнання та конструктивні елементи медичної апаратури, яка використовується в процесі надання дихальної підтримки важкохворим; чутливість до протимікробних засобів виділених з медичного обладнання контамінант; протимікробна активність традиційних та нових дезінфікуючих засобів; ефективність різних режимів знезаражування медичного обладнання.

*Методи дослідження:*

- мікробіологічні (вивчення біологічних властивостей штамів мікроорганізмів, які контамінують медичне обладнання для проведення дихальної підтримки пацієнтів в умовах стаціонару);

- статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В дисертаційній роботі викладені оригінальні дані результатів наукових досліджень біологічних властивостей бактеріальної мікробіоти, що колонізує медичне обладнання та конструктивні елементи медичної апаратури, яка використовується в процесі надання дихальної підтримки важкохворим у лікарняних стаціонарах Вінницької та Черкаської областей.

Результатами проведених досліджень оновлено наявні дані щодо чутливості мікробіоти, яка циркулює у лікарняних стаціонарах в сучасних умовах, до протимікробних засобів.

Вперше проведено всебічне порівняльне дослідження ефективності використання дезінфектантів з числа четвертинних амонієвих сполук, похідних гуанідину, хлорвмісних сполук та окисників. Встановлено переваги і недоліки дезінфектантів різної хімічної структури за спектром протимікробної дії та необхідними експозиціями впливу.

Вперше досліджено вплив дезінфектантів різної хімічної структури та механізму дії на мікробні клітини на плівкові форми госпітальних контамінант, показані ризики відсутності знезаражуючої ефективності окремих дезінфектантів, пов'язаних з явищем плівкоутворення у бактерій.

Дисертанткою доповнено дані щодо впливу забруднення поверхонь медичного обладнання біологічними рідинами на ефективність методів дезінфекції, які використовують в практичній медицині.

Результатами проведених досліджень вперше обґрунтовано доцільність використання з метою дезінфекції поверхонь та медичного обладнання у лікарняних стаціонарах комплексним протимікробним засобом на основі перекису водню та декаметоксину.

**Практичне значення дисертаційного дослідження.** Одержані дисертантом дані дозволяють вирішити важливу для практичної медицини науково-практичну задачу підвищення ефективності методів дезінфекції медичної апаратури та попередження поширення інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги.

Дисертантом проведено всебічне дослідження ефективності широкого переліку дезінфікуючих засобів в умовах наближених до практичного застосування з урахуванням можливого забруднення поверхонь біологічними рідинами, поверхонь, вкритих бактеріальними біоплівками, Визначено пріоритетні за антимікробною ефективністю препарати, встановлено ефективні експозиції знезаражування кожним з них, що дозволяє внести корективи в діючі регламенти проведення дезінфекційних заходів у лікарняних установах. На основі результатів проведених досліджень розроблені практичні рекомендації щодо підвищення методів дезінфекції.

Впровадження розробок дисертанта у медичну практику дозволить підвищити ефективність профілактики поширення інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, зменшити ризики виникнення інфекцій дихальних шляхів у пацієнтів, які потребують кисневої підтримки.

Результати проведених досліджень впроваджені у практичну діяльність КНП « Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», КНП «Перша Черкаська міська лікарня», ТОВ «Євромед» (м. Черкаси). Матеріали дисертаційних досліджень використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних занять на кафедрах мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету; мікробіології, вірусології та імунології імені професора Д. П. Гриньова Харківського національного медичного університету; мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, мікробіології, вірусології та імунології ДВНЗ “Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України”.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував та узагальнив наявні дані наукової літератури за темою дисертації, за участю наукового керівника сформулював мету і завдання, визначив алгоритм виконання польових та експериментальних досліджень.

Особисто дисертантом проведено забір матеріалу з поверхонь медичного обладнання та вузлів дихальних контурів для бактеріологічних досліджень, виділено чисті культури контамінуючих мікроорганізмів, вивчено їх біохімічні характеристики та встановлено видову належність.

Автором самостійно проведено усі бактеріологічні дослідження по визначенню чутливості виділених штамів бактерій до антибіотиків, усіх взятих для вивчення дезінфектантів в різних умовах, наближених до умов практичного використання.

На основі одержаних результатів дисертантом самостійно сформульовані практичні рекомендації щодо удосконалення заходів дезінфекції обладнання у лікувальних установах.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення дисертації було представлено, обговорено і позитивно оцінено на Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету “Перспективи розвитку медичної науки і освіти” (Суми, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю до 100-річчя заснування НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2018); науково-практичній конференції “Довкілля і здоров’я” (Тернопіль 2018, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології”, присвяченій 90-річчю акад. А. Я. (Харків, 2019); міжнародних науково-практичних конференціях “Актуальні питання стратегії, тактики застосування антисептиків, антибіотиків, дезінфектантів” (Вінниця, 2018, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування

антибіотикорезистентності”, присвяченій 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука (Чернівці, 2018); I національному форумі імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів за участю міжнародних спеціалістів “Імунологія та алергологія: наука і практика” (Харків, 2019); науково-практичній конференції “Мікробіологічні читання пам’яті професора Юрія Леонідовича Волянського” (Харків, 2020).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 16 наукових робіт. Серед них 6 статей опубліковані у наукових фахових виданнях України, 2 статті у наукових фахових журналах країн ЄС, 8 тез у матеріалах міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Робота викладена українською мовою на 176 сторінках комп’ютерного тексту (основний текст на 124 сторінках), ілюстрована 15 таблицями, 15 рисунками; містить вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації; список використаної літератури, який нараховує 215 джерел (120 кирилицею, 95 латиною).



## РОЗДІЛ 1

### ГОСПІТАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В сучасних умовах пандемічного поширення респіраторного вірусу SARS-Cov-2 та зростання кількості пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії, які потребують респіраторної підтримки, проблема профілактики опортуністичних та госпітальних інфекцій респіраторної системи посилюється новими викликами, пов'язаними з цією категорією хворих, які отримують патогенетичну терапію, направлену на зменшення надмірної захисної запальної реакції у відповідь на інтервенцію вірусу, що також зумовлює зменшення опірності макроорганізму в цілому до інших інфекційних патогенів, що зумовлює необхідність антибіотикопрофілактики та терапії [6 – 9].

Госпітальні пневмонії є одним із найбільш вагомих в структурі госпітальних інфекцій ускладнень, що посідає за поширенням друге-третє місце серед інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги важкохворим пацієнтам, та друге місце за рівнем летальності в країнах, які проводять обов'язкову реєстрацію цієї патології [2, 5]. У пацієнтів відділень інтенсивної терапії ризик виникнення госпітальних інфекцій респіраторної системи становить 17-22 %, а у випадку надання інвазивної респіраторної підтримки – від 18% до 60% в залежності від тривалості штучної вентиляції легенів, віку пацієнта, нозології захворювання, профілю відділення та багатьох інших причин [5, 10 – 13].

Найбільш важким перебігом характеризуються вентилятор-асоційовані пневмонії (ВАП), пов'язані з тривалою інтубацією пацієнтів, які викликаються переважно грамнегативними мікроорганізмами, що характеризуються стійкістю до антимікробних препаратів [5, 11, 14, 15]. Важливим напрямком у

попередженні виникнення госпітальних інфекцій залишається профілактичне застосування антимікробних препаратів, дотримання правил асептики та належне виконання дезінфекційних заходів, які дозволяють зменшити або усунути контамінацію дихальної апаратури та виробів для респіраторної підтримки пацієнтів антибіотикостійкими штамми мікроорганізмів [16, 17].

### **1.1. Епідеміологічні та етіологічні аспекти госпітальних пневмоній у пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії**

Розвиток респіраторних інфекцій у госпіталізованих в відділення інтенсивної терапії є актуальною проблемою сучасного надання медичної допомоги важкохворим пацієнтам. Вдосконалення апаратної та медикаментозної підтримки загрозливих для життя станів, на жаль, не дозволяє остаточно уникнути проблеми виникнення інфекційних ускладнень, ризик розвитку яких обумовлений багатьма факторами [5, 13, 18, 19]. Запальний процес в легенях спричиняють як ендогенні мікроорганізми, які населяють верхні дихальні шляхи та ротоглотку пацієнтів, так і екзогенні госпітальні штами, які потрапляють в організм людини та контамінують медичне обладнання в процесі надання медичної допомоги, в тому числі респіраторної підтримки [20 – 23].

З огляду на етіологічну структуру ранніх госпітальних пневмоній та ранніх вентилятор-асоційованих пневмоній, які викликають переважно *S.aureus*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.cattharalis* та ін., припускають, що джерелом інфікування є ендогенні мікроорганізми, які набувають шансу для реалізації патогенного потенціалу в умовах зниження мукозального імунітету та загальної опірності організму [19, 24, 25]. Пізні госпітальні пневмонії, розвиток яких реєструють не раніше 6-ої доби госпіталізації, та пізні ВАП, які виникають після чотирьох діб перебування на ШВЛ, мають важчий перебіг та менш оптимістичний прогноз, оскільки викликаються переважно грамнегативними мікроорганізмами, серед яких домінує місце належить неферментуючим грамнегативним паличкам (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.),

*K. pneumoniae* та іншим ентеробактеріям, рідше виділяють метицилін-резистентні *S. aureus* та *Enterococcus* spp. [19, 23, 26 – 28].

На підставі мікробіологічного спектру збудників пізніх госпітальних пневмоній причиною інфікування вважають скоріше екзогенні госпітальні джерела, однак також припускають зміну мікробного пейзажу організму хворого за рахунок госпітальних штамів внаслідок тривалого перебування в стаціонарі та надання медичної допомоги. Зміни в якісному складі нормобіоти ротової порожнини, шкіри пацієнта, селекція мікроорганізмів під впливом профілактичної або етіотропної антибіотикотерапії, колонізація госпітальними штамми або їх транзиторне перебування в організмі пацієнта при тривалій госпіталізації сприяє розвитку резистентних до антимікробної терапії інфекцій, які значно ускладнюють перебіг основного захворювання, подовжують терміни госпіталізації та вартість лікування хворого [14, 28, 29].

На користь госпітального походження виникнення пізніх пневмоній свідчить виділення поліантибіотикорезистентних штамів, які володіють генетично детермінованою стійкістю до більш ніж одного класу антимікробних сполук [24, 29, 30]. Визначення джерела інфікування ускладнюється особливостями мікробіологічної діагностики госпітальних пневмоній, при яких позитивні культури при дослідженні біологічного матеріалу (трахеального аспірату, бронхоальвеолярного лаважу, мокроти та ін.) виділяються в 49,8-58% випадків встановленої клінічно та рентгенологічно пневмонії [19, 23, 31]. Проте, виділення полімікробних асоціацій в 66-78% та їх склад в позитивних культурах при пізніх пневмоніях, які діагностують у відділеннях інтенсивної терапії, може свідчити про участь як екзогенних, так і ендогенних етіологічних чинників патологічного процесу [31 – 34].

Деякі автори відходять від парадигми мікроаспірації як основної причини розвитку пневмоній у пацієнтів, які перебувають на ШВЛ, та висувають припущення, що виникнення ВАП пов'язане із комплексом причин, основними серед яких є розвиток дисбіозу ШКТ та повітряних шляхів на фоні загальної та місцевої імуносупресії [27, 35]. Доведено, що вже через декілька

годин після інкубації мікробіом ротоглотки набуває якісних змін, в основному за рахунок появи ентеробактерій та інших мікроорганізмів кишкового мікробіому [35]. Таким чином, не існує чітких та безперечних доказів щодо абсолютного госпітального походження збудників пневмоній у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, однак їх участь у спричиненні даної патології також не викликає сумнівів. За результатами аналізу літератури виявляється загрозлива динаміка в етіологічному спектрі нозокоміальних пневмоній у дорослих та людей похилого віку за останні 5-6 років: неферментуючі грам-негативні палички та ентеробактерії ( в першу чергу *K.pneumoniae*) поступово набувають перевагу над коагулазо-позитивними стафілококами, які раніше виділялись з однаковою частотою з грам-негативними мікроорганізмами [36, 37, 38, 39]. Встановлено, що видовий спектр колонізаторів залежить від тривалості перебування ендотрахеальної трубки, а також взаємопов'язаний кількісно та якісно з колонізацією рото глотки: частота виділення грам-негативної мікрофлори зростає у пацієнтів, інтубованих більше 8-ми діб [40, 41]. В сучасному етіологічному спектрі важких госпітальних інфекцій зростає роль *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* [42, 43, 44, 28], які відносяться до групи високого пріоритету щодо розвитку антибіотикорезистентності разом із *Enterococcus* spp., *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter* spp та *S.aureus* [45, 46]. Біологічні властивості певних опортуністичних мікроорганізмів надають їм значні переваги в умовах селекції в госпітальному середовищі. Серед стафілококів найвищим потенціалом патогенного впливу володіє *S.aureus* завдяки продукції ферментів патогенності (плазмокоагулази, лецитинази, ДНКаз), токсинів мембранотропної дії, суперантигенів та поверхневого протеїну А, здатним зв'язувати імуноглобуліни та нейтралізувати їх активність. Стійкість стафілококів до висушування, високі адгезивні властивості зумовлюють збереження їх інфекційних властивостей при контамінації медичного обладнання та швидке поширення в медичних установах. Характеристика спектру антибіотикочутливості *S.aureus*, які спричиняють вентилятор-асоційовані пневмонії, свідчить про високу частку

виділення метицилін-резистентних стафілококів (MRSA), що зумовлює неефективність лікування бета-лактамами антибіотиками у більш ніж 50% випадків [47, 48, 49, 50, 23].

Мікроорганізми *K. pneumoniae* залишаються лідером серед ентеробактерій в етіологічній структурі госпітальних пневмоній завдяки високому тропізму до епітеліальних клітин респіраторної системи, стійкості до неспецифічних факторів мукозального імунітету та дії агресивних факторів навколишнього середовища завдяки капсульним полісахаридам, які також відіграють роль в адгезії та колонізації поверхонь медичного обладнання [51, 52, 53].

Високі адаптогенні властивості, особливості будови клітинної стінки, які зумовлюють її непроникність для антимікробних речовин, здатність до утворення капсули, мінімальні потреби в органічних сполуках для росту і розмноження надають неферментуючим грам-негативним бактеріям значні переваги для збереження інфекційного та колонізаційного потенціалу в умовах агресивного зовнішнього середовища, а продукція протеолітичних ферментів, екзотоксинів з мембранотропною та цитотоксичною активністю дозволяє підтримувати патологічний процес за умов зниження загальної та локальної опірності [54, 55]. Госпітальні пневмонії, викликані *P.aeruginosa*, мають найвищу летальність [55,56]. В останні роки вагому частку в етіологічній структурі госпітальних інфекцій займають *Acinetobacter spp.*, поступово наближаючись за частотою виділення до *P.aeruginosa* [57, 39,42]. Як представники нормобіому шкіри у здорових людей вони здатні колонізувати ранову поверхню та спричиняти запальний процес, а природно зумовлена стійкість до антибіотиків та адгезуючі властивості цієї групи мікроорганізмів дозволяє їм поступово витіснити інші бактерій з етіологічного спектру багатьох госпітальних опортуністичних інфекцій [58, 59, 60].

Не останню роль в формуванні екзогенних джерел інфікування в госпітальному середовищі відіграє здатність мікроорганізмів не тільки прикріплюватись до поверхні медичних виробів, але і утворювати плівки на

абіотичних гідрофільних поверхнях [61, 62, 63]. Висока цікавість дослідників до механізмів утворення та організації бактеріальних плівок пояснюється тим, що сучасний рівень надання медичної допомоги хворим неможливий без застосування медичних виробів, які безпосередньо контактують із тканинами пацієнта та можуть перебувати в організмі тривалий час [64]. Показано, що вже через декілька годин після початку ШВЛ на поверхні інгаляційної трубки починають формуватись біоплівки [65, 66, 67, 61]. Мікроорганізми у складі зрілої плівки захищені від дії протимікробних факторів захисту організму та антибіотиків шаром глікокаліксу, окрім того певна частина бактеріального консорціуму перебуває у стані низької метаболічної активності, що дозволяє їй уникати згубного впливу антимікробних речовин [68, 69, 70, 71, 72]. Тотожність позитивних культур з поверхні ендотрахеальної трубки та аспірату дозволяє стверджувати про високу ймовірність формування додаткового джерела інфікування при опортуністичних інфекціях респіраторної системи, які не вдається ефективно контролювати за допомогою антибактеріальних засобів [73, 74, 75, 76]. Пропонуються різні шляхи вирішення проблеми, які полягають у застосуванні полімерних виробів з антимікробним покриттям [77, 78, 79], застосування антимікробних матеріалів для виготовлення ендотрахеальних трубок [79,80], впровадженні заходів, направлених на зменшення здатності мікроорганізмів адгезуватись до поверхні виробу, обмеження контакту виробу із зовнішнім середовищем та чітке дотримання заходів асептики в процесі надання медичної допомоги. Велика увага до мікробної контамінації так званих критичних медичних виробів (ті, які контактують із непошкодженими або пошкодженими слизовими оболонками та тканинами пацієнта) є цілком логічною у визначенні їх ролі як додаткових депо госпітальних або ендогенних штамів, однак напівкритичне та некритичне обладнання в першу чергу контамінується штамми, які мають госпітальне походження або поширюються медичними працівниками в процесі надання медичної допомоги (протокол по профілактиці). Показано, що з обладнання для надання

респіраторної підтримки потенційно небезпечні мікроорганізми висівались із рідини зволожувача, внутрішньої та зовнішньої поверхні дихального контуру, конектору та ін. [81, 82, 75]. Формування плівок в подібних осередках сприяє поширенню мікроорганізмів в процесі надання допомоги медичними працівниками, а при недостатній або неефективній з різних причин дезінфекції обладнання чинить ризик інфікування інших пацієнтів, яким буде надаватись респіраторна підтримка.

## **1.2. Антимікробні заходи для контролю поширення госпітальних штамів та профілактики госпітальних респіраторних інфекцій у пацієнтів відділень інтенсивної терапії**

З врахуванням як ендогенного так і екзогенного походження госпітальних інфекцій антимікробні заходи, які застосовуються для профілактики виникнення госпітальних інфекцій, спрямовані як на попередження інфікування пацієнта з госпітального середовища, так і на контроль розмноження ендогенної мікрофлори в умовах зниження опірності та транслокації кишкових мікроорганізмів у респіраторну систему [83, 84, 13]. Застосування антимікробних препаратів з широким спектром дії з профілактичною та/або лікувальною метою в госпітальних умовах призводить до селекції та поширення антибіотикорезистентних штамів [85, 71, 50, 10]. Аналіз літератури демонструє, що характеристика спектру резистентних до антибіотиків штамів та перелік антибіотиків, які втрачають свою ефективність, відрізняються в залежності від профілю відділення, віку пацієнтів, локальних протоколів застосування антимікробних препаратів та багатьох інших факторів [86 - 89, 52, 55, 60].

Обов'язкове застосування профілактичної антибіотикотерапії у важкохворих, яким надається медична допомога у відділеннях інтенсивної терапії, є цілком виправданим з врахуванням високого ризику виникнення опортуністичних інфекцій у цієї категорії пацієнтів внаслідок різкого пригнічення локального та системного захисту організму, однак сприяє

селекції резистентних до антибіотиків штамів [90, 91, 92, 93]. Відомо, що частота виділення антибіотикорезистентних мікроорганізмів від пацієнтів реанімаційних відділень вище, ніж в інших стаціонарах на 28-30% [94, 95,96].

Стійкість до антибіотиків у значної кількості ізолятів, які виділяються в відділеннях цього профілю, є генетично обумовленою [97, 86, 93, 91]. Найбільш поширеними механізмами резистентності ентеробактерій є продукція бета-лактамаз розширеного спектру (ESBL), яка зумовлює резистентність цефалоспоринів III покоління Частка метицилінрезистентних стафілококів (MRSA,MRSE) серед збудників ранніх госпітальних та вентилятор-асоційованих пневмоній становить від 58% до 12% за даними різних авторів [98, 99, 21, 18, 5].

За опублікованими даними досліджень антибіотикочутливості мікроорганізмів, виділених з ендотрахеальних трубок та з трахеального аспірату, питома вага резистентних ізолятів була найвищою у грамнегативних неферментуючих бактерій. Рівень стійкості до карбапенемів у штамів *P.aeruginosa* та *A.baumannii* коливається в межах від 62,8 до 82% штамів, цефалоспорино III-IV покоління мають активність щодо 38-72% ізолятів, захищені антипсевдомонадні бета-лактамні антибіотики (піперацилін-тазобактам, піперацилін-клавуланат, цефоперазон сульбактам) є ефективними у 50-75 % ізолятів, а чутливість до фторхінолонів становить близько 40-60% [100-102, 42, 41].

Клебсієли пневмонії характеризуються високим рівнем множинної стійкості до антибіотиків, яка є генетично детермінованою у 40,7-59,3% штамів, які демонстрували фенотипову резистентність до карбапенемів, цефалоспорино III-IV покоління, гентаміцину, амікацину . Резистентність до фторхінолонів може сягати 75—80%, до захищених карбопеніцилінів – 69-82%, більше половини виділених штамів від хворих на госпітальну інфекцію має можинну резистентність [103-105, 93,91].

Формування спектру резистентності госпітальних штамів напряду залежить від спектру антимікробних препаратів, які рекомендуються



національними протоколами профілактики та лікування нозокоміальних інфекцій, а також нераціонального застосування антибіотиків у важкохворих [106,107]. В сучасних умовах великої кількості хворих на корона вірусну інфекцію, які потребують респіраторної підтримки, профілактичну антибіотикотерапію отримують 50-95% хворих, однак розвиток бактеріальних ускладнень спостерігається тільки у 5-7% хворих [108,92].

В комплексі профілактичних засобів розвитку госпітальних інфекцій велике значення має застосування антисептиків та дезінфектантів, резистентність до яких у мікроорганізмів розвивається повільно з огляду на більш агресивні механізми дії на живу клітину. Профілактика респіраторних ускладнень, пов'язаних з наданням інвазивної респіраторної підтримки має різні підходи: локальне застосування антимікробних препаратів в ротовій порожнині та надгортанному просторі, використання ендотрахеальних трубок з антимікробним покриттям, застосування бактеріальних фільтрів, механічного очищення внутрішньої поверхні та ін..[109-112, 71]. В цілому подібні заходи зменшують мікробну колонізацію слизових оболонок та адгезію мікроорганізмів до медичних виробів, однак не вирішують проблему в повному обсязі. Наприклад, доведено, що застосування тобраміцину, поліміксину та амфотерицину в позагортанному просторі не попереджає утворення плівок *S.aureus* та *P.aeruginosa* на поверхні ЕТТ, а застосування хлоргексидину значно не впливає на процеси плівко утворення грам негативними неферментуючими бактеріями, в той час як комбіноване застосування імпрегнації полімеру іонами срібла та хлоргексидином зменшувало адгезію мікроорганізмів до поверхні медичних виробів [113-115, 78, 71] . В сучасних умовах найбільшого застосування набули ендотрахеальні трубки, оброблені препаратами срібла [116,117,80], однак слід зазначити, що токсичний вплив іонів важких металів (срібла) на організм людини залишається недостатньо вивченим [78]. Як альтернативні профілактичні заходи пропонують використовувати обробку ендотрахеальних трубок

барвниками (метиленовий синій, генціанвіолет), антибіотиками (гентаміцин), природним фотоактивованим куркуміном [118-120].

Перспективним сучасним напрямком профілактики респіраторних ускладнень, пов'язаних з ШВЛ, є застосування четвертинних амонієвих сполук для обробки полімерних виробів або створення антибактеріальних полімерів на їх основі [121, 122, 123]. Експериментально доведені антиадгезивні та антимікробні властивості цих полімерів, а також уповільнення утворення та дозрівання бактеріальних плівок на поверхнях виробів, вироблених з таких полімерних матеріалів [121, 122, 79].

Контроль поширення госпітальних штамів та профілактика інфікування хворих в процесі надання медичної допомоги значним чином здійснюється за рахунок асептичних заходів в умовах стаціонару: стерилізації та дезінфекції об'єктів середовища, з якими контактує пацієнт. В нормативних документах профілактики інфекційних ускладнень в стаціонарах різного профілю чітко зазначені методи стерилізації та дезінфекції обладнання після надання медичної допомоги, перелік асептичних заходів в процесі виконання медичних процедур та рекомендується виконувати заходи поточної дезінфекції з доступними в медичному закладі дезінфектантами [124-127]. Для заключної дезінфекції та перед стерилізаційної обробки рекомендуються використовувати високоефективні дезінфектанти з класу альдегідів, фенолів, хлорвмісних сполук, спиртів. Переважна більшість цих засобів не може бути рекомендована для проведення поточної дезінфекції виробів медичного призначення під час надання медичної допомоги з врахуванням місцевої та загально токсичної дії сполук на організм пацієнтів. В таких умовах перевагу надають менш токсичним засобам, які успішно тривалий час застосовуються в медицині в якості антисептиків [128].

Поверхнево-активні речовини класу бігуанідів (хлоргексидин), похідних гуанідину (полігексаметиленгуанідину хлорид, полігексаметиленгуанідину фосфат), похідні четвертинного азоту (октенідин) знайшли широке застосування в якості дезінфікуючих засобів, в той час як

етоній, декаметоксин, бензалконію хлорид переважно використовуються з метою антисептичної обробки [129,130]. Висока антимікробна активність, низька токсичність, миючі властивості, вплив на адгезуючі властивості мікроорганізмів та незначне зменшення протимікробної активності в присутності органічних субстратів роблять ці сполуки перспективними кандидатами для ефективної поточної дезінфекції [131]. Негативними аспектами широкого застосування хлоргексидину є зростання стійкості у грам-негативних мікроорганізмів (*Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli*) до дії хлоргексидину, особливо в групі полірезистентних мікроорганізмів [132, 133], формування перехресної резистентності у грамнегативних неферментуючих мікроорганізмів та клібсіел до хлоргексидину та поліпептидних антибіотиків, в тому числі до колістину [134-136], який залишається альтернативним протимікробним засобом у випадку резистентних до терапії інфекцій, викликаних цими мікроорганізмами.

Засоби на основі солей полігексаметиленгуанідину (полігексанід, фогуцид та ін..) вже більше 20 років успішно використовуються в якості дезінфікуючих та антисептичних засобів [137, 138, 130] завдяки високій антимікробній активності щодо широкого спектру мікроорганізмів, меншому токсичному впливу на тканини та більшій активності щодо збудників госпітальних інфекцій, ніж у хлоргексидину [139, 137, 130]. Дезінфікуючі засоби з полігексаметиленгуанідином вітчизняного виробництва (гуасепт, перісепт, акрілан, оксідез, гембар, септофан-форте та ін..) активно впроваджуються в ветеринарну практику, харчову промисловість, медичну практику та інші галузі [140, 141]. В високих концентраціях полігексаметиленгуанідин фосфат може чинити канцерогенну та ембріотоксичну дію [142,139], однак для дезінфекційної обробки запропоновані засоби, в яких концентрація полігексаметиленгуанідину в десятки разів нижча за токсичні концентрації (інструкції, державний реєстр).

Препарати вітчизняного антисептика декаметоксину з успіхом використовують для антимікробної профілактики та терапії хірургічних,

гінекологічних інфекцій, ЛОР-інфекцій, інфекцій ока [143-150]. Поруч із високими антимікробними властивостями декаметоксину, в тому числі до мікроорганізмів з множинною резистентністю, доведена здатність декаметоксину зменшувати адгезивні властивості бактерій та грибів до біологічних та абіогенних поверхонь, пригнічувати процеси плівко утворення на поверхні полімерів, підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків різних класів та фторхінолонів, висока активність щодо мікроорганізмів в нетоксичних для організму людини концентраціях, взаємопотенціюючі властивості антисептичної дії декаметоксину та перекису водню в складі комбінованих антисептичних засобів [151-160]. Позитивні властивості декаметоксину дозволили розробити рецептури антимікробного покриття поверхні уретральних катетерів на його основі, впровадити в медичну практику антимікробні шовних та перев'язувальних матеріалів [161-170]. Експериментально доведено переваги декаметоксину щодо збудників опортуністичних інфекцій в порівнянні з іншими протимікробними препаратами [171-174].

Перекис водню в складі комбінованих антисептичних препаратів можна застосовувати в нижчих концентраціях із збереженням протимікробної дії, але зменшенням доведеного негативного впливу на клітини неспецифічного протимікробного захисту [175]. Арсенал дезінфекційних засобів на фармацевтичному ринку України постійно поповнюється новими дезінфікуючими засобами. В Державний реєстр дезінфікуючих засобів в 2019 році було внесено новий хлорактивний засіб септомакс, виготовленим у відповідності із технічними умовами ТУ У 20.2-38120926-006:2017 "Засоби дезінфікуючі що містять хлор. Технічні умови" (висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 602-123-20-5/2821 від 01.02.2018), який рекомендований для профілактичної дезінфекції медичного обладнання та має широкий спектр антибактеріальної, противірусної та протигрибкової активності [176].

Таким чином, на підставі аналізу літератури встановлено, що найбільш загрозливими для життя пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії залишаються нозокоміальні інфекції, спричинені полірезистентними госпітальними штамами умовно-патогенних мікроорганізмів. Епідемічний контроль поширення та локальні дані про антибіотикочутливість госпітальних ізолятів дозволять підвищити ефективність існуючих протоколів профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, в тому числі респіраторної підтримки пацієнтів.

Контроль поширення антибіотикорезистентних штамів в лікувальних закладах залишається актуальною проблемою медицини та потребує додаткового дослідження існуючих в арсеналі медичних установ дезінфекційних засобів, вивчення ефективності нових засобів з метою оновлення та вдосконалення практичних рекомендацій щодо заходів, спрямованих на попередження госпітальних інфекцій. Контамінація обладнання для надання неінвазивної респіраторної підтримки недостатньо вивчена, мало інформації надається щодо спектру контамінантів та їх антибіотикочутливості, їх можливої ролі у виникненні опортуністичних інфекцій дихальної системи у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, не розроблені конкретні практичні рекомендації щодо поточної дезінфекції дихальної апаратури, недостатньо освітлена в науково-практичній літературі знезаражуюча ефективність безпечних при контакті з організмом людини сучасних дезінфікуючих розчинів.

Вивчення біологічних властивостей мікрофлори, яка колонізує обладнання для надання респіраторної підтримки, її чутливості до дії протимікробних препаратів, ефективність останніх щодо плівкових форм госпітальних мікроорганізмів та визначення ефективних режимів поточної дезінфекції обладнання дозволить вирішити важливу науково-практичну задачу профілактики опортуністичних інфекцій дихальної системи у пацієнтів, яким надається респіраторна підтримка.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Об'єкти та обсяг досліджень

Об'єктами бактеріологічного дослідження були медичне обладнання палат інтенсивної терапії та операційних (апарати штучної вентиляції легень), ендотрахеальні трубки пацієнтів, яким проводили штучну вентиляцію легень (ШВЛ) не менше 3 діб, бронхоскопи, ларингоскопи після проведення діагностично-лікувальних процедур, маски та носові канюлі пацієнтів, які отримували неінвазивну респіраторну підтримку не менше чотирьох діб.

Протягом всього періоду виконання науково-практичного дослідження (2018-2020 рр.) було проведено мікробіологічне вивчення 161 об'єкту. В цілому було виконано бактеріологічне дослідження 32 змивів з дихальної апаратури, 36 ендотрахеальних трубок, 23 змиви з дистальної частини бронхоскопу, 25 змивів з клинка ларингоскопу, 45 змивів з масок та носових канюль пацієнтів. Забір матеріалу з дихальної апаратури, медичного обладнання та біоматеріалу виконували у кардіоревматологічному і відділенні анестезіології та інтенсивної терапії КНП “Черкаська обласна лікарня” Черкаської обласної ради.

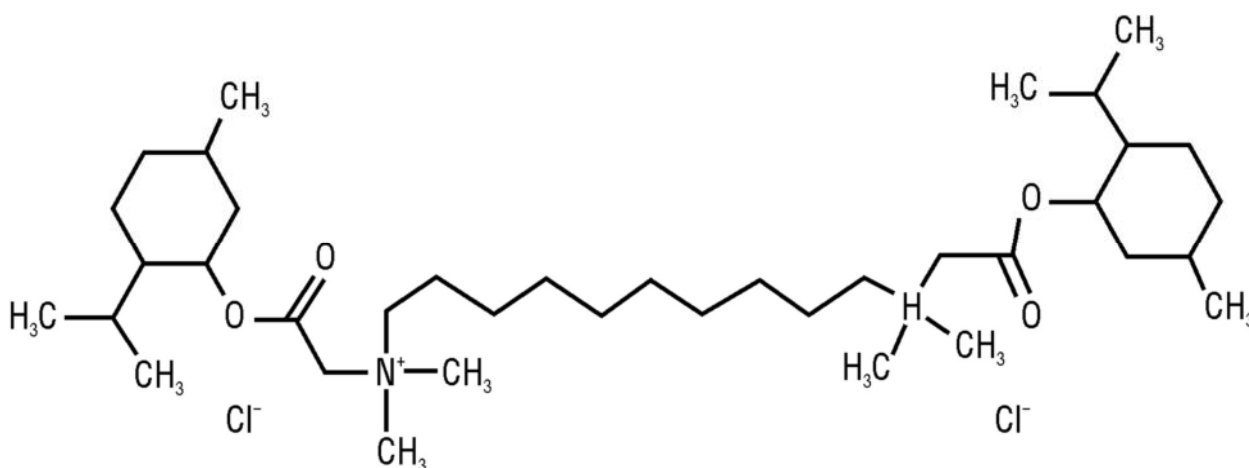
Мікробіологічне дослідження об'єктів виконувалось в бактеріологічній лабораторії КНП “Черкаська обласна лікарня” Черкаської обласної ради (Черкаси) згідно ДСП 9.9.5-080-2002 «Державні санітарні правила. Правила влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю» [177]. В результаті бактеріологічного дослідження об'єктів було виділено 336 штамів мікроорганізмів.

Вивчення біологічних властивостей мікроорганізмів з метою їх ідентифікації, дослідження чутливості до антибіотиків та дезінфектантів

виконували в бактеріологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 002/10 від 11 січня 2010 р.; № 049/15 від 02.02.2015 р.) згідно загально-прийнятих методів ідентифікації виділених мікроорганізмів певної таксономічної групи, а також методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», затверджених наказом МОЗ України №167 від 5.04.2007 р. та «Методів проведення досліджень специфічної активності, безпечності, якості (ефективності) дезінфекційних засобів та їх випробування на практиці», затверджених наказом МОЗ України №2024 від 3.09.2020 [178 – 181].

## 2.2. Характеристика дезінфікуючих засобів, які були використані для порівняльного вивчення їх біологічної активності щодо клінічних штамів

**Декаметоксин** [1,10-декандіаміній, N,N,N',N'-тетраметил-N,N-бис((2-метил-5-(1-метилетил)циклогексил)метил)-, дихлорид] – катіонний поверхнево-активний антисептик класу біс-четвертинних амонієвих сполук (рис. 2.1).

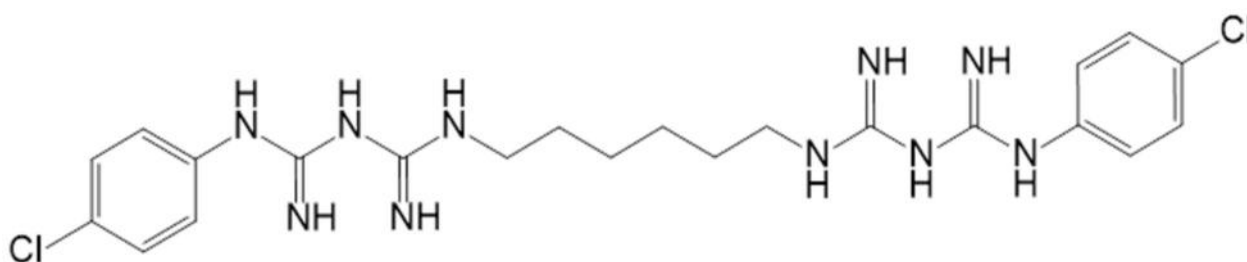


**Рис. 2.1.** Хімічна формула декаметоксину

Емпірична формула препарату:  $C_{38}H_{74}Cl_2N_2O_4$ . Молекулярна маса – 693,92; температура топлення від  $159^{\circ}C$  до  $168^{\circ}C$ . Характеристика фізичних властивостей декаметоксину – білий дрібнокристалічний порошок з слабким

запахом, легко розчинний у воді та 95% етанолі, практично не розчинний у ефірі. В Україні випускаються антисептичні та дезінфікуючі засоби, що містять декаметоксинпід торговими назвами Декасан, Горостен (виробник: Юрія-Фарм) [182].

**Хлоргексидин** [N,N''-біс (4-Хлорфеніл)-3,12-дііміно-2,4,11,13-тетраазатетрадекандіімідамід] – катіонний детергент класу бігуанідів (рис. 2.2). Емпірична формула препарату:  $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$ . Молекулярна маса – 505,446.

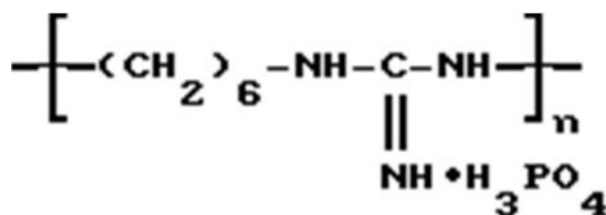


**Рис. 2.2.** Хімічна формула хлоргексидину.

Фізичні властивості – білий кристалічний порошок, погано розчинний в воді та спиртах, в зв'язку з чим для виготовлення лікарських форм використовують хлоргексидин у формі ди-D-глюконату (хлоргексидинубіглюконат), хлориду або ацетату.

Для антисептичної та дезінфекційної обробки застосовують лікарські форми хлоргексидинубіглюконату у вигляді 0,05% розчинів. Для вивчення біологічної активності дезінфікуючого засобу використовували 20% водний розчин (Польща).

**Полігексаметиленгуанідин фосфат** (Фогуцид) – катіонний детергент, полімер похідного гуанідину (рис. 2.3).



**Рис. 2.3.** Хімічна формула полігексаметиленгуанідину фосфату.

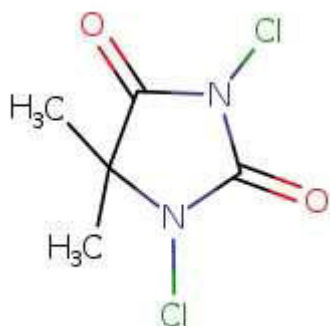
Емпірична формула препарату:  $(C_7H_{16}N_3H_3PO_4)_n$ , де  $n = 5-30$ . Фізичні



властивості – кристалічний порошок жовтуватого кольору. Добре розчиняється у воді, етанолі. Антисептичні та дезінфекційні препарати, що містять полігексаметиленгуанідину фосфат, використовуються в медицині, ветеринарії, для знезараження води, промислового обладнання в вигляді 0,1-2,5% розчинів (виробництва Російської Федерації, Білорусі, Китаю). В Україні зареєстрований препарат Валеус-Д, який містить суміш полігексаметиленгуанідін фосфату та полігексаметиленгуанідин хлориду (виробник НПК «КІН», реєстраційне посвідчення 000772 від 18.01.2010 р.; Україна), який використовують для виготовлення 0,4-5% розчинів для дезінфекції та антисептики.

**Перекису водню** розчин 3% – серійний препарат виробництва ПАТ «Фітофарм» (Україна), реєстраційне посвідчення №UA/8214/01/01. Основна діюча речовина – гідроген пероксид. Молекулярна маса – 34,02. Препарат являє собою прозору безбарвну рідину без запаху. Застосовують для антисептичної обробки. Для дезінфекції використовують препарати серійного виробництва країн Європи та України, які містять від 3 до 10% перекису водню.

**Септомакс** (виробництва ТОВ «Біонік», Україна) – хлорвмісний дезінфікуючий засіб, який містить 1,3- дихлор 5,5-диметилгідантоїн в кількості 21,5-24 мас% (вміст активного хлору не менше 14%), поверхнево-активні речовини (рис. 2.4).



**Рис. 2.4.** Хімічна формула 1,3-дихлор-5,5-диметилгідантоїну.

Емпірична формула біологічно активної складової Септомаксу:  $C_5H_6Cl_2N_2O_2$ . Молекулярна маса речовини: 197,02. Препарат є порошком

білого або жовтуватого кольору з помірним запахом хлору, який легко розчиняється в воді. Для дезінфекції різних об'єктів готують 0,1-2,5% розчини Септомаксу.

**Аноліт** – новий засіб українського виробництва з дезінфікуючими, стерилізуючими, миючими та антисептичними властивостями, який містить метастабільну суміш пероксидних та хлоркисневих сполук, які утворені дією електрохімічної активації розчину виварної солі у питній воді. Містить 0,01-0,06% активного хлору. Рекомендований для проведення дезінфекції поверхонь, металевих виробів, антисептичної обробки рук, тощо.

## **2.3 Методи дослідження**

### *2.3.1 Методи мікробіологічного дослідження об'єктів на предмет контамінації мікроорганізмами*

Для визначення контамінації дихальних апаратів, бронхоскопів, ларингоскопів, лицевих масок, носових канюль використовували метод забору матеріалу стерильним тампоном змоченим стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду. Після забору матеріалу тампон поміщали в транспортне середовище та доставляли в бактеріологічну лабораторію протягом 2-4 год. для висіву на поживні середовища. Забір виконували трьома тампонами для подальшого посіву на різні поживні середовища.

Змиви виконували з внутрішньої поверхні конектора дихального контуру після його видалення; зовнішньої поверхні дистальної частини бронхоскопічної трубки довжиною 5 см; поверхні клинка ларингоскопу після процедури інтубації; внутрішньої поверхні лицевої маски пацієнта, зовнішньої та внутрішньої поверхні носових канюль.

Для мікробіологічного дослідження ендотрахеальних трубок забирали їх фрагменти, дотримуючись правил асептики, безпосередньо після видалення з організму пацієнта при екстубації в палаті інтенсивної терапії. Дослідженню підлягали дистальні фрагменти ендотрахеальних трубок довжиною 5-6 см, які

поміщали в стерильну пробірку. Отримані об'єкти доставлялись в бактеріологічну лабораторію протягом 2 год для проведення мікробіологічного дослідження на предмет контамінації мікроорганізмами їх внутрішніх та зовнішніх поверхонь.

Висів змивів з медичного обладнання для надання респіраторної підтримки виконували на щільні поживні середовища м'ясо-пептонний агар з додаванням 5 % дефібринізованої крові (кров'яний агар – КА), середовище Ендо (диференційно-діагностичне середовище з лактозою для виділення ентеробактерій) та середовище Сабуро для виділення грибів. Посів здійснювали шляхом ретельного втирання матеріалу з поверхні тампону у поверхню поживного середовища у сегмент, який займав одну четверту загальної площі середовища. Для отримання ізолюваних колоній завершували посів бактеріологічною петлею методом штрихів на 3 сектори, які залишились незасіяними. Засіяні поживні середовища інкубували в термостаті при температурі 37°C протягом 24 год для виділення бактерій та 48 год для виділення грибів [183].

Для посіву мікроорганізмів з поверхні ендотрахеальних трубок використовували метод прокатування їх фрагментів по поверхні поживного середовища (КА, Сабуро, Ендо). Для цього отриманий фрагмент спочатку промивали у пробірці з стерильним ізотонічним розчином для видалення залишків біоматеріалу та неадгезованих мікроорганізмів, переносили на стерильний фільтрувальний папір для видалення залишків вологи та асептично розрізали на 3 фрагменти довжиною 1,7-2 см для подальшого висіву на відповідне поживне середовище. Для виділення мікробних контамінантів з поверхні виробу медичного призначення його прокатували в різних напрямках по поверхні поживного середовища, а для виділення мікроорганізмів, які могли колонізувати внутрішню поверхню стінки трубки, матеріал забирали стерильною петлею та висівали на іншу чашку Петрі з відповідним поживним середовищем. Посіви інкубували при температурі 37°C 24-48 год.

Після інкубації колонії, які утворились на поверхні поживного

середовища, пересівали на скошений агар для отримання чистої культури, а також готували мазки з обраних колоній, забарвлювали їх за Грамом для вивчення морфології мікроорганізмів. Чисті культури направляли для подальшої ідентифікації та вивчення чутливості до антимікробних засобів в бактеріологічну лабораторію ВНМУ ім.М.І.Пирогова, дотримуючись правил транспортування біологічних матеріалів.

### 2.3.2 Методи ідентифікації чистих культур виділених мікроорганізмів.

В процесі дослідження було виділено 336 штамів мікроорганізмів, в тому числі дріжджоподібні гриби роду *Candida*, проте в переважній більшості виділяли бактерії різних таксономічних груп.

Серед критеріїв ідентифікації виділених штамів враховували морфологічні, культуральні та біохімічні властивості, які визначали за допомогою біохімічних тест-систем виробництва ErbaLachema, Чеська Республіка.

Диференціацію грампозитивних кокоподібних бактерій проводили на підставі результатів каталазного тесту (позитивний – для стафілококів; негативний – для стрептококів). Диференціацію грамнегативних паличкоподібних бактерій здійснювали на підставі цитохромоксидазного тесту – ОКСтест (ErbaLachema), який давав позитивну реакцію неферментуючими бактеріями та негативний результат при тестуванні ентеробактерій та результатів ОФ-тесту на оксидацію/ферментацію глюкози.

При ідентифікації стафілококів враховували також гемолітичні властивості та продукцію ферментів патогенності (лецитиназу, коагулазу), ферментацію манітолу з використанням диференційно-діагностичних середовищ. Для диференціації мікроорганізмів родини *Streptococcaceae* визначали тип гемолізу на КА, чутливість до бацитрацину для диференціації  $\beta$ -гемолітичних стрептококів, чутливість до оптохіну та здатність до росту на середовищах з 6,5% хлориду натрію для  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів. Коринебактерії ідентифікували за типовою морфологією (грампозитивні палички з кутовим розташуванням в препараті, для видової диференціації

виконували уреазний тест, здатність ферментувати глюкозу, мальтозу, сахарозу та цистеїн на середовищі Пізу.

Біохімічна ідентифікація стафілококів ґрунтувалась на визначенні 16 показників біохімічної активності за допомогою СТАФІтеста 16 (ErbaLachema, Чеська Республіка). Перелік біохімічних показників: уреаза, аргінін, орнітин, бета-галактозидаза, бета-глюкоронідаза, ескулін, нітрати, фосфатаза, галактоза, сахароза, трегалоза, манітол, ксилоза, мальтоза, манноза, лактоза. Тестування штамів та ідентифікацію за біохімічними кодами проводили згідно інструкції до тест-системи. Визначення лецитиназної активності проводили шляхом посіву виділених культур стафілококів на жовточно-сольовий агар з наступною інкубацією в термостаті 24-48 год. Помутніння середовища навколо зони висіву з характерним «перламутровим» блиском свідчив про продукцію даним штамом лецитинази, що є характерною ознакою *Staphylococcus aureus*. Коагулазну активність визначали після висіву штаму у плазму кроля та інкубації посівів в термостаті протягом 4-8 год, при негативному результаті культури залишали в термостаті ще на 16-18 год. Згущення плазми до 8 год враховували як позитивний результат, відповідно, якщо коагуляція відбувалась після 8 год – слабо-позитивний або сумнівний результат.

Каталазо-негативні грам-позитивні коки, які мали гемолітичну активність (повний або неповний гемоліз), ідентифікували за біохімічними властивостями, які визначали за допомогою СТРЕПТОтест 24 (ErbaLachema). Набір дозволяв визначити біохімічну активність щодо 8 ферментів та 16 субстратів: N-ацетил-глюкозамінідаза, L-лейцин-амінопептидаза,  $\beta$  – манозідаза,  $\beta$ -глюкоронідаза,  $\beta$  -глюкозидаза,  $\beta$  – галактозидаза,  $\alpha$  – галактозидаза, фосфатаза, ескулін, інулін, манітол, сорбітол, мелібіоза, рібоза, лактоза, пуллулан, аргінін, тагатоza, мальтоза, рафіноза, триглоза, сорбоза,  $\alpha$  – метілглюкозидаза. Тест також дозволяв визначити можливість росту виділеного штаму в присутності 6,5% NaCl, що дозволило диференціювати стрептококи та ентерококи. Чутливість до оптохіну визначалась диско-

дифузійним методом для диференціації *Streptococcus pneumoniae* від інших  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів.

Біохімічні властивості ентеробактерій та неферментуючих грамнегативних бактерій визначали за допомогою ЕНТЕРОтест24 та НЕФЕРМтест24 (ErbaLachema, Чеська Республіка). Тест-система НЕФЕРМтест24 дозволила визначити 24 біохімічні ознаки: уреаза, аргінін, орнітин, лізин, ацетамід,  $\beta$ -глюкозίδαза, N-ацетил-бета-D-глюкозамінідаза, цитрат Сімонса, лактоза, манітол, трегалоза, ксілоза, арабіноза,  $\alpha$  – галактозίδαза,  $\beta$ -галактозίδαза, малонат, галактоза, мальтоза, целобіоза, сахароза, інозитол, гамма-глутамілтрансфераза, фосфатаза, ескулін.

Диференціацію ентеробактерій здійснювали шляхом визначення біохімічної активності щодо 24 субстратів тест системи ЕНТЕРОтест24 : уреаза, аргінін, орнітин, лізин, сірководень, цитрат Сімонса, малонат, бета-галактозίδαза, саліцин, сорбітол, мелібіоза, , целобіоза, лактоза, трегалоза, манітол,  $\beta$ -глюкоронідаза, дульцит, адонітол, арабінол, сахароза, інозитол, рафіноза, ескулін, бета-ксілоксидаза.

Виділені штами грибів дріжджоподібних грибів ідентифікували за морфологічними, культуральними властивостями, характером росту на хромоагарі для диференціації кандид, оцінювали здатність утворювати ростові трубки на сироватковому агарі, що є видовою ознакою *Candida albicans*.

### 2.3.3 Методи визначення чутливості виділених мікроорганізмів до протимікробних засобів

Визначення чутливості виділених штамів бактерій до антибіотиків та штамів кандид до протигрибкових препаратів проводили стандартним диско-дифузійним методом у відповідності до методичних рекомендацій «Визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів», затверджених наказом №167 МОЗ України (05.04.2007р.). Концентрацію мікроорганізмів в суспензії добової культури дослідного штаму в ізотонічному розчині визначали за допомогою денсиметра. Зависи для інокуляції на

поживне середовище містили  $5 \times 10^8$  КУО/мл. Посів виконували стерильним ватним тампоном, після підсушування поверхні засіяного середовища на нього поміщали диски з антибіотиками виробництва Himedia Laboratories Pvt. Limited, Індія [178 – 181].

В залежності від виду мікроорганізму визначали чутливість до певної групи антибіотиків, які рекомендовані для лікування інфекцій певної етіології. Чашки інкубували в термостаті при температурі  $37^\circ\text{C}$  протягом 20-24 год. Результат враховували за діаметром зони затримки росту навколо диску згідно критеріїв оцінки чутливості наведених а методичних рекомендаціях. Для визначення антибіотикочутливості використовували стандартні диски (Himedia Laboratories Pvt. Limited, Індія).

Для визначення біологічної активності дезінфікуючих засобів використовували метод розведень у рідкому поживному середовищі. Приготування бактеріальних суспензій, методику виконання та визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної мікробоцидної концентрації (МЦК) здійснювали згідно вищезазначених методичних рекомендацій [178, 181].

Для приготування двократних розведень засобу готували робочий розчин дезінфектанту таким чином, щоб в першій пробірці після розведення препарату в 2 рази в рідкому поживному середовищі (бульйоні Хотінгера або рідкому середовищі Сабуро), кількість або концентрація дезінфектанту відповідала рекомендованій для дезінфекції дозі (за виключенням розчинів перекису водню). Відповідне поживне середовище розливали по 2 мл у пробірки. У першу пробірку додавали 2 мл розчину досліджуваного протимікробного препарату і готували послідовні двократні розведення речовини у поживному середовищі. Для засобу Аноліт готували розведення препарату в рідкому поживному середовищі в об'ємних/відсоткових частках:  $5/6$  (83%),  $4/5$  (80%),  $3/4$  (75%),  $2/3$  (67%),  $3/5$  (60%),  $1/2$  (50%),  $2/5$  (40%),  $1/3$  (33%),  $1/4$  (25%),  $1/5$  (20%),  $1/6$  (17%) та  $1/8$  (12,5%), де в чисельнику зазначено кількість об'ємних одиниць засобу (мл), а в знаменнику – загальна кількість

об'ємних одиниць розчину (мл).

В кожену пробірку з антимікробним засобом вносили 0,2 мл завису досліджуваної культури у концентрації  $5 \times 10^6$  КУО/мл, стандартизованою за показниками денсиметру. Дослід супроводжували двома контролями: для контролю росту культури в поживне середовище вносили тільки суспензію мікроорганізмів у кількості 0,2 мл, для контролю протимікробного препарату готували двократне розведення засобу в поживному середовищі. Засіяні середовища з антимікробними засобами та контролі ставили в термостат на 20-24 год. Врахування МПК здійснювали за відсутності помутніння в контрольній пробірці з препаратом та наявності ознак росту в контролі культури (помутніння середовища, осад). МПК визначали за найменшою концентрацією засобу в поживному середовищі, в якому не реєструвались ознаки росту мікроорганізмів.

Для визначення МЦК вміст кожної пробірки, де не виявлялись ознаки росту культури, висівали на щільне поживне середовище бактеріологічною петлею у сектор з відповідним номером пробірки. Після добової інкубації засіяних поживних середовищ враховували результати за ознаками росту або їх відсутністю у відповідних секторах. Найменшу концентрацію препарату, при якій не виявляли росту мікроорганізмів на щільному середовищі, враховували як МЦК. Для порівняння активності дезінфікуючих засобів щодо різних видів мікроорганізмів вираховували середні значення МПК та МЦК для кожного виду.

#### *2.3.4 Методи визначення незаражуючої дії дезінфікуючих засобів на планктонні та плівкові форми мікроорганізмів*

Знезаражуючу дію дезінфікуючих засобів вивчали за стандартними методиками досліджень антисептичних та дезінфікуючих розчинів у відповідності до «Методів проведення досліджень специфічної активності, безпечності, якості (ефективності) дезінфекційних засобів та їх випробування на практиці», затверджені наказом МОЗ України № 2024 від 03 вересня 2020



року: суспензійним методом та методом занурення у розчин дезінфектанту штучно контамінованих об'єктів з різного матеріалу [179].

Для оцінки специфічної дії засобів на різні види мікроорганізмів використовували суспензійний тест. Тест проводили на 2-5 клінічних штаммах мікроорганізмів одного виду, які характеризувались множинною резистентністю до антибіотиків, та референс-штамах відповідного виду з музею бактеріальних культур кафедри мікробіології ВНМУ ім.М.І.Пирогова, що є носіями генів резистентності до різних груп антибіотиків.

Для оцінки знезаражуючої дії засобу суспензію мікроорганізмів в концентрації  $5 \times 10^8$  КУО/мл, стандартизованої за показниками денсиметра, в кількості 1 мл вносили в 9 мл засобу, витримували певний період часу (від 5 до 60 хв в залежності від виду мікроорганізмів), потім вносили 1 мл суміші в 9 мл розчину нейтралізатора (0,5% розчин свіжого яєчного жовтка), готували розведення суміші в ізотонічному розчині  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  та  $10^{-3}$  для коротких експозицій (5 хв для грампозитивних коків; 10, 15 хв для ентеробактерій, кандид та 15, 20 хвилин для неферментуючих грамнегативних паличок) та  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  для контролю ефективності засобу протягом більш тривалого контакту з мікроорганізмами.

Розведення суміші в кількості 0,5 мл висівали поверхневим посівом на щільне поживне середовище. Середовища підсушували в термостаті та проводили інкубацію протягом доби для підрахунку колоній мікроорганізмів. Перерахунок середньої кількості життєздатних мікроорганізмів в 1 мл (КУО/мл) проводили з врахуванням кількості колоній, що вирости на поверхні поживного середовища та розведень вихідної концентрації бактерій в процесі проведення дослідження за формулою :

$$N_{cp} = 2 \times \frac{(N_1 \times 10 + N_2 \times 10^2 + N_3 \times 10^3)}{3} \times 10^2, \text{ де}$$

$N_{cp}$  – середня кількість КУОв 1 мл;  $N_1, N_2, N_3$  – кількість колоній, що вирости на поживному середовищі після висіву певного розведення суміші.

Для визначення коефіцієнту редукції кількості мікроорганізмів після контакту з дезінфектантом виконували контрольний посів суспензії мікроорганізмів, який вносили в 9 мл ізотонічного розчину, а надалі готували десятикратні послідовні розведення суспензії до  $10^{-7}$  в стерильному ізотонічному розчині. Розведення  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  висівали на щільні поживні середовища як дослідні суміші. Після добової інкубації підраховували кількість колоній, що виросла на чашках та вираховували середнє арифметичне значення контрольного КУО/мл з врахуванням розведень та кількості інокуляту.

Отримані середні значення кількості мікроорганізмів переводили в десяткові логарифми (lg) для визначення редукції кількості мікроорганізмів після певної експозиції дії дезінфікуючого засобу з метою порівняння знезаражуючої активності різних засобів щодо певного виду мікроорганізмів.

Для проведення дослідів в так званих «брудних» умовах до 1 мл бактеріальної суспензії додавали 0,3 мл цитратної крові, а потім отриману суміш вносили у 8,7 мл дезінфікуючого засобу. Дослід виконували як зазначено вище.

З метою визначення дезінфікуючої активності засобів на різних поверхнях нами було проведено дослідження їх знезаражуючої дії на штучно контамінованих дослідними мікроорганізмами тест-об'єктах, виготовлених із різного матеріалу. Для визначення ефективності дезінфекції різних матеріалів з гладкою поверхнею були обрані шматочки хромованого металу розмірами  $2,0 \times 1,0 \times 0,3$  см, фрагменти ендотрахеальних трубок довжиною 1 см. Для контамінації тест-об'єктів готували суспензію мікроорганізмів в концентрації  $5 \times 10^8$  КУО/мл з добової культури досліджуваного мікроорганізму. Стерильні тест-об'єкти занурювали у суспензію мікроорганізмів для штучної контамінації на 60 хв, а потім підсушували у термостаті до повного висихання протягом 30 хв. Контаміновані зразки різних матеріалів занурювались у дезінфікуючий засіб на певний період часу (5 – 10 – 15 – 20 – 30 – 60 хв) в залежності від виду мікроорганізмів.

Після експозиції тест-об'єкти відмивали у стерильному фізіологічному розчині, вносили в розчин нейтралізатора (0,5% розчин свіжого яєчного жовтка) на 5 хв для інактивації дезінфектанту та переносили в рідке поживне середовище для подальшої добової інкубації з метою контролю ефективності дезінфекції. Відсутність ознак росту в поживному середовищі свідчило про знищення мікроорганізмів та ефективну дезінфекцію. Для грампозитивних коків застосовували наступні експозиції дії дезінфектанту: 1 – 5 – 10 – 15 – 20 хв. Біологічну активність протимікробних засобів щодо грамнегативних бактерій та кандид визначали при експозиціях 15 – 20 – 30 – 60 хв.

Для визначення активності знезаражуючої дії дезінфектанту на плівкові форми мікроорганізмів, які могли утворюватися на фрагментах медичного обладнання, і особливо на виробках медичного призначення, що тривалий час перебували в нестерильному середовищі організму людини, нами були штучно вирощені бактеріальні біоплівки на фрагментах ендотрахеальної трубки. Для цього стерильні фрагменти медичного виробу довжиною 1,5-2 см вносили у рідке поживне середовище, до якого додавали 0,2 мл завису мікроорганізмів в концентрації  $5 \times 10^8$  КУО/мл. Для дослідження використовували різні штами мікроорганізмів, які характеризувалися високими адгезивними властивостями та здатністю до плівкоутворення. Для утворення біоплівки проводили інкубацію в термостаті протягом 72 год, потім фрагменти вилучали з поживного середовища, промивали стерильним ізотонічним розчином, підсушували на фільтрувальному папері 5-10 хв та вносили у розчин дезінфектанту. Вивчення знезаражуючої дії засобів на плівкові форми мікроорганізмів проводили за такою ж методикою, як і дослідження їх ефективності на штучно контамінованих фрагментах катетеру. Для грампозитивних коків застосовували наступні експозиції дії дезінфектанту: 1 – 5 – 10 – 15 – 20 хв. Для грамнегативних бактерій та кандид біологічну активність протимікробних засобів визначали при експозиціях 15 – 20 – 30 – 60 – 90 – 120 – 150 – 180 хв.

### *2.3.5. Методи визначення дезінфікуючої дії засобів в практичних умовах з механічним впливом*

Для наближення умов експерименту до умов практичного застосування дезінфектантів виконували дослідження ефективності знезараження на штучно контамінованій дослідними мікроорганізмами внутрішньої поверхні лицевої маски для оксигенотерапії. Для контамінації тест-об'єктів готували суспензію мікроорганізмів в концентрації  $5 \times 10^9$  КУО/мл з добової культури дослідної культури. За допомогою тампону наносили завис мікроорганізмів на всю внутрішню поверхню маски і підсушували. За допомогою стерильної серветки, змоченої дезінфікуючим засобом, обробляли контаміновану поверхню протягом однієї хвилини. З зовнішньої сторони маски за допомогою маркеру визначали 4 ділянки площею  $3 \times 3$  см кожна для забору змивів через 1, 3, 5 та 10 хв після обробки дезінфектантом. Змиви здійснювали стерильним ватним тампоном, змоченим у фізіологічному розчині. Після забору матеріалу тампон приміщували у розчин нейтралізатору (0,5% розчин свіжого яєчного жовтка) на 5 хв, а потім висівали на щільні поживні середовища (м'ясо-пептонний агар, кров'яний агар, середовище Ендо, Сабуро в залежності від виду дослідних мікроорганізмів) шляхом втирання матеріалу у поверхню. Посіви інкубували в термостаті при температурі  $37^\circ\text{C}$  протягом 24-48 год. Наявність колоній з типовими для виду ознаками та морфологією мікроорганізмів при мікроскопічному дослідженні у секторі посіву свідчили про збереження життєздатних мікроорганізмів на обробленій поверхні після певної експозиції. Відсутність ознак росту в засіяному секторі свідчила про загибель мікроорганізмів, а відповідна експозиція враховувалась як ефективна експозиція для знезараження при застосуванні практичних умов дезінфекції з механічним впливом.

### *2.3.6 Методи математичного аналізу результатів дослідження*

Отримані результати досліджень піддавали статистичній обробці згідно правил рядової і альтернативної варіаційної статистики з

використанням пакету програм «STATISTICA 6.0» (ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA), офісних програм (MS Word 2016, MS Excel 2016). Обчислювали кількісні ознаки, які було представлено у вигляді  $M \pm m$  ( $\pm s$ ) ( $M$  середня арифметична величина,  $m$  – помилка середнього значення вибіркової сукупності,  $s$  – середнє квадратичне відхилення) середню арифметичну величину, середньоквадратичного відхилення, зобов'язковою оцінкою достовірності розбіжностей за критерієм Ст'юдента, з урахуванням рівня значущості розбіжностей ( $p$ ). Якісні показники представлено у вигляді абсолютної кількості та відсотків. Для аналізу одержаного матеріалу дані групували за атрибутивними та варіаційними ознаками [184 – 186].

### РОЗДІЛ 3

## МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРООРГАНІЗМІВ, ЯКІ КОЛОНІЗУЮТЬ МЕДИЧНЕ ОБЛАДНАННЯ ТА ВИРОБИ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Надання інтенсивної терапії важкохворим пацієнтам супроводжується тривалим застосуванням виробів медичного призначення та медичного обладнання, які контактують з організмом хворого або перебувають у ньому. Полімерні вироби досить швидко контамінуються мікрофлорою пацієнта та мікроорганізмами, які потрапляють на вироби з оточуючого середовища (госпітальні мікроорганізми або мікроорганізми, які переносяться від інших пацієнтів медичним персоналом).

З урахуванням ослаблення з багатьох причин місцевої та загальної опірності організму у важкохворих, такі мікроорганізми нерідко стають збудниками опортуністичних інфекцій. Особливе занепокоєння викликає контамінація обладнання та виробів медичного призначення госпітальними штамми, які пройшли селекцію в умовах стаціонару та характеризуються полірезистентністю до антибіотиків.

В даних умовах вагоме значення надається розриву шляхів поширення госпітальних штамів за допомогою дотримання правил асептики та застосування дезінфікуючих засобів для протимікробної обробки виробів медичного призначення. Визначення спектру контамінантів та їх антибіотикочутливості є вагомим внеском у боротьбу з госпітальними інфекціями та визначення стратегії лікування у випадку їх виникнення.

В даному розділі наведено результати мікробіологічного дослідження структури та чутливості до антибактеріальних препаратів умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізували вироби медичного призначення при проведенні респіраторної підтримки важко хворих у відділеннях інтенсивної терапії [187 – 191].

### **3.1. Бактеріологічне дослідження медичних виробів та медичного обладнання після та під час надання респіраторної підтримки хворим, які лікуються у відділеннях інтенсивної терапії**

З метою визначення інтенсивності контамінації дихальної апаратури нами було проведено висів матеріалу з внутрішньої поверхні трубок дихального контура та конектора після їх використання для неінвазивної оксигенотерапії тривалістю не менше чотирьох діб. Матеріал забирали методом змивів з інспіраторної та експіраторної трубки та конектора, який з'єднує дихальний контур з лицевою маскою. Всього було досліджено 32 об'єкти, позитивні культури отримані з 28 об'єктів (87,5%).

Загальна кількість штамів мікроорганізмів, яку було виділено, становила 65. В переважній більшості випадків (22 посіви або 78,6% позитивних культур) в змивах виявляли асоціації мікроорганізмів. З подальшого дослідження були виключені ізоляти, які за морфологічними та культуральними ознаками належали до непатогенної мікробіоти повітря (мікрококи, сарцини, тетракоки), що випадково могли контамінувати матеріали в процесі роз'єднання контуру та забору матеріалу. Спектр мікроорганізмів, які контамінували дихальний контур в процесі його використання, наведений в таблиці 3.1.

Серед спектру мікроорганізмів, виділеного зі змивів з дихальної апаратури переважали стафілококи (35,4%), в тому числі частка коагулазо-позитивних стафілококів становила 15,4 %. Також, були виділені альфа-гемолітичні стрептококи, в тому числі стрептококи пневмонії, загальним обсягом 6,1%. Грамнегативні штами були представлені неферментуючими паличками, виділеними в загальній кількості 18 штамів або 27,7%, та ентеробактеріями в кількості 4 штамів (6,1 %). Штами коринібактерій склали 21,5 % від загальної кількості виділених мікроорганізмів. Слід зазначити, що переважна кількість ізолятів (коагулазо-негативні стафілококи, альфа-гемолітичні стрептококи, стрептококи пневмонії, коринібактерії, клебсієли, ацинетобактерії) може бути розглянута як контамінанти дихального

контуру з верхніх дихальних шляхів пацієнта, однак переважна більшість з них має потенціал патогенних детермінант для спричинення опортуністичних інфекцій.

Таблиця 3.1

**Спектр мікроорганізмів, виділених з дихального контуру  
(загальна кількість позитивних змивів – 28)**

<b>Назва мікроорганізмів</b>	<b>Загальна кількість штамів</b>	<b>% від загальної кількості</b>	<b>Абсолютна кількість штамів, виділених в асоціації</b>
Коагулазо-негативні стафілококи	13	20,0%	12
Коагулазо-позитивні стафілококи	10	15,4%	10
альфа-гемолітичні стрептококи	3	4,6%	3
<i>S. pneumoniae</i>	1	1,5%	1
<i>Corynebacterium</i> spp.	14	21,5%	12
<i>Acinetobacter</i> spp.	15	23,1%	11
<i>P. aeruginosa</i>	3	4,6%	2
<i>Enterobacter</i> spp.	1	1,5%	1
<i>Klebsiella</i> spp.	1	1,5%	1
Інші ентеробактерії	2	3,1%	2
<i>Candida</i> spp.	2	3,1%	2
Всього	65	100%	57

В цілому грампозитивні мікроорганізми (стафілококи, стрептококи та коринебактерії) переважали кількість виділених грамнегативних бактерій та становили 41 штамп (63,1%) та 24 штамми (36,9%) відповідно. Майже всі мікроорганізми виділялися в асоціаціях. Найчастіше видовий склад асоціацій



включав стафілококи з неферментуючими грамнегативними паличкоподібними бактеріями, стафілококи з коринебактеріями та стрептококами, неферментуючі грамнегативні бактерії із коагулазо-позитивними стафілококами та ентеробактеріями. В монокультурах виділяли ацінетобактерії (4), синьогнійні палички (1) та коагулазо-негативні стафілококи (1).

В дослідженні визначено, також, спектр мікроорганізмів, які контамінують лицеві маски з внутрішнього боку та носові канюлі пацієнтів, яким здійснювали неінвазивну респіраторну підтримку. Змиви з виробів медичного призначення здійснювали безпосередньо після використання та проводили бактеріологічне дослідження шляхом висіву вмісту тампону на поживні середовища для виділення різних груп мікроорганізмів. Всього було здійснено 25 змивів з лицевих масок та 20 змивів з носових канюль. Позитивні результати бактеріологічного дослідження отримані в 100% випадків. Результати попередньої диференціації виділених штамів на підставі морфологічних та культуральних ознак наведені в таблиці 3.2.

Аналіз спектру виділених мікроорганізмів дозволяє зазначити підвищення частки мікроорганізмів, які можуть спричинити опортуністичні інфекції, на полімерних виробах, що безпосередньо контактують з дихальними шляхами пацієнта, що може опосередковано свідчити про зміни складу нормальної мікрофлори в процесі надання інтенсивної допомоги, в тому числі профілактичної або лікувальної антибіотикотерапії. Виділення коагулазо-позитивних стафілококів, неферментуючих грамнегативних паличок, кандид, збільшувалось, а кількість посівів, в яких виявляли коринебактерії,  $\alpha$ -гемолітичні стрептококи, коагулазо-негативні стафілококи значно зменшувалась. Коагулазо-позитивні стафілококи висівались в цілому із 32 змивів із загальних 45 (71,1%), ацінетобактерії – із 34 (75,6%), а псевдомонади – із 11 (24,4%) відповідно. Також, зростала кількість позитивних культур на середовищі Сабуро: кандиди були висіяні в 13 змивах, що становило 28,9% від загального обсягу позитивних культур.

**Спектр мікроорганізмів, виділених з виробів медичного призначення  
для неінвазивної респіраторної підтримки пацієнта (загальна кількість  
позитивних змивів – 45)**

Назва мікроорганізмів	Кількість штамів та їх частка в загальній кількості виділених мікроорганізмів (%)	
	Лицева маска (25 змивів)	Носові канюлі (20 змивів)
Коагулазо-негативні стафілококи	10 (13,5%)	10 (9,6%)
Коагулазо-позитивні стафілококи	14 (18,9%)	18 (17,3%)
Альфа-гемолітичні стрептококи	5 (6,7%)	8 (7,7%)
<i>S. pneumoniae</i>	2 (2,7%)	7 (6,7%)
<i>Enterococcus spp.</i>	-	5 (4,8%)
<i>Corynebacterium spp.</i>	15 (20,3%)	11 (10,6%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	15 (20,3%)	19 (18,3%)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (5,4%)	7 (6,7%)
<i>Moraxella spp.</i>	-	3 (2,9%)
<i>Enterobacter spp.</i>	-	3(2,9%)
<i>Klebsiella spp.</i>	4 (5,4%)	5 (4,8%)
<i>Candida spp.</i>	5 (6,7%)	8 (7,7%)
Всього	74 (100%)	104 (100%)

Мікроорганізми висівали в асоціаціях у всіх змивах. Більш різноманітними щодо роду мікроорганізмів були асоціації, висіяні з носових канюль, і як правило, до їх складу входило більше 4 мікроорганізмів, які

належали до різних таксономічних груп. Асоціації складались переважно із стафілококів, стрептококів, коринебактерій та грамнегативних неферментуючих паличок, в декількох змивах виявили стафілококи, ентеробактерії, коринебактерії та нейсерії. В порівнянні з попереднім дослідженням звертало на себе увагу збільшення частки ацінетобактерій, псевдомонад, кандид, ентеробактерій та ентерококів в змивах з полімерних виробів, які контактують з організмом пацієнта, що дозволяє припустити, що арсеналом поповнення госпітальних штамів та джерелом його постійного оновлення є також нормобіота пацієнтів, яка зазнає інтенсивного впливу під час лікування антимікробними препаратами.

Під час надання інвазивної респіраторної підтримки різко зростає ризик виникнення госпітальних пневмоній. Ендотрахеальна трубка сприяє поширенню мікроорганізмів, які знаходяться в верхніх дихальних шляхах, нижче гортані безпосередньо в момент виконання інтубації. Утворення секрету в позаглотковому просторі багатим на органічні сполуки та за умов зниження місцевого імунітету сприяє розмноженню та накопиченню мікроорганізмів над муфтою ендотрахеальної трубки (ЕТТ), а випадкове порушення герметичності зумовлює безпосереднє проникнення мікроорганізмів у трахею з подальшим поширенням у бронхи та легені, чому сприяє відсутність кашльового рефлексу та пригнічення мукоциліарного кліренсу [10, 16, 18, 20, 27, 35].

Полімерний виріб також контамінується мікроорганізмами, які через 24-48 год після адгезії до поверхні здатні утворювати біоплівки (висока здатність до плівкоутворення виявлена у стафілококів, неферментуючих грамнегативних паличок, кандид та деяких ентеробактерій), які стають додатковим джерелом інфікування респіраторної системи пацієнта. Для визначення спектру мікроорганізмів, які колонізують ЕТТ, нами було досліджено 36 зразків, які знаходились в дихальних шляхах пацієнтів без ознак пневмонії не менше чотирьох діб. Забір матеріалу здійснювали з дистальних фрагментів трубок. Нами також було проведено бактеріологічне дослідження

матеріалу з клинка ларингоскопу (25 посівів) та дистальної частини бронхоскопу (23 посіви) після проведення діагностичної або лікувальної бронхоскопії у пацієнтів з підозрою на госпітальну пневмонію. Встановлено, що всі дослідні зразки були позитивними щодо результатів бактеріологічного дослідження. Проведена попередня ідентифікація мікроорганізмів здійснювалась за морфологічними, культуральними властивостями та за результатами базових диференційних тестів для певної таксономічної групи дозволили встановити мікробний спектр збудників, які колонізували поверхні ендотрахеальних трубок, ларингоскопів, бронхоскопів.

Аналіз отриманих результатів засвідчив зростання частки грамнегативних неферментуючих бактерій в спектрі мікроорганізмів, виділених з медичних виробів у важких пацієнтів, які потребували інвазивної респіраторної підтримки. Бактеріологічне дослідження змивів з ендотрахеальної трубки показало, що в переважній більшості випадків виділялись асоціації мікроорганізмів, в яких в 35 випадках із 36 були виявлені грамнегативні неферментуючі бактерії, серед яких провідне місце займали ацінетобактерії.

В загальному мікробному спектрі виділених мікроорганізмів з цього медичного виробу частка *Acinetobacter* spp. становила 25,6 %, *P.aeruginosa* – 16,7 %, коагулазо-позитивних стафілококів – 10,2 %. Ентеробактерії виділялись в асоціації з іншими мікроорганізмами, при чому їх загальна частка серед виділених культур становила 23 %, в тому числі *Klebsiella* spp. – 7,7%, *Enterobacter* spp. – 6,4%, *E. coli* – 5,1%, інші ентеробактерії – 3,8%. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* були висіяні з чотирьох ЕТТ в асоціації з ентеробактеріями та ентерококами (табл. 3.3).

Спектр мікроорганізмів, які висівались з клинка ларингоскопу після проведення процедури, був представлений переважно асоціаціями неферментуючих грамнегативних паличок та стафілококів, рідше в асоціаціях виявляли грамнегативні мікроорганізми (ентеробактерії та синьогнійна паличка) або ентерококи та ацінетобактерії.

**Характеристика спектру мікроорганізмів, виділених з поверхні  
ендотрахеальних трубок, ларингоскопів, бронхоскопів у ВІТ**

Назва мікроорганізмів	Абсолютна кількість мікроорганізмів та їх частка (%) в загальній кількості виділених культур		
	ЕТТ (36 змивів)	Клинок ларингоскопу (25 змивів)	Бронхоскоп (23 змиви)
<i>Acinetobacter</i> spp.	20 (25,6%)	15(25,7%)	9 (23,1%)
<i>P.aeruginosa</i>	13(16,7%)	7(12,1%)	7(17,9%)
<i>S. maltophilia</i>	2(2,6%)	1(1,7%)	1 (2,6%)
<i>E.coli</i>	4(5,1%)	1(1,7%)	1(2,6%)
<i>Enterobacter</i> spp.	5(6,4%)	3(5,2%)	-
<i>Klebsiella</i> spp.	6(7,7%)	2(3,4%)	1(2,6%)
Інші ентеробактерії	3(3,8%)	2(3,4%)	-
Коагулазо-позитивні стафілококи	8(10,2%)	10(17,2%)	7(17,9%)
Коагулазо-негативні стафілококи	2(2,6%)	7(12,1%)	4(10,2%)
<i>Enterococcus</i> spp.	4(5,1%)	2(3,4%)	1(2,6%)
<i>Corynebacterium</i> spp.	7( 9%)	5(8,6%)	4(10,2%)
<i>Candida</i> spp.	4(5,1%)	3(5,2%)	4(10,2%)
Всього	78(100 %)	58 (100%)	39(100%)

В загальній кількості виділених мікроорганізмів переважали неферментуючі грамнегативні палички, сумарна частка яких становила 39,5% від загальної кількості культур. Встановлено, що сумарна частка стафілококів становила 29,3%, в тому числі 17,2 % коагулазо-позитивних стафілококів.

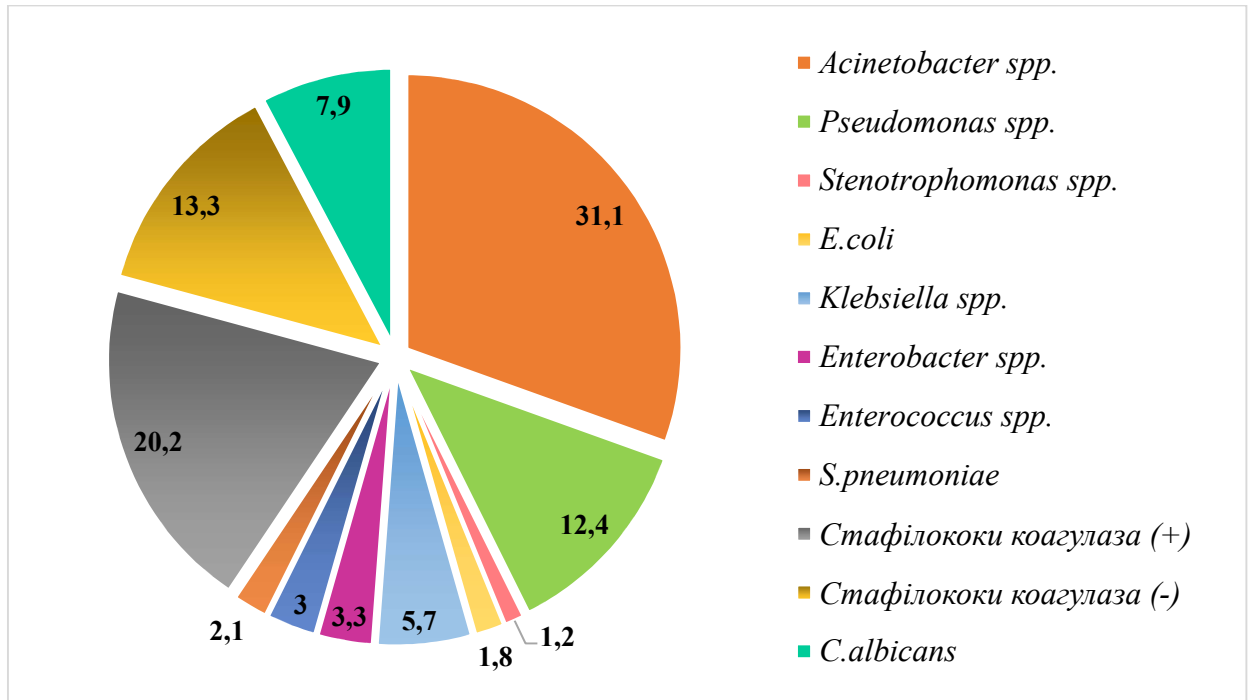
Ентеробактерії виявили – 13,7 % сумарно, в тому числі *Enterobacter* spp. 5,2%, які виділяли найчастіше з цього об'єкту дослідження. Серед мікроорганізмів, які висівались з клинка ларингоскопу, також попередньо ідентифікували ентерококи (3,4 %) та кандиди (5,2 %).

У дослідженні, також було проведено бактеріологічне дослідження змивів з дистальної частини бронхоскопу після проведення діагностичної бронхоскопії пацієнтам відділення інтенсивної терапії при підозрі щодо розвитку пневмонії. В результаті посіву 23 змивів було виділено 39 культур мікроорганізмів. Переважна більшість штамів була попередньо ідентифікована як *Acinetobacter* spp. (23,1%); *P.aeruginosa* та коагулазо-позитивні стафілококи, які висівали з однаковою частотою. Так, їх частка становила 17,9 % від загальної кількості виділених штамів. Інші мікроорганізми були представлені коагулазо-негативними стафілококами, кандидами (по 4 штами), а також були висіяні кишкова паличка, клебсієли, ентерококи та стенотрофомонади в кількості по одному штаму.

Результати дослідження підтверджують дані про значне порушення мікробіоценозу дихальних шляхів важкохворих, які потребують інвазивної респіраторної підтримки, а також високо ймовірну колонізацію стерильних у здорових людей локусів респіраторної системи, що є одним із основних факторів ризику розвитку госпітальних пневмоній. Переважна більшість медичних виробів та обладнання, які безпосередньо контактують з дихальними шляхами пацієнта контамінується мікроорганізмами, серед яких провідне місце займають грамнегативні неферментуючі бактерії та стафілококи, при чому частка грамнегативної мікробіоти зростає у випадку надання інвазивної респіраторної підтримки, що можна пояснити більш серйозним пригніченням імунного захисту важкохворих, а також більш тривалою та агресивною антибіотикотерапією.

Узагальнюючий спектр мікроорганізмів, виділених з медичних виробів та обладнання для респіраторної підтримки пацієнта, що потенційно можуть

викликати опортуністичні інфекції дихальної системи представлено на рис. 3.1.



**Рис. 3.1.** Спектр опортуністичних мікроорганізмів, виділених з апаратури та виробів медичного призначення, які забезпечують респіраторну підтримку хворих (%).

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок, що *Acinetobacter spp.* утримують перше місце в спектрі мікроорганізмів, які колонізують медичне обладнання та вироби, які контактують з дихальною системою хворих під час надання респіраторної підтримки: їх частка згідно отриманих даних досягала 31,1%. Інші представники неферментуючих грамнегативних паличок (*Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas spp.*) становили 12,4% та 1,2% відповідно в спектрі виділених мікроорганізмів. Частка коагулазо-позитивних стафілококів в загальній кількості виділених мікроорганізмів складала 20,2%, а коагулазо-негативні представники цього роду ідентифікувала у 13,3 % серед виділених культур.

Таким чином, коагулазо-позитивні стафілококи посіли другу позицію після ацинетобактерій, а умовно-патогенні стафілококи займали третє місце за частотою виділення. Загальна частка ентеробактерій серед виділених

мікроорганізмів становила 10,8%, а найбільша кількість виділених штамів була попередньо ідентифікована як *Klebsiella* spp. (5,7%). В структурі виділених мікроорганізмів умовно-патогенні гриби роду *Candida* займали 7,9 % від загальної кількості культур.

### **3.2. Біохімічна ідентифікація мікроорганізмів, виділених в процесі дослідження**

Як було зазначено вище, попередня ідентифікація грамнегативних неферментуючих бактерій базувалась на морфологічних, культуральних ознаках та результатах базових біохімічних тестів: тест на оксидазну активність (ОКСІ-тест, Lachema), каталазну активність з перекисом водню та тест на оксидацію/ферментацію глюкози (ОФтест, Lachema). Біохімічними критеріями віднесення цих штамів до неферментуючих бактерій були негативний тест на ферментацію глюкози та позитивний тест на каталазу.

Грамнегативні кокобактерії, які утворювали безбарвні або злегка жовтуваті слизові колонії, мали негативний оксидазний тест, позитивний тест на каталазу, не ферментували глюкозу в анаеробних умовах, але розщеплювали її в присутності кисню, були ідентифіковані як *Acinetobacter* spp. (n=103). Грамнегативні палички, які утворювали характерні пласкі колонії на м'ясо-пептонному агарі, продукували пігмент (колір пігменту відрізнявся у різних штамів від зелено-блакитного до жовто-зеленого), культури мали типовий квітковий запах, а тести на оксидазу, каталазу та оксидацію глюкози були позитивними ідентифікували як *Pseudomonas* spp. (n=41).

Грамнегативні короткі палички, які утворювали жовтуваті колонії на МПА, були каталазо-позитивні, але слабо-позитивні щодо утворення оксидази та не ферментували глюкозу, але розщеплювали її в аеробних умовах були попередньо ідентифіковані як *Stenotrophomonas maltophilia* (n=4). Для остаточної біохімічної ідентифікації неферментуючих грамнегативних паличок використовували НЕФЕРМ-тест 24 (Lachema).



В результаті остаточної біохімічної ідентифікації неферментуючих бактерій встановлено, що найбільша кількість штамів попередньо ідентифікованих як *Acinetobacter* spp. належали до виду *A.baumannii* (всього 79), які утилізували цитрат, були позитивними щодо розщеплення арабінози та целобіози (62 із 79), мали негативний результат щодо ферментації аргініну, орнітину, лізину, манітолу, трегалози, мальтози, сахарози, інозітолу та ескуліну, не синтезували  $\alpha$  та  $\beta$ -галактоїдазу, не утворювали  $\beta$ -глюкозидазу та N-ацетил-  $\beta$ -D-глюкозидазу (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Видовий спектр неферментуючих грамнегативних бактерій, виділених з медичного обладнання та медичних виробів, що використовують для підтримки дихання хворих у відділеннях інтенсивної терапії**

<b>Видова назва мікроорганізму</b>	<b>Абсолютна кількість штамів</b>	<b>% від загальної кількості в даній групі</b>
<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i> complex	79	53,4
<i>Acinetobacter rhaemoliticus</i>	7	4,7
<i>Acinetobacter lwoffii/ junii</i>	12	8,1
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	2	1,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39	26,4
<i>Pseudomonas luteola</i>	5	3,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	2,7
<i>Всього</i>	148	100

Продукція уреазы, ацетаміду, фосфатази, розщеплення ксилози, малонату, галактози виявились варіабельними ознаками. Штами не

розщеплювали лактозу (позитивний результат дали тільки 8 штамів), мальтозу (позитивні 14 штамів), однак переважна більшість виділених штамів ферментували целобіозу та продукували гама-глутамілтрансферазу. Штами, ідентифіковані як *Acinetobacter haemoliticus* (7 штамів), мали дуже низьку біохімічну активність: Серед біохімічних тестів 15 із 24 виявились негативними.

Здатність рости на цитраті Сімонса продемонстрували 6 із 7 штамів, позитивні результати щодо розщеплення ксилози та арабінози були визначені для 5 та 4 штамів відповідно. За результатами тесту утилізація лактози, малонату, галактози, мальтози та целобіози та продукція фосфатази виявились слабо-позитивними або негативними. Також вище зазначені штами мали гемолітичну активність, визначену шляхом продукції вузької зони бета-гемолізу на кров'яному агарі. Найменшу біохімічну активність серед виділених ацинетобактерій мали штами *Acinetobacter lwoffii / junii* (n=12). Переважна більшість біохімічних ознак виявились негативними.

Деякі штами мали слабо-позитивну реакцію щодо продукції уреазу, 7 із 12 штамів не утилізували цитрат, 4 штами продукували фосфатазу. Слід зазначити, що 5 штамів попередньо ідентифікованих як ацинетобактерії на підставі негативного оксидазного тесту, були ідентифіковані як *Pseudomonas luteola* на підставі результатів біохімічних тестів. Виділені штами виявились позитивними щодо розщеплення манітолу, трегалози, ксілози, арабінози, малонату, галактози, мальтози, інозitolу, ескуліну, продукували фосфатазу,  $\beta$ -галактозидазу,  $\beta$ -глюкозидазу та N-ацетил-  $\beta$ -D-глюкозидазу, 3 штами продукували уреазу, всі штами володіли здатністю рости на цитратному середовищі Сімонса. Інші тести (утилізація орнітину, лізину, лактози, целобіози, сахарози, синтез гама-глутамілтрансферази) виявились негативними.

Із попередньо ідентифікованих як *Pseudomonas* spp. (n=41) бактерій 39 ізолятів були визначені як *Pseudomonas aeruginosa* та 2 штами як *Burkholderia cepacia* complex на підставі результатів розгорнутого

біохімічного тестування. Всі штами *P. aeruginosa* дали позитивний результат щодо аргініну, ацетаміду, цитрату Сімонса та гама-глутатіонтрансферази, переважна більшість мали здатність розщеплювати ксилозу, арабінозу, малонат, галактозу, 21 штамп продукував уреазу, а 34 із 39 синтезували фосфатазу. На відміну від псевдомонад штами *Burkholderia cepacia* complex не синтезували уреазу, не розщеплювали аргінін, ксилозу та арабінозу, однак ферментували лактозу, малонат, галактозу, целобіозу та синтезували бета-галактозидазу та не продукували пігмент.

Штами *Stenotrophomonas maltophilia* були виділені в кількості 4 і мали типову біохімічну активність згідно ідентифікаційних критеріїв: синтезували бета-глюкозидазу, гама-глутамілтрансферазу, фосфатазу, утилізували цитрат, ескулін, лізин. Продукція альфа- та бета-галактозидаз, N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозидази була визначена у двох та трьох штамів відповідно, а інші тести дали негативний результат. Три оксидазо-позитивних штами, які за результатами біохімічної ідентифікації давали слабо-позитивний результат на фосфатазу, а за іншими критеріям були негативними, були ідентифіковані як *Moraxella lacunata*.

Для попередньої диференціації ентеробактерій, які як і неферментуючі палички, є грамнегативними мікроорганізмами, нами були визначені культуральні ознаки (утворення на середовищі Ендо блідо-рожевих або малинових колоній), здатність ферментувати глюкозу (позитивний результат ОФтесту) та відсутність оксидази (негативний результат ОКСтесту). Утворення капсули дозволяло диференціювати виділені ентеробактерії як представників роду *Klebsiella* (19 штамів), а некапсульовані ентеробактерії, які утилізували цитрат були віднесені до роду *Enterobacter* (11 штамів). Лактозо-негативні ентеробактерії, виділені в кількості 5 штамів, попередньо були віднесені в групу неколіформних бактерій (зазначені як «Інші ентеробактерії» в табл. 3.1; 3.3). Лактозо-позитивні ентеробактерії, які утворювали малинові колонії на середовищі Ендо, попередньо були ідентифіковані як *E.coli* (n=6).

Після остаточної біохімічної ідентифікації визначений видовий спектр виділених з дослідних об'єктів ентеробактерій (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Види ентеробактерій, виділені з медичного обладнання та виробів  
медичного призначення**

<b>Видова назва</b>	<b>Кількість штамів</b>	<b>% від загальної кількості</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	26,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	12,2
<i>Klebsiella spp.</i>	3	7,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	17,2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	9,8
<i>Escherichia coli</i>	6	14,6
<i>Morganella morganii</i>	3	7,3
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,4
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2,4
<i>Всього</i>	41	100

Клебії були ідентифіковані за ключовими біохімічними ознаками, а саме: здатність синтезувати уреазу, утилізувати цитрат у середовищі Сімонса, ферментувати лізин, негативний тест на сірководень та продукція широкого спектру цукролітичних ферментів. Диференціацію *Klebsiella pneumoniae* та *Klebsiella oxytoca* здійснювали на підставі додаткового тесту на продукцію індолу (позитивний у штамів *K. pneumoniae* та негативний у *K. oxytoca*). Загалом було ідентифіковано *K. pneumoniae* (n=11) та *K. oxytoca* (n=5), три штами не були ідентифіковані в зв'язку з відсутністю деяких видів клебсїєл в

ідентифікаційній таблиці. Серед 11 штамів ентеробактерів було ідентифіковано *E. cloacae* (n=7), які синтезували уреазу, бета-галактозидазу, бета-ксилоксидазу, ферментували аргінін, орнітин, росли у цитраті Сімонса та розщеплювали ряд цукрі (мелібіозу, целобіозу, лактозу, трегалозу, манітол, сахарозу, рафінозу).

Встановлено, що на відміну від *E. cloacae* штами *E. aerogenes*, були уреазо-негативні, утилізували лізин, ескулін, арабіном та інозитол. Всі шість попередньо ідентифікованих штамів *E. coli* демонстрували біохімічну активність, яка відповідала видовим критеріям ідентифікації. Інші ентеробактерії були ідентифіковані як *M. morganii* (n=3), *P. mirabilis*, *P. vulgaris* на підставі позитивних тестів на уреазу, орнітин, а також позитивних тестів на сірководень та трегалозу у протеїв. Тести на розщеплення вуглеводів були негативними, як і тести на аргінін, лізин, бета-галактозидазу, бета-ксилоксидазу.

Для попередньої ідентифікації стафілококів нами оцінювались морфологічні ознаки грампозитивних коків, характер росту на кров'яному агарі (здатність до бета-гемолізу), наявність пігменту, каталазна та коагулазна активність. Всі виділені стафілококи мали типову морфологію, утворювали пігмент (колір пігменту був різний в залежності від штаму: білий, кремений, тьмянний жовтий, золотистий), були каталазопозитивними. На підставі визначення продукції коагулази нами було ідентифіковано 67 штами коагулазо-позитивних (n=67) та коагулазо-негативних стафілококів (n=44).

Всі коагулазо-позитивні стафілококи мали гемолітичну активність, із 44 коагулазо-негативних штамів зони гемолізу на кров'яному агарі утворювали 27 штамів. Для остаточної ідентифікації коагулазо-позитивних стафілококів, які мали гемолітичну активність та продукували пігменти кремово-жовтого та золотистого кольору, нами було визначено лецитиназну активність та здатність ферментувати манітол за характером росту на жовточно-сольовому агарі та сольовому агарі з манітолом. В результаті всі штами були визначені як лецитиназо- та маніт-позитивні, тобто володіли

ключовими біохімічними ознаками виду *Staphylococcus aureus*. Коагулазо-негативні стафілококи ідентифікували за допомогою діагностичної тест-системи СТАФтест 16.

В результаті остаточної ідентифікації на підставі біохімічної активності серед виділених штамів коагулазо-негативних стафілококів переважна більшість була віднесена до виду *S.epidermidis* на підставі позитивних результатів тестів на уреазу, фосфатазу, здатності відновлювати нітрати та розщеплювати мальтозу, сахарозу, галактозу та лактозу (позитивний тест у 25 та 27 штамів відповідно) та негативних результатів щодо утворення бета-галактозидази, розщеплення трегалози та манітолу (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Видова ідентифікація виділених штамів коагулазо-негативних стафілококів**

Видова назва	Кількість штамів	% від загальної кількості
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	31	70,5
<i>Staphylococcus hominis</i> subsp. <i>hominis</i>	5	11,4
<i>Staphylococcus capitis</i>	3	6,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	4,5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	4,5
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	1	2,3
<i>Всього</i>	44	100

Вісімнадцять штамів ферментували галактозу, у 20 штамів із 31 виявлена здатність ферментувати лактозу, а 27 штамів утворювали фосфатазу, здатність до гемолізу визначили у 25 штамів. Ключовими біохімічними ознаками штамів *S.hominis* були позитивні реакції на утворення уреазу, відновлення нітратів, ферментація трегалози, мальтози та сахарози, негативні

результати були визначені щодо синтезу фосфатази, розщеплення манітолу та галактози, слабо-позитивний результат щодо ферментації лактози був отриманий для одного штаму.

Клінічні штами стафілококів були ідентифіковані як *S. capitis* (3 штами) на підставі здатності розщеплювати манітол, манозу, відновлювати нітрати, а також негативних результатів щодо утворення уреазу, фосфатази, неспроможності ферментувати інші вуглеводи, крім наведених вище; штами *S. capitis* не мали також гемолітичної активності. На відміну від інших коагулазо-негативних стафілококів штами *S. haemolyticus* розщеплювали аргінін, а також мали здатність розщеплювати цукри (сахарозу, трегалазу, мальтозу), але не продукували уреазу та фосфатазу, мали гемолітичну активність.

Ідентифікаційні критерії виду *S. saprophyticus* як здатність розщеплювати манітол та продукувати уреазу, неспроможність синтезувати фосфатазу та відновлювати нітрати встановлено, визначили лише в 2 штамі. Серед інших позитивних біохімічних ознак було визначено цукролітичні властивості щодо сахарози, трегалози, мальтози та лактози. Також, ідентифіковано один штам *S. mucilagenosus*, на підставі здатності ферментувати ескулін на відміну від інших стафілококів, а також розщеплювати галактозу, сахарозу, трегалазу, манозу, мальтозу. Тести на фосфатазу та уреазу виявились негативними, що відповідало біохімічним критеріям ідентифікації, гемолітична активність у цього штаму не виявили.

Грам-позитивні коки родини *Streptococcaceae* попередньо диференціювали від інших грам-позитивних коків на підставі морфологічних та культуральних властивостей, негативного тесту на каталазу, відсутності пігментоутворення та здатності утворювати зони альфа-гемолізу на кров'яному агарі. Стрептококи пневмонії визначали за типовою морфологією, утворенням слизових колоній, оточених зоною  $\alpha$ -гемолізу, ентерококи – на підставі типової морфології (видовжені овальні клітини, розташовані короткими ланцюгами). На підставі результатів біохімічної активності та

здатності рости на середовищі з 6,5 % солі нами було остаточно ідентифіковано штами *E. faecalis* (n=7) та *E. faecium* (n=5). Види проявляли ключові диференційні ознаки за продукцією бета-манозидази, ферментації сорбітолу та тагатози. Результати біохімічної ідентифікації підтвердили видову приналежність попередньо ідентифікованих *S. pneumoniae* (n=7).

Коринебактерії ідентифікували на підставі морфологічних особливостей (грампозитивні палички, розташовані під кутом або паралельно), здатності рости на простих поживних середовищах, продукувати уреазу та відсутність здатності розщеплювати цистеїн на середовищі Пізу.

Попередню ідентифікацію дріжджоподібних грибів роду *Candida* (26 штамів) здійснювали на підставі типових морфологічних та культуральних властивостей. Видову диференціацію кандид проводили на підставі кольору утворених колоній на хромоагарі для кандид: 22 штами утворювали зелені колонії і були ідентифіковані як *Candida albicans*, колонії 3 штамів мали рожево-фіолетове забарвлення, що притаманно для виду *Candida krusei*, один штамп кандид був ідентифікований як *Candida glabrata* на підставі блідо-рожевого забарвлення колоній грибів. Усі штами *C. albicans* утворювали ростові трубки на сироватковому агарі.

### **3.3 Характеристика чутливості виділених штамів до антибіотиків**

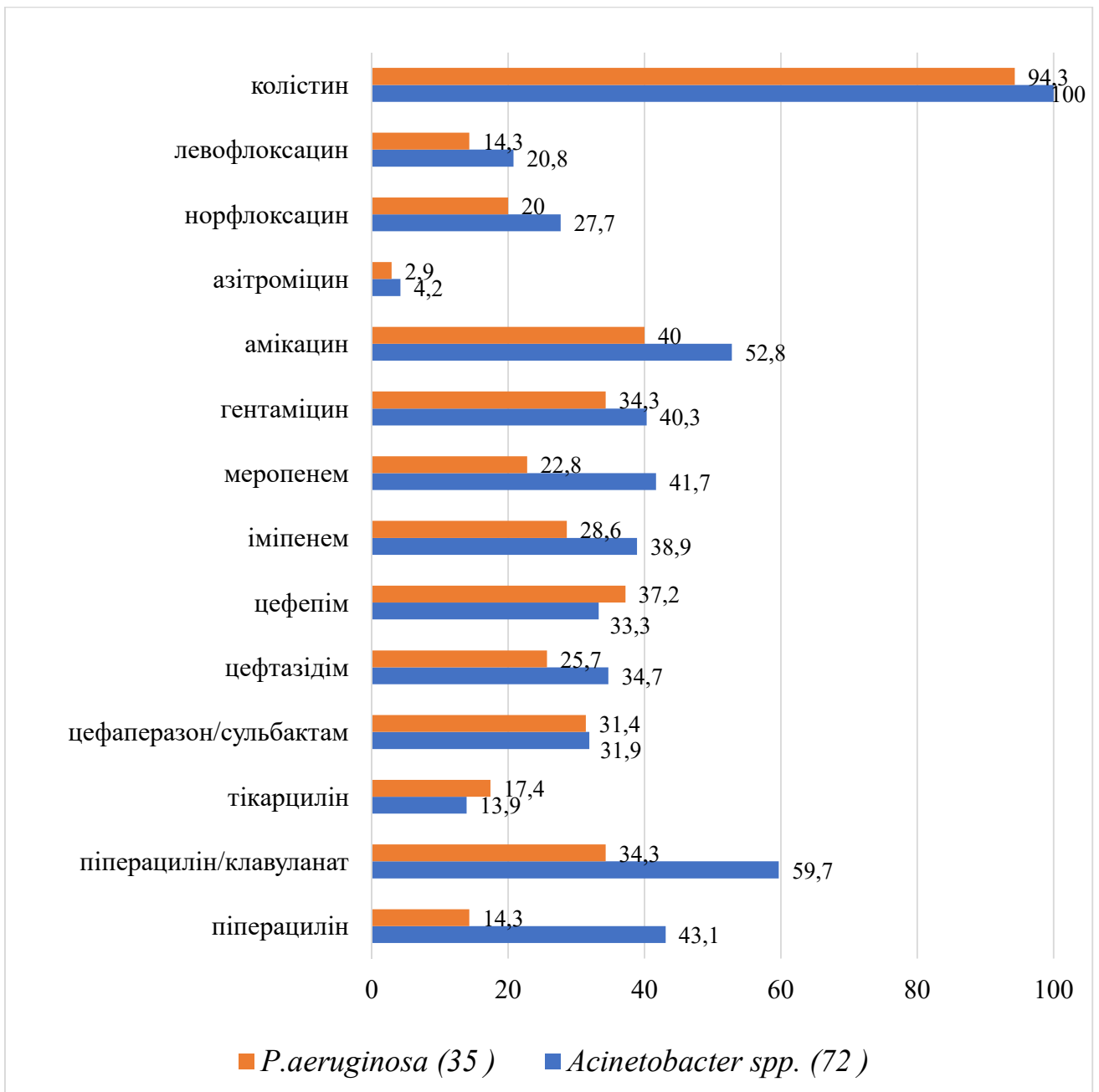
Антибіотики є невід'ємною складовою терапії важкохворих, яким надається медична допомога у відділеннях інтенсивної терапії. Моніторинг чутливості виділених штамів дозволяє спрогнозувати профілактичну або лікувальну ефективність окремих хімотерапевтичних засобів, уникнути або зменшити ймовірність селекції резистентних мікроорганізмів, підвищити ефективність лікування та профілактики мікробних ускладнень у хворих, яким проводять респіраторну підтримку [36, 38, 193]. В нашому дослідженні було проведено визначення антибіотикочутливості найбільш актуальних штамів мікроорганізмів, виділених з медичного обладнання та виробів медичного



призначення, згідно рекомендацій EUCAST щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків диско-дифузійним методом [180].

Згідно спектру виділених в процесі нашого дослідження мікроорганізмів провідне місце належало бактеріям з групи неферментуючих грамнегативних паличок: ацінетобактеріям та псевдомонадам. Відомо, що ці мікроорганізми спроможні викликати резистентні до антимікробної терапії інфекційні ускладнення різної локалізації, в тому числі важкі пневмонії у пацієнтів, яким проводять респіраторну підтримку [36, 44, 58, 59, 67]. Госпітальні пневмонії, викликані синьо-гнійною паличкою та спорідненими мікроорганізмами, посідають перше місце в переліку найбільш важких форм інфекційних ускладнень завдяки природній резистентності збудника до багатьох груп антибіотиків. Визначення антибіотикочутливості даної групи мікроорганізмів має важливе значення для практичної медицини, так як ця група мікроорганізмів також відома своєю високою здатністю формувати стійкість до раніше ефективних антимікробних засобів [32, 55, 56, 101, 174].

Згідно отриманих результатів визначення чутливості *Acinetobacter spp.* та *P. aeruginosa* до групи так званих антипсевдомонадних антибіотиків встановлено, що найбільш ефективним антибіотиком щодо даних мікроорганізмів залишається колістин (поліміксин В), який є антибіотиком резерву для лікування інфекцій, спричинених ними. Чутливість ацінетобактерій до поліпептидного антимікробного засобу становила 100 %, а псевдомонад – 94,3%, що викликає занепокоєння щодо формування резистентності у цього виду бактерій до найбільш ефективного резервного препарату у боротьбі з синьо гнійною інфекцією. Визначення антимікробної ефективності інших антибіотиків щодо штамів цієї групи продемонструвало низькі рівні ефективності: чутливість штамів сягала від 2,9% до 59,7% в цілому (рис. 3.2).



**Рис. 3.2.** Антибіотикочутливість клінічних штамів *Acinetobacter* spp. (n=72) та *P. aeruginosa* (n= 35) (% чутливих штамів)

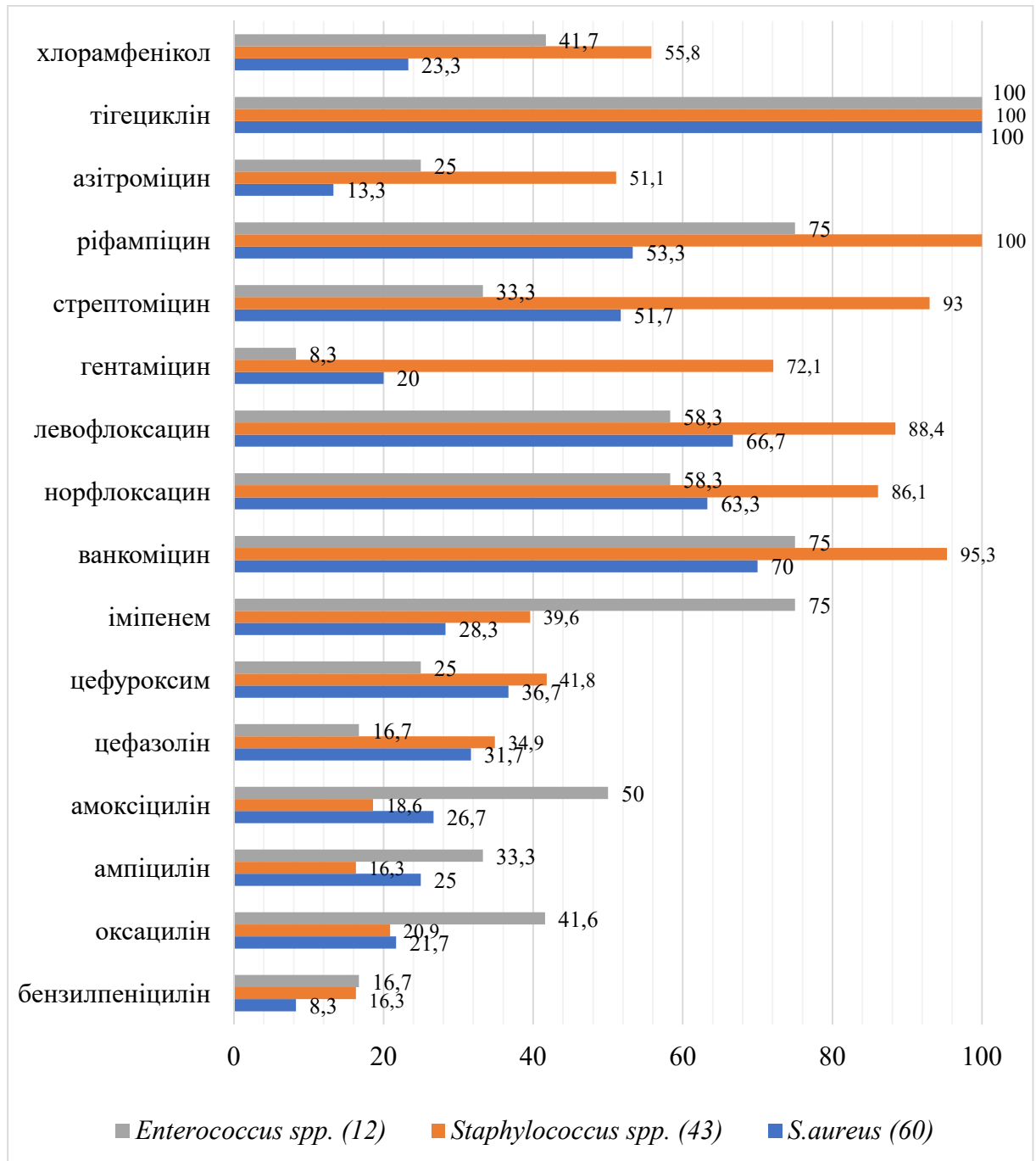
Скринінг чутливості до фторхінолонів проводили згідно чутливості до норфлоксацину, до якого чутливими були *Acinetobacter* spp. (27,7%) та *P. aeruginosa* (20,0 %). Левофлоксацин, який використовують для лікування важких респіраторних інфекцій завдяки його фармакологічним властивостям, виявився ефективним тільки щодо 20,8% штамів ацінетобактерій та 14,3% синьогнійної палички.

Аналіз чутливості даної групи бактерій до бета-лактамних антибіотиків дозволяє стверджувати про деякі відмінності щодо антибіотикочутливості *Acinetobacter* spp. та *P. aeruginosa* за винятком чутливості до цефоперазону/сульбактаму, до якого були чутливими 31,9 % та 31,4 % штамів, відповідно. Встановлено вищу чутливість штамів *P. aeruginosa* до цефепіму (37,2%), піперациліну/клавуланату (34,3%), цефоперазону/сульбактаму (31,4%), ніж до карбапенемів (меропенем – 22,8%, іміпенем – 28,6%), цефтазідіму (25,4%) та незахищених пеніцилінів (тікарцилін – 17,4%, піперацилін – 14,3%). Чутливість ацинетобактерій була вищою до захищеного пеніциліну піперацилін/клавуланату (59,7%) та піперациліну (43,1%), карбапенемів (41,7% та 38,9% чутливих штамів до меропенему та іміпенему відповідно), менш ефективними щодо ацинетобактерій були цефалоспорини (цефепім – 33,3%, цефтазидим – 34,7% та цефоперазон/сульбактам – 31,9%) та карбоксипеніцилін тікарцилін (13,9%).

Встановлено порівняно невисоку чутливість до аміноглікозидів гентаміцину та амікацину виділених штамів ацинетобактерій (40,3 % та 52,8 % відповідно) та синьогнійної палички (34,3 % та 40,0 % відповідно). Макролідний антибіотик азитроміцин, який досить широко використовують для емпіричної профілактики та лікування респіраторних бактеріальних інфекцій, виявився неефективним щодо *Acinetobacter* spp. та *P. aeruginosa*: тільки 4,2% та 2,9% штамів відповідно були чутливими до азаліду [189].

Друге місце за частотою виділення з медичної апаратури та медичних виробів, які використовують в процесі надання респіраторної підтримки важкохворим, посіли грампозитивні коки, як потенційні збудники респіраторних інфекцій у даної категорії хворих. Найбільшим потенціалом патогенності серед зазначених мікроорганізмів володіє вид *S. aureus*, що знаходить відображення в етіологічній структурі бактеріальних опортуністичних інфекцій органів дихання, викликаних грампозитивними коками.

Встановлено абсолютну чутливість штамів золотистого стафілококу до гліцилциклінового антибіотика тігецикліну, 70% штамів були чутливими до ванкоміцину (рис. 3.3).



**Рис.3.3.** Чутливість клінічних штамів стафілококів та ентерококів до антибіотиків (% чутливих штамів).

Визначили посередню чутливість виділених штамів *Staphylococcus spp.* до фторхінолонів норфлоксацину та левофлоксацину (63,3% та 66,7%

відповідно), стрептоміцину (51,7%) та рифампіцину (53,3%). Серед бета-лактамних антибіотиків більш ефективними виявились цефазолін та цефуроксим (31,7% та 36,7% відповідно), іміпенем (28,3%). В штамів *Staphylococcus* spp. виявили низьку чутливість (менше 30%) до незахищених пеніцилінів (амоксцилін – 26,7%, ампіцилін – 25%, оксацилін – 21,7%, бензилпеніцилін – 8,3%). Також встановлено низьку протимікробну активність щодо грампозитивних коків у гентаміцину (20 %), хлорамфеніколу (23,3 %) та азітроміцину (13,3 %) [187].

Коагулазо-негативні стафілококи є постійними представниками нормобіоти людини та здатні викликати опортуністичні інфекції у важкохворих. Дані про їх антибіотикочутливість мають важливе значення у визначенні стратегії лікування стафілококових інфекцій. За результатами нашого дослідження тільки 16,3% виділених штамів стафілококів володіли чутливістю до бензилпеніциліну, який використовують для скринінгу чутливості грампозитивних коків до антибіотиків пеніцилінового ряду, а до амоксциліну та ампіциліну – 18,6% та 16,3% відповідно.

До оксациліну встановили низьку чутливість штамів стафілококів (20,9 %), що викликає занепокоєння, так як резистентність до оксациліну є непрямою ознакою метицилін-резистентних стафілококів. Чутливість до цефалоспоринових антибіотиків та карбапенемів була дещо вищою, ніж у штамів золотистого стафілококу: виявились чутливими до цефазоліну (34,9 %) і до цефуроксиму (41,8 %). Встановили високу активність іміпенему щодо *Staphylococcus* spp. (39,6 %) [189].

Антибіотики азітроміцин та гентаміцин мали ефективність щодо 51,1 % та 72,1 % штамів *Staphylococcus* spp. відповідно. Хлорамфенікол демонстрував активність по відношенню до 55,8 % ізолятів коагулазо-негативних стафілококів. За нашими результатами була встановлена висока чутливість коагулазо-негативних стафілококів до фторхінолонів (86,1% та 88,4% чутливих штамів до норфлуксацину та левофлуксацину відповідно),

ванкоміцину (95,3% штамів), стрептоміцину (93%), ріфампіцину та тігецикліну, до яких всі виділені штами виявились чутливими [192].

Спектр чутливості виділених ентерококів мав свої особливості. Виділені штами мали абсолютну чутливість до тігецикліну, переважна більшість (75 %) були чутливими до ванкоміцину, ріфампіцину та іміпенему. Чутливість до фторхінолонів (норфлораксацину та левофлораксацину) була нижчою ніж у стафілококів (58,3% виділених штамів). Частка чутливих до пеніцилінів штамів була майже в 2 рази вищою, ніж у стафілококів, і складала 50 %, 41,6 % та 33,3 % щодо амоксициліну, оксациліну та ампіциліну відповідно, хоча чутливість до бензилпеніциліну була майже на такому ж рівні, як у коагулазо-негативних стафілококів (16,7%).

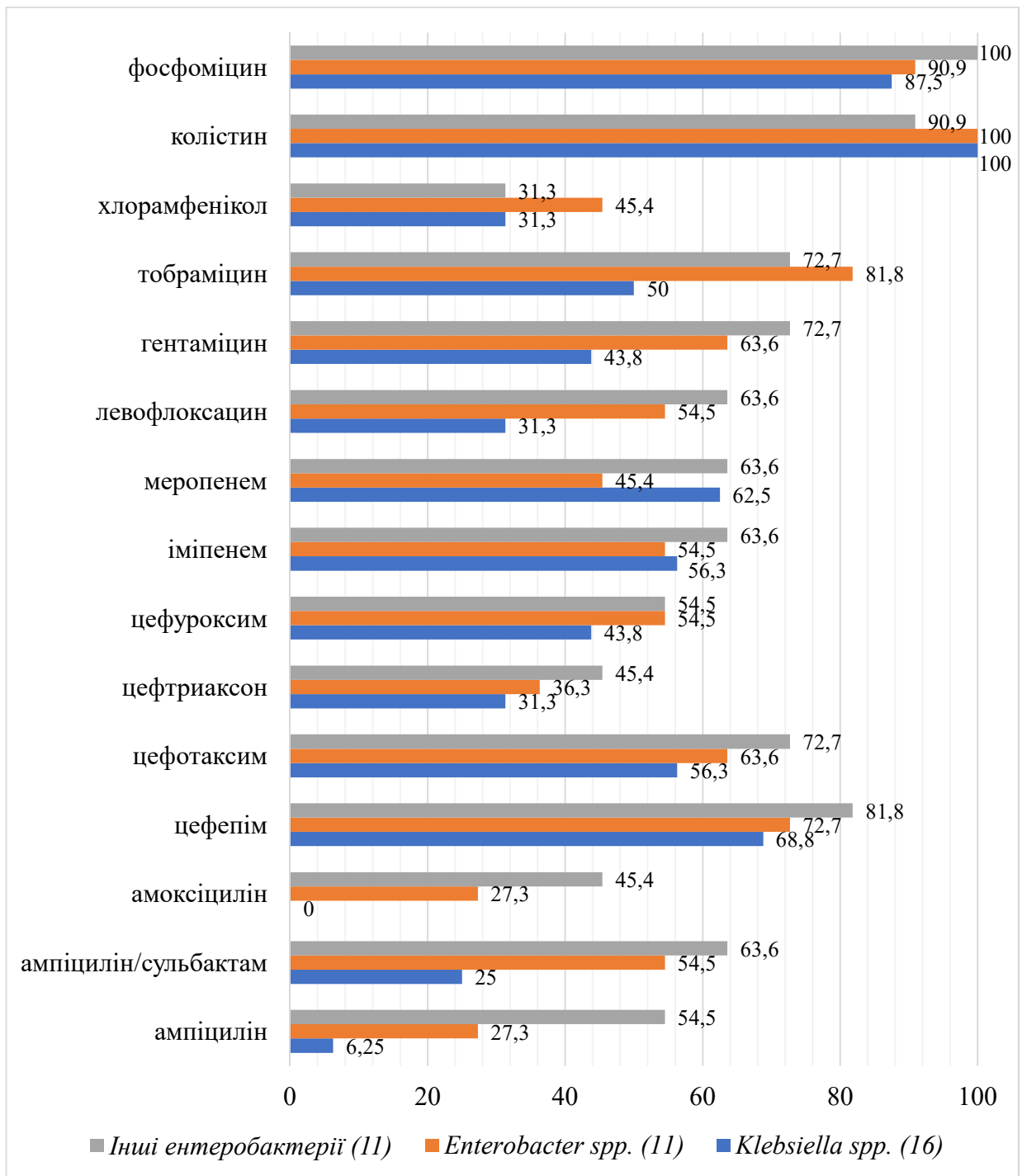
В ентерококів встановлено нижчу чутливість до цефалоспоринів (цефазоліну та цефуроксиму) та аміноглікозидів (гентаміцину та стрептоміцину), ніж у стафілококів, – 16,7%, 25,0 % та 8,0 %, 33,3 % штамів виявляли чутливість до зазначених антибіотиків, відповідно. Менш, ніж половина виділених штамів (41,7 %) були чутливими до хлорамфеніколу, і тільки у четвертій частині ізолятів встановлено чутливість до хлорамфеніколу.

Із семи виділених штамів *S. pneumoniae* чотири штами виявились чутливими до оксациліну, який використовують для скринінгу чутливості пневмококів до бета-лактамічних антибіотиків. Оксацилін-резистентні штами мали чутливість до іміпенему, норфлораксацину, ріфампіцину. Азітроміцин пригнічував ріст тільки двох штамів, а хлорамфенікол – трьох із семи штамів. Абсолютну чутливість виділені пневмококи мали до тігецикліну та ванкоміцину.

Ентеробактерії, за винятком *K. pneumoniae*, займають меншу частку серед збудників госпітальних та опортуністичних інфекцій респіраторної системи, що також має відображення в кількості виділених штамів під час проведеного дослідження. Однак пневмонії, спричинені ентеробактеріями, мають важкий перебіг та нерідко є резистентними до антибіотикотерапії.

Виділені штами ентеробактерій були поділені на 3 групи з огляду на їх етіологічну значущість: *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. та інші ентеробактерії (переважно штами кишкової палички, протеї та ін..).

Встановлено, що всі виділені штами ентеробактерій мали високий рівень чутливості до фосфоміцину (від 100% до 87,5% штамів *K.pneumoniae*) та колістину (90,9-100% чутливих ізолятів; рис. 3.4).



**Рис. 3.4.** Чутливість клінічних штамів ентеробактерій до антибіотиків (у %).

У клінічних штамів *K.pneumoniae* встановлено достатній рівень чутливості до цефепіму (68,8%), меропенему (62,5%), імipенему та цефотаксиму (56,3%). Інші бета-лактамі антибіотики: цефуроксим, цефтріаксон, ампіцилін/сульбактам проявляли протимікробну дію тільки щодо 43,8 %, 31,3 % та 25 % штамів. Аміноглікозидні антибіотики гентаміцин та тобраміцин були ефективні щодо 43,8 % та 50 % штамів. Чутливість до левофлоксацину та хлорамфеніколу встановлено лише 31,3 % штамів *K. pneumoniae*.

На відміну від клебсієл штами *Enterobacter* spp. мали досить високу чутливість до тобраміцину (81,8%) та гентаміцину (63,6%), цефепіму (72,7%), цефотаксиму (63,6%), близько половини штамів були чутливими до ампіцилін/сульбактаму, цефуроксиму, імipенему та левофлоксацину (54,5%), менший рівень чутливості визначався до меропенему, хлорамфеніколу (45,4%), цефтріаксону (36,3%), ампіциліну та амоксициліну (27,3%). Інші штами ентеробактерій мали найвищу в групі чутливість до таких бета-лактамічних антибіотиків як ампіцилін (54,5 %), ампіцилін/сульбактам (63,6 %), амоксицилін (45,4 %), цефепім (81,8 %), цефотаксим (72,7%), карбапенеми та левофлоксацин (63,6%). До аміноглікозидів були чутливими 72,7 % виділених штамів інших ентеробактерій, однак тільки близько третини виділених штамів інших ентеробактерій були чутливими до хлорамфеніколу.

Серед виділених 26 штамів *Candida* spp. 76,9 % штамів були чутливими до флуконазолу, 69,2 % ізолятів мали чутливість до клотримазолу, і тільки 46,1 % штамів були чутливими до антибіотика ністатину, що значно обмежує можливості протигрибкової терапії у випадку виникнення ускладнень у вигляді локального чи системного кандидозу у хворих [188].

Незаперечно спектр чутливості виділених мікроорганізмів віддзеркалює стратегії та принципи антимікробної терапії, яка надається хворим в відділеннях інтенсивної терапії. Занепокоєння викликає збільшення кількості нечутливих штамів до антибіотиків широкого спектру дії (фторхінолони, азитроміцин, карбапенеми, цефалоспорини III-IV поколінь), які



традиційно призначаються для профілактики та лікування інфекційних ускладнень у хворих, яким надається респіраторна підтримка. На жаль, досить важко виділити універсальний ефективний засіб для впливу на різні групи мікроорганізмів, які були виділені в процесі нашого дослідження, однак резервні антибіотики, такі як колістин щодо грамнегативних мікроорганізмів, тігециклін та ванкоміцин проти грампозитивних коків залишаються ефективними щодо переважної більшості штамів.

## РОЗДІЛ 4

### ДОСЛІДЖЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ВИДІЛЕНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ДЕЗІНФІКУЮЧИХ ЗАСОБІВ

Зниження колонізації медичного обладнання штамами мікроорганізмів з організму хворого, зменшення розповсюдження мікробних клінічних ізолятів при наданні медичної допомоги пацієнтам у відділеннях інтенсивної терапії досягається регулярним застосуванням дезінфікуючих засобів при проведенні санації медичних виробів, які безпосередньо контактують із пацієнтом. При застосуванні антисептичних засобів досягається ефективний контроль виникнення госпітальних та опортуністичних інфекцій у пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії [73, 102, 113, 136, 139, 143, 151, 154].

Основними вимогами, які висуваються до цієї категорії препаратів, є висока антимікробна активність, широкий спектр дії, швидка інактивація можливих контамінантів обладнання та виробів, відсутність токсичної дії при багаторазовому використанні. Слід зазначити, що досить важливою, на нашу думку, властивістю цієї категорії засобів є наявність м'якої здатності, яка дозволить видалити з поверхні, що обробляється, залишки органічного забруднення, які є джерелом живлення для більшості опортуністичних мікроорганізмів, і присутність яких зменшує ефективність дезінфекції або санації [194 – 196].

Враховуючи вищезазначене, було проведено дослідження чутливості виділених з медичного обладнання та виробів медичного штампів мікроорганізмів до поверхнево-активних дезінфектантів (декаметоксину, хлоргексидин біглюконату, полігексаметиленгуанідин фосфату), які відомі своєю низькою токсичністю, високими м'якими властивостями та широким спектром антимікробної дії. А також, в даному розділі наведено результати дослідження антимікробних властивостей дезінфектантів з окислювальним механізмом дії (розчин перекису водню, септомакс, аноліт), які

характеризуються швидким знезаражуючим ефектом, відносно низькою токсичністю в порівнянні з іншими дезінфектантами та широким спектром антимікробної дії [176, 182]. Вивчено дію дезінфектантів щодо клінічних штамів мікроорганізмів, які колонізували медичне обладнання та вироби медичного призначення (катетери, інгаляційні маски, носові канюлі) методом розведень розчинів поверхнево-активних сполук та перекису водню в рідкому поживному середовищі щодо цієї групи мікроорганізмів [178, 179, 181, 188, 194 – 197].

Як відомо, найбільшу небезпеку у виникненні госпітальних інфекцій та найбільший потенціал у поширенні в госпітальному середовищі мають мікроорганізми, які відносять до грамнегативних неферментуючих бактерій. Природна стійкість до антибіотиків, швидка селекція з утворенням резистентних популяцій до антибіотиків вибору та деяких антисептиків, високі адгезивні властивості та здатність до плівкоутворення на поверхнях робить цю групу бактерій глобальною загрозою для медичних закладів та незаперечними лідерами у виникненні важких, резистентних до терапії та нерідко фатальних мікробних ускладнень [17, 59, 65, 75, 76, 90].

Згідно отриманих результатів вивчення антимікробної активності препаратів встановлено, що в цілому неферментуючі мікроорганізми пригнічували своє розмноження в розчинах декаметоксину, які мали концентрацію від  $0,002 \pm 0,00017\%$  до  $0,005 \pm 0,00033\%$  та гинули при концентрації від  $0,003 \pm 0,0003\%$  до  $0,01 \pm 0,0012\%$  [188, 194 – 198]. Розчини хлоргексидину біглюконату пригнічували розмноження бактерій в концентрації від  $0,002 \pm 0,00028\%$  до  $0,01 \pm 0,00079\%$  та викликали загибель мікроорганізмів в концентраціях  $0,004 - 0,02\%$ . Ефективність полігексаметиленгуанідину фосфату незначно перевищувала ефективність декаметоксину та хлоргексидину. Так, інгібуючий вплив на розмноження штамів встановлено у розчинів з концентраціями  $0,001-0,005\%$ , а бактерицидний ефект спостерігали в присутності концентрації засобу  $0,003-0,011\%$ . Найбільш вразливими до дії поверхнево-активних антимікробних

сполук виявились штами *S. maltophilia* та *Acinetobacter* spp., які гинули при мінімальних концентраціях розчинів 0,003-0,008 % (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Мікробіологічна характеристика ефективності розчинів дезінфектантів щодо неферментуючих грамнегативних бактерій**

Дезінфікуючий засіб/активна речовина	Родова/видова назва мікроорганізмів (кількість штамів)			
	<i>Acinetobacter</i> spp. (23)	<i>P. aeruginosa</i> (20)	<i>B.cepacia</i> (4)	<i>S.maltophilia</i> (5)
	МІК дезінфікуючого розчину, % (M±mcp)			
Декаметоксин	0,002± 0,00017	0,005± 0,00033	0,002± 0,00042	0,002± 0,0004
Хлоргексидину біглюконат	0,004± 0,00041***	0,01± 0,00079***	0,005± 0,0012***	0,002± 0,00028
Полігекса-метилен-гуанідин фосфат	0,002± 0,00017†	0,004± 0,0003*	0,005± 0,0008**	0,001± 0,0002*
Перекис водню	0,026± 0,0019***	0,03±0,001***	0,03± 0,004***	0,012±0***
Септомакс	0,11±0,009***	0,13±0,01***	0,13±0***	0,11±0,02***
	МЦК дезінфікуючого розчину, % (M±mcp)			
Декаметоксин	0,004± 0,00035	0,01± 0,0012	0,005± 0,0007	0,003± 0,0003
Хлоргексидину біглюконат	0,008± 0,0008***	0,02± 0,0014***	0,019± 0,0034***	0,004± 0,0006†
Полігекса-метилен-гуанідин фосфат	0,003± 0,00024*	0,009± 0,0008*	0,011± 0,0018*	0,004± 0,0006†
Перекис водню	0,03± 0,0021***	0,03± 0,007***	0,04± 0,002***	0,02±0,003***
Септомакс	0,15± 0,01***	0,21± 0,01***	0,18± 0,03***	0,16±0,03***

Примітка. †– p>0,05; \*– p<0,05; \*\*–p<0,01; \*\*\*– p<0,001 в порівнянні з декаметоксином.

Встановлено достовірно меншу чутливість мікроорганізмів виду *B. ceracia* до розчинів хлоргексидину ( $p < 0,0001$ ) та поліметиленгуанідин фосфату ( $p < 0,05$ ), ніж до розчину декаметоксину, мінімальні бактерицидні концентрації яких становили  $0,019 \pm 0,0034\%$ ,  $0,011 \pm 0,0018\%$  та  $0,005 \pm 0,0007\%$  відповідно. Клінічні штами *P. aeruginosa* були визначені, як найменш чутливі до дії детергентів в даній дослідній групі. Мінімальні бактерицидні концентрації дезінфектантів групи ПАР для штамів *P. aeruginosa* становили  $0,009 \pm 0,0008\%$ ,  $0,01 \pm 0,0012\%$  та  $0,02 \pm 0,0014\%$  для розчинів поліметиленгуанідину, декаметоксину та хлоргексидину відповідно.

Розчин перекису водню мав бактерицидну дію щодо штамів *B. ceracia* в мінімальній концентрації  $0,04 \pm 0,002\%$ , *P. aeruginosa* –  $0,01 \pm 0,0007\%$  та *S. maltophilia* –  $0,02 \pm 0,003\%$ . Штами *Acinetobacter* spp. гинули при мінімальній концентрації перекису водню  $0,03 \pm 0,0021\%$  в поживному середовищі. Найменшу чутливість неферментуючі грамнегативні бактерії мали до дії септомаксу. Мінімальні концентрації септомаксу, які пригнічували їх ріст, знаходились в межах від  $0,11\%$  до  $0,13\%$ , а бактерицидна дія спостерігалась при мінімальних концентраціях засобу в поживному середовищі від  $0,15 \pm 0,01\%$  до  $0,21 \pm 0,01\%$ .

Відомо, що грамнегативні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*, посідають вагоме місце у виникненні госпітальних та опортуністичних інфекцій у пацієнтів, що тривалий час перебувають у відділеннях інтенсивної терапії. Здатність ентеробактерій до міжвидової кон'югаційної передачі генів резистентності до антимікробних препаратів зумовлює поширення антибіотикорезистентності та стійкості спричинених ними опортуністичних інфекцій до антимікробної терапії. Зменшення контамінації медичних виробів даними мікроорганізмами шляхом дезінфекційної обробки або санації дозволить знизити ризик виникнення подібних ускладнень у хворих, що перебувають в палатах інтенсивної терапії. За отриманими результатами визначення антимікробної дії дезінфектантів щодо найбільш значущих у виникненні мікробних ускладнень ентеробактерій, які були виділені з

медичного обладнання, встановлено, що декаметоксин та хлоргексидин біглюконат пригнічували ріст та викликали їх загибель при мінімальних концентраціях розчинів від 0,0007% щодо штамів *E. coli* до 0,002% для *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. (пригнічення росту) та від 0,002% до 0,004% відповідно (бактерицидна дія; табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Характеристика мікробіологічної активності розчинів дезінфектантів щодо ентеробактерій**

Дезінфікуючий засіб/активна речовина	Родова/видова назва мікроорганізмів (кількість штамів)			
	<i>E. coli</i> (12)	<i>Enterobacter</i> spp. (15)	<i>Klebsiella</i> spp. (17)	<i>Proteus</i> spp.(11)
	МІК дезінфікуючого розчину, % (M±mcp)			
Декаметоксин	0,0007± 0,0001	0,002± 0,0002	0,002± 0,0002	0,001± 0,0001
Хлоргексидину біглюконат	0,0007± 0,00005†	0,002± 0,0002†	0,002± 0,0001†	0,001± 0,0002†
Полігексаметиленгуанідин фосфат	0,0006± 0,00006†	0,001± 0,0001***	0,001± 0,0009†	0,002± 0,0004*
Перекис водню	0,007± 0,0006***	0,006± 0,0005***	0,006± 0,0005***	0,005± 0,0005***
Септомакс	0,05±0,004***	0,05±0,003***	0,07±0,007***	0,05±0,004***
	МЦК дезінфікуючого розчину, % (M±mcp)			
Декаметоксин	0,002±0,0002	0,004±0,0004	0,004±0,0003	0,002±0,0002
Хлоргексидину біглюконат	0,002±0,0002†	0,004± 0,0004†	0,004± 0,0004†	0,003± 0,0009†
Полігексаметиленгуанідин фосфат	0,001± 0,0001***	0,004± 0,0003†	0,004± 0,0002†	0,005± 0,0008**
Перекис водню	0,008± 0,0009***	0,008± 0,0008***	0,008± 0,0007***	0,008± 0,0008***
Септомакс	0,08±0,009***	0,08±0,009***	0,1±0,02***	0,07±0,01***

Примітка. † – p>0,05; \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 в порівнянні з декаметоксином.

Розчини полігексаметиленгуанідину діяли більш ефективно. Так, мінімальні інгібуючі концентрації дезінфектанта становили від  $0,0006 \pm 0,00006$  % для штамів кишкової палички до  $0,002 \pm 0,0004$  % для штамів *Proteus* spp. Загибель ентеробактерій відбувалась при мінімальних концентраціях похідного гуанідину від  $0,001 \pm 0,0001$  % до  $0,005 \pm 0,0008$  %. Найбільш чутливими за результатами нашого дослідження виявились клінічні штами *E. coli*, в той час як для пригнічення ентеробактерій родів *Enterobacter*, *Klebsiella* та *Proteus* знадобились концентрації дезінфектантів в 1,5-5 разів вищі в залежності від роду.

Розчини перекису водню мали достатньо високу ефективність щодо ентеробактерій: пригнічення їх росту відбувалось при мінімальних концентраціях перекису водню 0,005-0,007 %, а знищення – при концентрації 0,008% і вище. За отриманими результатами концентрація перекису водню, яка пригнічувала ріст ізолятів *E. coli* (0,007 % розчин) була вищою в порівнянні з відповідними концентраціями для інших ентеробактерій, в той час як бактерицидну дію спостерігали при мінімальній концентрації розчину 0,008 % незалежно від видової або родової приналежності штаму.

Мінімальна бактеріостатична концентрація септомаксу для більшості ентеробактерій становила 0,05 % за винятком клебсієл, розмноження яких пригнічувалось при мінімальній концентрації засобу  $0,07 \pm 0,007$  %. Бактерицидна дія розчинів септомаксу на штами *E. coli* та *Enterobacter* spp. визначалась при концентрації  $0,08 \pm 0,009$ %, а клебсієли знищувались при мінімальній концентрації розчину  $0,1 \pm 0,02$  %. Отже, за результатами дослідження методом розведень септомакс демонстрував найнижчу біологічну активність серед досліджених засобів.

Грампозитивні коки залишаються одним із основних чинників опортуністичних інфекцій позагоспітального та госпітального походження. Особливу небезпеку становлять метицилін-резистентні *S. aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентні *Enterococcus* spp. (VRE), а *S. pneumoniae* залишається одним із основних збудників ранніх госпітальних пневмоній та

опортуністичних інфекцій верхніх дихальних шляхів у пацієнтів, які нетривалий час перебували на штучній вентиляції легень. В переважній більшості грампозитивні коки характеризуються більш широким спектром чутливості до антибіотиків, проте стійкість стафілококів до висушування та збереження їх інфекційних властивостей в зовнішньому середовищі протягом 2-3 місяців робить їх високо ймовірними кандидатами у групу госпітально значущих збудників мікробних ускладнень. Виходячи з цього, нам було цікаво дослідити біологічну активність дезінфікуючих засобів щодо цієї групи мікроорганізмів, виділених в процесі дослідження.

Найвищу активність щодо грампозитивних коків згідно отриманих результатів було виявлено у розчинів декаметоксину. Пригнічення розмноження мікроорганізмів відбувалось при мінімальних концентраціях розчинів в межах від 0,0001% до 0,0002%, а бактерицидна дія виявлялась в розчинах з концентрацією не менше ніж 0,0003% (для ентерококів та коагулазо-негативних стафілококів) та 0,0005% (для золотистих стафілококів). Мінімальні бактериостатичні концентрації хлоргексидину та похідного гуанідину були визначені в межах 0,0002-0,001% та 0,0003-0,0008% відповідно. Бактерицидний вплив на грампозитивні коки спостерігали в хлоргексидину з мінімальною концентрацією 0,0006-0,002% та відповідно у 0,001-0,003% розчинів полігексаметиленгуанідину фосфату (табл. 4.3).

Найменшу чутливість до дії перекису водню в даній групі мікроорганізмів продемонстрували штами *S. aureus*, розмноження яких стримувалось при мінімальній концентрації перекису водню  $0,009 \pm 0,0007$  % в поживному середовищі, а загибель відбувалась в присутності  $0,01 \pm 0,001$  % перекису водню. Коагулазо-негативні стафілококи, ентерококи та пневмококи гинули при концентрації перекису в поживному середовищі не менш, ніж 0,008 %. Клінічні ізоляти *S. aureus* виявились більш стійкими до дії поверхнево-активних речовин та перекису водню, ніж коагулазо-негативні стафілококи, стрептококи та ентерококи. Ентерококи мали більшу стійкість до



дії дезінфектантів, які використовували в дослідженні, ніж коагулазо-негативні стафілококи та *S. pneumoniae*.

Таблиця 4.3.

**Характеристика мікробіологічної активності протимікробних засобів  
щодо грампозитивних коків**

Дезінфікуючи й засіб/активна речовина	Родова/видова назва мікроорганізмів (кількість штамів)			
	<i>S. aureus</i> (19)	<i>Staphylococcus</i> <i>spp.</i> (27)	<i>S.pneumoniae</i> (8)	<i>Enterococcus</i> <i>spp.</i> (9)
МІК дезінфікуючого розчину, % (M±mcp)				
Декаметоксин	0,0002± 0,00002	0,0002± 0,00002	0,0002± 0,00002	0,0001± 0,00001
Хлоргексиди- ну біглюконат	0,0007± 0,00004***	0,0004± 0,00003***	0,0002± 0,00003†	0,001± 0,0001***
Полігекса- метилен- гуанідин фосфат	0,0008± 0,00007***	0,0003± 0,00002***	0,0004± 0,00003***	0,0007± 0,00006***
Перекис водню	0,009± 0,0007***	0,005± 0,0003***	0,004± 0,0005***	0,005± 0,0004***
Септомакс	0,07±0,008***	0,02±0,002***	0,03±0,002***	0,03±0,006***
МІЦ дезінфікуючого розчину, % (M±mcp)				
Декаметоксин	0,0005± 0,00004	0,0003± 0,00002	0,0004± 0,00003	0,0003± 0,00004
Хлоргексиди- ну біглюконат	0,001± 0,00009***	0,0008± 0,00005***	0,0006± 0,00007**	0,002± 0,0002***
Полігекса- метилен- гуанідин фосфат	0,003± 0,001***	0,0006± 0,00004***	0,001± 0,0001***	0,001± 0,00001***
Перекис водню	0,01±0,001***	0,008± 0,0006***	0,008± 0,001***	0,008± 0,001***
Септомакс	0,09±0,009***	0,03±0,004***	0,05±0,005***	0,05±0,01***

Примітка. †– p>0,05; \*– p<0,05; \*\*–p<0,01; \*\*\*– p<0,001 в порівнянні з декаметоксином.

Встановлено, що хлорвмісний засіб септомакс пригнічував розмноження *S. aureus* та коагулазо-негативних стафілококів у концентраціях  $0,07 \pm 0,008$  % та  $0,02 \pm 0,002$  % відповідно, і чинив бактерицидну дію при мінімальній концентрації  $0,09 \pm 0,009$  % та  $0,03 \pm 0,004$  %. Пневмококи та ентерококи припиняли розмноження при мінімальній концентрації септомаксу в розчині 0,03 %, а при мінімальній концентрації 0,05 % септомаксу спостерігали бактерицидний ефект. Таким чином, септомакс мав найнижчу біологічну активність серед досліджених препаратів щодо грампозитивних коків.

Аноліт як дезінфікуючий засіб, містить невисоку концентрацію хлорвмісних окисних сполук та перекисних іонів, що випускається у формі розчину готового для використання, тому його біологічну активність визначали в об'ємних частках засобу в одиниці поживного середовища (1 мл). В дослідженні встановлено, що аноліт має бактерицидну дію щодо виділених штамів мікроорганізмів (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Характеристика протимікробної активності аноліту щодо клінічних штамів мікроорганізмів**

Назва мікроорганізму	Кількість штамів	Мінімальна кількість аноліту (в об'ємних частках), яка забезпечує бактерицидний ефект
<i>Acinetobacter spp.</i>	23	$0,79 \pm 0,006$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	$0,83 \pm 0,019^*$
<i>Escherichia coli</i>	12	$0,52 \pm 0,011$
<i>Enterobacter spp.</i>	15	$0,53 \pm 0,012$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	$0,82 \pm 0,003$
<i>Proteus spp.</i>	11	$0,54 \pm 0,015$
<i>Staphylococcus spp.</i>	46	$0,47 \pm 0,014$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	$0,48 \pm 0,012$
<i>Enterococcus spp.</i>	8	$0,51 \pm 0,012$

Примітка: \* - бактеріостатичний ефект

В результаті проведеного дослідження встановлено, що при розведенні аноліту в 2 рази (об'ємна частка засобу в поживному середовищі близько 0,5 або 50% ) він чинить бактерицидну дію на більшість грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, виділених з медичного обладнання за винятком неферментуючих бактерій. Встановлено, що для знищення ацинетобактерій вміст аноліту в поживному середовищі повинен становити не менше 80 % (об'ємна частка 0,8). Загибель більшості штамів клебсієл реєстрували при вмісті 83 % (0,83) аноліту в середовищі, із 20 виділених штамів псевдомонад переважна більшість пригнічувала розмноження в середовищі з найвищою концентрацією аноліту (0,83-0,90 об'ємних частки). Отже, слід зазначити, що штами *P. aeruginosa* проявляють стійкість до даного дезінфікуючого засобу, в той час як для знищення інших мікроорганізмів аноліту демонстрував достатню ефективність.

Метод серійних розведень дозволив визначити ефективні концентрації для знищення або пригнічення певних груп мікроорганізмів, проте для визначення їх ефективності в якості дезінфікуючих засобів використовують методи, які дозволяють оцінити їх знезаражуючу дію за певний період часу.

Для визначення ефективних експозицій для реалізації знезаражуючої дії дезінфекційних засобів нами було використано суспензійний тест.

Враховуючи частоту виділення певних видів мікроорганізмів, їх чутливість до дії дезінфікуючих засобів за результатами методу серійних розведень та чутливість до антибіотиків, для суспензійного тесту нами були відібрані наступні мікроорганізми:

- 1) з групи неферментуючих бактерій – по 5 штамів *A. baumannii* та *P. aeruginosa*;
- 2) з групи ентеробактерій – по 3 штами *E. coli*, *K. pneumoniae* та *P. vulgaris*;
- 3) з групи грампозитивних коків – по 3 штами *S. aureus*, *S. epidermidis* та *E. faecalis*.

Для дослідження були відібрані штами, які мали резистентність до дії не менш ніж трьох різних за механізмом дії груп антибіотиків, отже вони мають високу вірогідність визначення як госпітальних ізолятів з високою потенційною здатністю зумовити резистентне до терапії мікробне ускладнення. Так, для пошуку ефективних методів знезараження медичного обладнання та санації виробів медичного призначення, які контактують з організмом пацієнта, доступність даних засобів на вітчизняному ринку, рекомендації, надані виробниками, нами були застосовані дезінфікуючі розчини у різних концентраціях.

Розчин декаметоксину використовували в концентраціях 0,1%, 0,05% та 0,02% (препарат декасан), хлоргексидин біглюконату – в концентрації 0,01% та 0,05%, розчин полігексаметиленгуанідин фосфату та септомаксу – в концентрації 0,1% та 0,2%, відповідно. Засіб аноліт та перекис водню у вигляді 3% розчину застосовували у досліді без додаткового розведення. Також, було враховано, що бажана тривалість санації медичних виробів, які контактують з організмом пацієнта, не повинна перевищувати 1-3 хв, в той час як для дезінфекції рекомендують більш тривалі експозиції (10-30 хв).

В процесі проведення дослідження у штамі певного виду визначали незначні відмінності чутливості до знезаражуючої дії певного дезінфектанту, тому для узагальнюючого висновку в таблиці наводиться максимальна тривалість контакту мікроорганізмів з антимікробним засобом, яка необхідна для їх повного знищення. Отримані результати дозволяють визначитись з вибором концентрації дезінфікуючого засобу в залежності від мети та бажаного результату антимікробної обробки. Як демонструють отримані результати, найвищу знезаражуючу активність мав розчин декаметоксину в концентрації 0,1%, який знищував переважну кількість штамів мікроорганізмів після 1-3 хв контакту, за винятком штамів *P.aeruginosa*, для повного знищення яких знадобилось 5 хв. Зменшення концентрації декаметоксину в 2 рази (0,05%) в розчинах зумовлювало незначне подовження часу контакту з культурами для їх знищення (табл. 4.5).

**Знезаражуюча активність розчинів детергентів в кількісному  
суспензійному тесті**

Назва мікроорганізмів (кількість штамів)	Вихідна концентрація бактерій в розчині в КУО/мл ( $M \pm m_{cp}$ )	Дезінфікуючі розчини					
		0,1% ДКМ*	0,05% ДКМ*	0,02% ДКМ*	0,1% ПГМГ **	0,05% ХГ***	0,01% ХГ***
		Експозиція, необхідна для повного знезараження (хв.)					
<i>A.baumannii</i> (5)	$4,36 \pm 0,3 \times 10^8$	3	5	20	30	15	45
<i>P.aeruginosa</i> (5)	$4,14 \pm 0,4 \times 10^8$	5	10	30	45	30	60
<i>E. coli</i> (3)	$4,3 \pm 0,4 \times 10^8$	3	5	15	30	10	30
<i>K. pneumoniae</i> (3)	$4,77 \pm 0,2 \times 10^8$	3	5	25	40	15	40
<i>P. vulgaris</i> (3)	$4,47 \pm 0,2 \times 10^8$	3	5	25	40	15	45
<i>S. aureus</i> (3)	$4,73 \pm 0,2 \times 10^8$	30 с	1	1	1	1	3
<i>S. epidermidis</i> (3)	$4,5 \pm 0,4 \times 10^8$	30 с	1	1	1	1	3
<i>E. faecalis</i> (3)	$4,37 \pm 0,6 \times 10^8$	1	3	3	3	3	5

Примітка. \*ДКМ – декаметоксин; \*\*ПГМГ – полігексаметиленгуанідин фосфат; \*\*\*ХГ – хлоргексидину біглюконат.

Встановлено, що більшість грамнегативних мікроорганізмів гине після 5-хвилинної експозиції, а штами синьогнійної палички – через 10 хв. Загибель грампозитивних коків відбувалась протягом 1-3 хв в 0,05 % розчині декаметоксину. Застосування 0,02 % розчину (концентрація декаметоксину в препараті декасан) потребувало більш тривалого контакту для знищення планктонних форм мікроорганізмів: ентеробактерії гине за 15 - 25 хв, неферментуючі бактерії, відповідно, за 20 - 30 хв, а грампозитивні коки – за 1 - 3 хв. Слід зазначити, що 0,02 % розчин декаметоксину мав переваги у знезаражуючій активності у порівнянні з 0,1 % розчином полігексаметиленгуанідину фосфату та 0,01 % розчином хлоргексидину біглюконату. Для повного знищення ацинетобактерій та псевдомонад тривалість контакту 0,01% розчину хлоргексидину та 0,1% розчину

полігексаметиленгуанідину становила 45, 60 хв та 30, 45 хв, відповідно, що було на 15 -30 хв довше, ніж при застосуванні 0,02 % декаметоксину.

Загибель ентеробактерій в дослідних розчинах полімеру гуанідину та хлоргексидину (0,01 %) наступала протягом 30-40 хв, а найбільш чутливими до дії дезінфікуючих засобів виявились штами *S. aureus*, *S. epidermidis* та *E. faecalis*, які гинули в розчинах за 1, 3 та 5 хв, відповідно. Бактерицидну дію 0,05 % розчину хлоргексидину біглюконату за результатами суспензійного тесту спостерігали при різних експозиціях в залежності від таксономічного положення мікроорганізмів. Найбільш тривалі експозиції (30 хв) були необхідні для інактивації штамів *P. aeruginosa*, в два рази менший час був необхідний для загибелі штамів *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, кишкова паличка гинула в розчині дезінфектанту за 10 хв, а стафілококи та ентерокок – за 1-3 хв.

Узагальнюючи результати знезаражуючої дії розчинів поверхнево-активних дезінфектантів, можна стверджувати, що найшвидша загибель мікроорганізмів відбувалась в 0,1% розчині декаметоксину, а найбільше часу було необхідно для знищення мікроорганізмів при застосуванні 0,1% розчину полігексаметиленгуанідин фосфату. В першу чергу при контакті з дослідженими дезінфікуючими засобами гинули грампозитивні коки (стафілококи, ентерококи), а найбільшу стійкість до знищення визначили у грамнегативних неферментуючих бактерій (ацинетобактерій та псевдомонад).

Для порівняльної знезаражуючої дії окисників та поверхнево-активних дезінфектантів на планктонні форми мікроорганізмів нами були визначені максимальні експозиції, необхідні для повного знищення виділених мікроорганізмів. Як демонструють отримані результати знезаражуюча дія дезінфікуючих засобів, які містять сполуки активного хлору (септомакс, аноліт), поступалась в своїй біологічній активності 3% розчину перекису водню. Знищення грампозитивних коків в розчині перекису водню реєстрували через 1-3 хв, в той час як при застосуванні 0,2% розчину септомаксу – через 3 хв та через 5-10 хв в аноліті (табл. 4.6).

**Знезаражуюча активність розчинів окисників в кількісному суспензійному тесті**

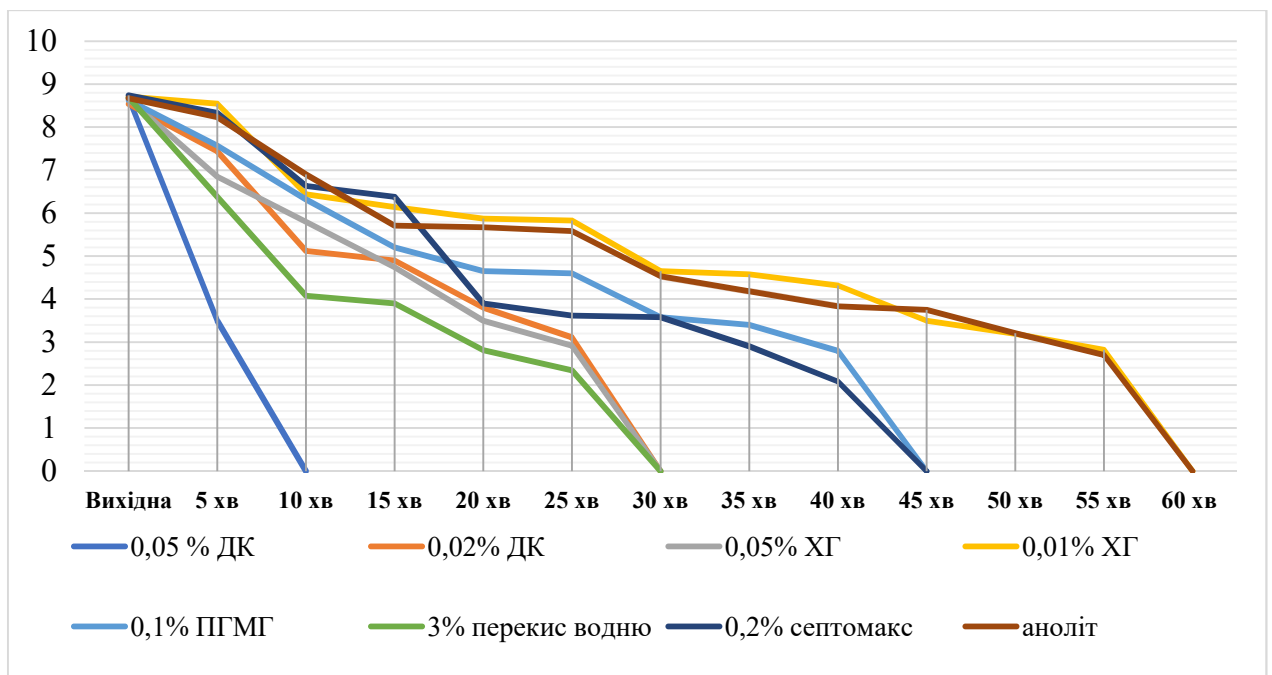
Назва мікроорганізмів (кількість штамів)	Вихідна концентрація бактерій в розчині в КУО/мл ( $M \pm mcp$ )	Дезінфікуючі розчини		
		септомакс 0,2 %	перекис водню 3 %	Аноліт
		Експозиція, необхідна для повного знезараження (хв.)		
<i>A. baumannii</i> (5)	$4,36 \pm 0,3 \times 10^8$	30	20	45
<i>P. aeruginosa</i> (5)	$4,14 \pm 0,4 \times 10^8$	45	30	60
<i>E. coli</i> (3)	$4,3 \pm 0,4 \times 10^8$	15	10	15
<i>K. pneumoniae</i> (3)	$4,77 \pm 0,2 \times 10^8$	20	15	20
<i>P. vulgaris</i> (3)	$4,47 \pm 0,2 \times 10^8$	10	10	15
<i>S. aureus</i> (3)	$4,73 \pm 0,2 \times 10^8$	3	3	10
<i>S. epidermidis</i> (3)	$4,5 \pm 0,4 \times 10^8$	3	3	10
<i>E. faecalis</i> (3)	$4,37 \pm 0,6 \times 10^8$	3	1	5

Серед ентеробактерій найбільшу чутливість до дії 3% розчину перекису водню визначили у штамів *E. coli* та *P. vulgaris*, які втрачали життєздатність після 10-ти хвилинної експозиції, в той час як для знищення клебсієл знадобилось на 5 хв більше. Хлорактивні сполуки зумовлювали повну загибель клінічних штамів ентеробактерій через 15-20 хв, і тільки бактерії виду *P. vulgaris* гинули в 0,2 % розчині септомаксу через 10 хв. Найбільш стійкими до дії окисників залишались неферментуючі грамнегативні палички. Для їх остаточної загибелі в 3 % перекису водню необхідний час контакту становив 20-30 хв, в 0,2% розчині септомаксу – 30-45 хв, а в аноліті – 45-60 хв.

В умовах проведення дезінфекційних заходів повне знищення умовно-патогенних мікроорганізмів не є абсолютною вимогою для оцінки їх ефективності. Достатньо зменшити кількість опортуністичних

мікроорганізмів до рівня, який не буде становити реальну загрозу здоров'ю пацієнта. Таким критерієм є зменшення кількості життєздатних бактерій не менш ніж в  $10^4$ - $10^5$  разів або на 4-5 десяткових логарифмів в порівнянні з початковою кількістю. Враховуючи отримані результати, наведені в таблицях 4.5 та 4.6, грампозитивні коки гинули у всіх дезінфікуючих розчинах протягом контакту до 3 хв, тому визначення динаміки зменшення кількості мікроорганізмів в процесі перебування в дезінфектанті здійснювали у визначенні знезаражуючої дії сполук щодо грамнегативних бактерій, які не забезпечували знищення бактерій протягом 5 хв.

Отримані дані демонструють зменшення кількості життєздатних бактерій досліджуваних штамів *P. aeruginosa* більше ніж на 4 lg відбувалось через різні періоди часу в залежності від хімічної природи антимікробної сполуки та її концентрації (рис.4.1).



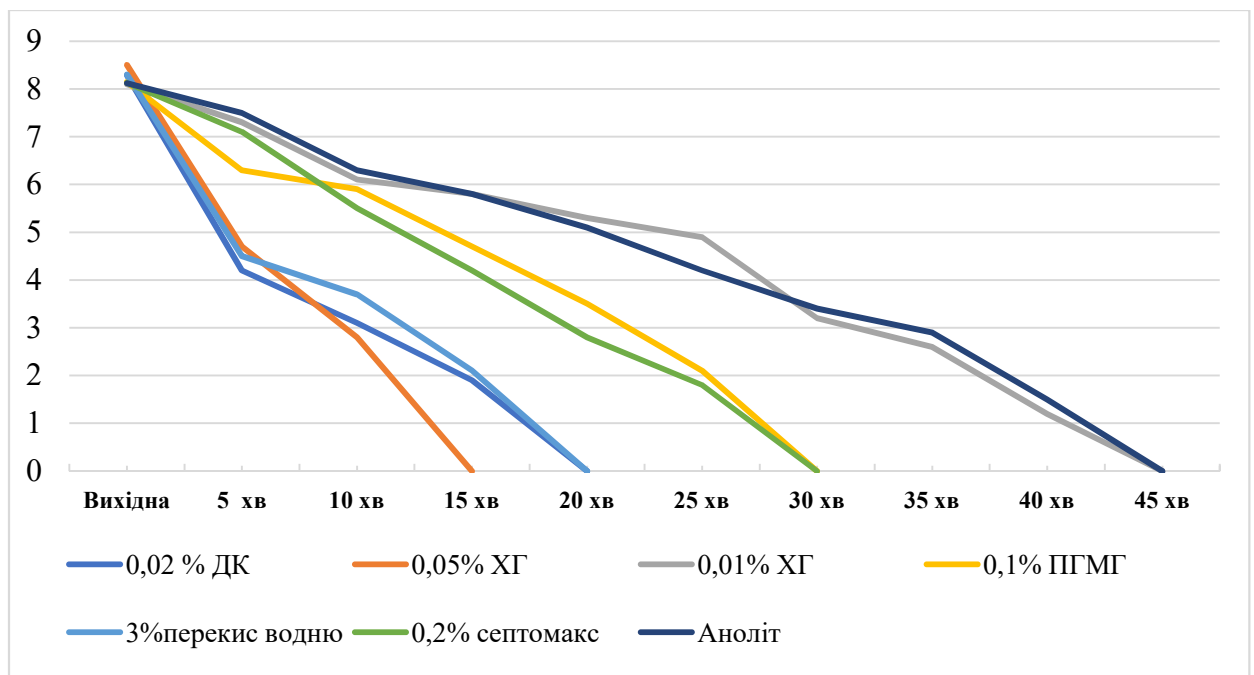
**Рис.4.1.** Динаміка зменшення кількості *P. aeruginosa* в залежності від тривалості контакту з різними дезінфікуючими розчинами (в КУО/мл виражена в lg).

Так, в 0,05% розчині декаметоксину достатню редукцію мікроорганізмів (до  $10^4$  КУО/мл або до 4 lg) реєстрували вже через 5 хв, в той



час як подібний ефект в 0,02% розчині декаметоксину, 0,05% розчині хлоргексидину та 0,2% розчині септомаксу досягався через 20 хв. Достатньо швидко кількість синьогнійних паличок зменшувалась в 3 % розчині перекису водню: через 10-15 хв їх кількість була нижчою за дозу, яка мала потенційну здатність викликати інфекцію при контакті з тканинами пацієнта. Зниження кількості бактерій до рівня меншого, ніж інфікуюча доза, в 0,1 % розчині полігексаметиленгуанідин фосфату відбувалось за 25-30 хв, а в 0,01% розчині хлоргексидину біглюконату та аноліту за 40-45 хв.

Більш чутливими до дії дезінфікуючих засобів виявились бактерії іншого виду неферментуючих паличок, які стали значущими збудниками госпітальних інфекцій протягом останнього десятиліття. Зменшення кількості ацинетобактерій в залежності від тривалості контакту з протимікробним засобом продемонстрована на рис. 4.2.

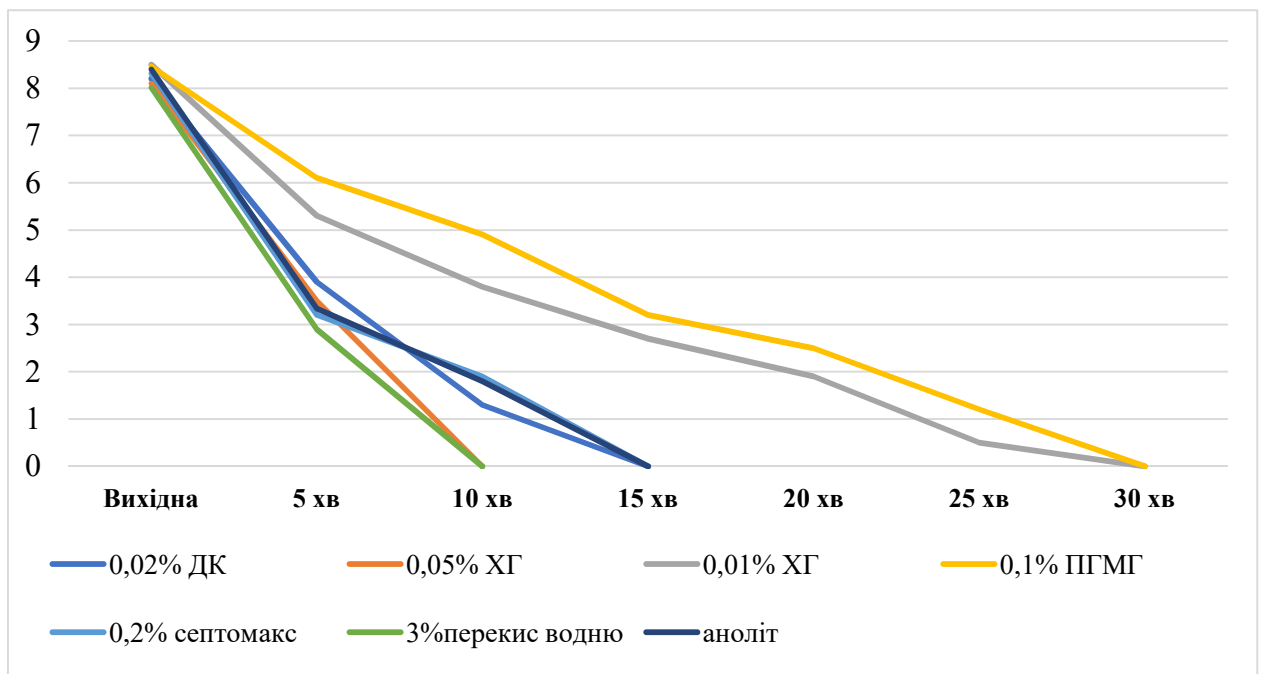


**Рис. 4.2.** Динаміка зменшення кількості *A. baumannii* в залежності від тривалості контакту з різними дезінфікуючими розчинами (в КУО/мл виражена в lg)

Згідно отриманих результатів ацинетобактерії знищувались в 0,1 % та 0,05 % розчинах декаметоксину протягом п'яти хвилин, тому на графіку

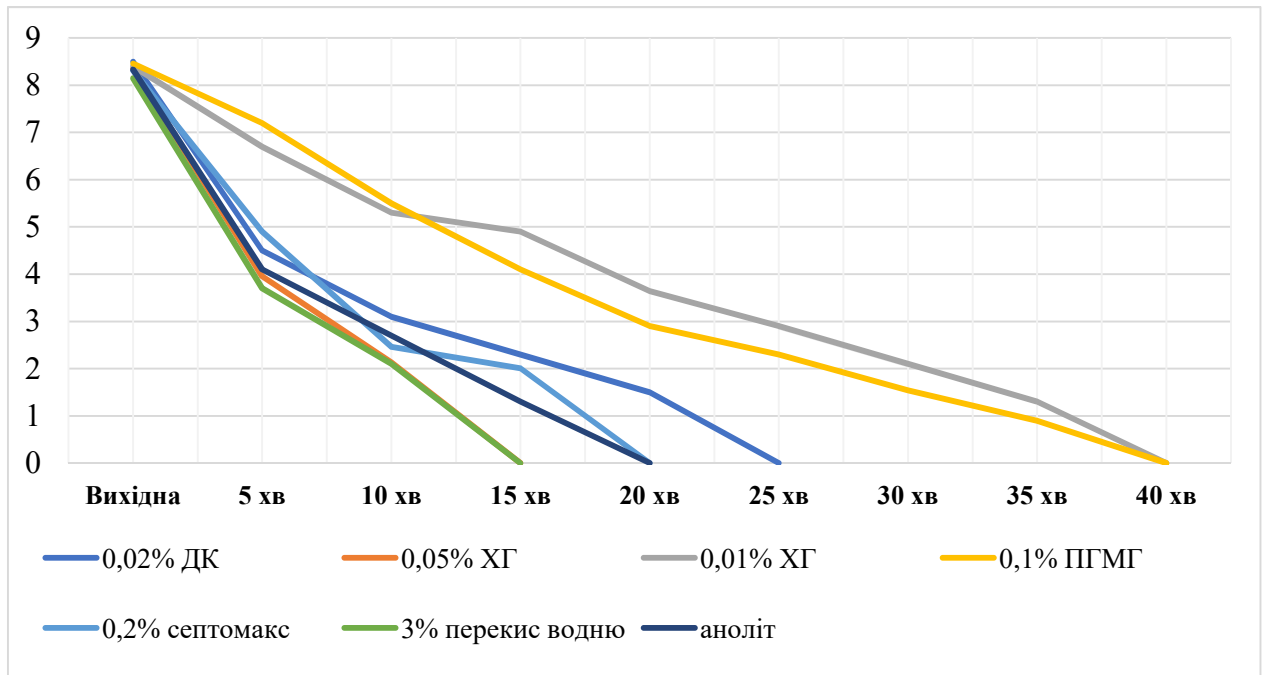
відображена динаміка зменшення кількості життєздатних бактерій в розчинах, повну знезаражуючу дію яких спостерігали після більш тривалих експозицій. Зменшення кількості ацинетобактерій до 5 десяткових логарифмів КУО в 1 мл спостерігали через 5 хв в розчинах перекису водню (3 %), декаметоксину (0,02 %) та хлоргексидину біглюконату (0,05 %), а зменшення на 4 та більше десяткових логарифмів в порівнянні з вихідною концентрацією та досягнення кількості бактерій  $n \cdot 10^4$  КУО/мл відбувалось в цих розчинах протягом від 5 до 10 хв. В розчинах септомаксу (0,2%) та полігексаметиленгуанідину фосфату (0,1%) кількість мікроорганізмів зменшувалась більше, ніж на 4 lg після 20 хв експозиції, в той час як подібний ефект в 0,01% розчині хлоргексидину та аноліті спостерігали через 30 хв.

Дослідження динаміки загибелі *E. coli* в різних дезінфікуючих розчинах засвідчило швидке зменшення кількості життєздатних клітин як в розчинах поверхнево-активних сполук (за винятком 0,01 % розчину хлоргексидину та 0,1% розчину полігексаметиленгуанідину), так і в дезінфікуючих засобах з окислювальним механізмом дії (рис.4.3).



**Рис. 4.3.** Динаміка зменшення кількості *E. coli* в залежності від тривалості контакту з різними дезінфікуючими розчинами (в КУО/мл виражена в lg).

Встановлено зменшення кількості кишкових паличок до 4 і менше lg КУО/мл вже після п'яти хвилинного контакту із дезінфектантами. Встановлено найменшу активність у знищенні мікроорганізмів цього виду при застосуванні розчинів хлоргексидину 0,01 % та полігексагуанідин фосфату 0,1 % призводили до зменшення кількості бактерій на 4 та більше lg за 10-15 хв. Враховуючи експозиції, які були необхідні для повного знищення різних ентеробактерій, штами *K. pneumoniae* були визначені як найбільш стійкі до дії дезінфікуючих засобів в цій групі мікроорганізмів. Динаміку зменшення їх кількості з визначенням експозиції, після якої в середовищі з дезінфектантом зберігають життєздатність не більше  $10^4$ - $10^5$  бактерій в 1 мл, продемонстровано на рис. 4.4.



**Рис. 4.4.** Динаміка зменшення кількості *K. pneumoniae* в залежності від тривалості контакту з різними дезінфікуючими розчинами (КУО/мл виражена в lg)

Встановлено, що клебсієли досить швидко гинули протягом перших 5 хв експозиції в розчинах перекису водню, хлоргексидину (0,05%) та дезінфікуючому засобі аноліт: їх кількість зменшувалась більше ніж на 4 lg, а через 10 хв – більше, ніж на 6 lg. Динаміка знищення бактерій в 0,02 % розчині декаметоксину та 0,2% розчині септомаксу характеризувалась досить

високими темпами: після 10-ти хвилинної експозиції кількість клебсієл в середовищі зменшилась більше, ніж на 5 lg в порівнянні з вихідними значеннями, а через 15 хв їх концентрація в розчинах септомаксу та 0,02 % декаметоксину становила 2,01 lg та 2,3 lg, відповідно.

Вивчення протимікробної активності та знезаражуючої дії різних дезінфікуючих розчинів дозволило провести порівняльну оцінку їх ефективності щодо різних видів мікроорганізмів, які найчастіше зумовлюють мікробні ускладнення у пацієнтів, які отримують респіраторну підтримку.

Встановлено, що найбільшою чутливістю до досліджених нами антимікробних засобів володіють грампозитивні коки, для яких мінімальні бактерицидні концентрації поверхнево-активних сполук, хлорвмісних дезінфектантів та перекису водню були в десятки разів менше, ніж для грамнегативних мікроорганізмів. За результатами суспензійного тесту знищення стафілококів та ентерококів в розчинах дезінфікуючих засобів відбувалось протягом 1-5 хв, в той час як для повного знезараження суспензій ентеробактерій, псевдомонад та ацинетобактерій було необхідно від 15-20 до 40-60 хв в залежності від дезінфектанту.

Найбільш витривалими до дії протимікробних розчинів виявились грамнегативні бактерії родів *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia cepacia* *Stenotrophomonas maltophilia*, які гинули при найвищих мінімальних концентраціях розчинів декаметоксину, хлоргексидину, полігексаметиленгуанідину, перекису водню та септомаксу в порівнянні з іншими мікроорганізмами. Для їх повного знищення при проведенні суспензійного тесту необхідний час контакту із дезінфектантом становив від 5-10 хв для 0,1 % та 0,05 % розчину декаметоксину до 45-60 хв для 0,01 % розчину хлоргексидину біглюконату, 0,2 % розчину септомаксу, 0,1 % розчину полігексаметиленгуанідин фосфату та аноліту. Проте, кількісне визначення концентрації життєздатних бактерій після різних експозицій дії продемонструвало, що зменшення кількості псевдомонад, як найстійкіших в даній групі, до рівня  $n \times 10^4$  КУО/мл і нижче спостерігалось вже після 5 та 10 хв

контакту із 0,05% розчином декаметоксину і 3% перекисом водню відповідно. Подібний рівень знезараження культури синьогнійної палички спостерігали на 20 хв або пізніше при застосуванні інших дезінфікуючих засобів.

Ентеробактерії мали високу чутливість до антимікробних засобів за результатами методу розведень, проте при дослідженні ефективності дезінфікуючих розчинів суспензійним методом було встановлено, що швидке (до 5 хв) та повне знезараження штамів кишкової палички, клебсієл та протею відбувається тільки при застосуванні розчинів декаметоксину з достатньо високою концентрацією (0,1 % та 0,05 %). Високою ефективністю щодо цієї групи бактерій володіють хлорвмісні дезінфектанти (0,2% розчин септомаксу, аноліт) та перекисом водню, які після п'ятихвилинної експозиції знищували більшу половину мікроорганізмів в залежності концентрацією  $n \times 10^8$  КУО/мл. За отриманими результатами штами *K. pneumoniae* мали вищу стійкість до дії антисептиків у порівнянні з штамми *E. coli*, *Proteus spp.*

Визначення мінімальних інгібуючих та бактерицидних концентрацій дозволило нам визначитись з найбільш ефективними протимікробними сполуками. Найменші значення згубних концентрації щодо усіх груп мікроорганізмів мали поверхнево-активні дезінфектанти – декаметоксину, хлоргексидину та полігексаметиленгуанідину. Перекис водню діяв на відповідні мікроорганізми в концентраціях, які значно перевищували згубні концентрації ПАР, однак найменш активними виявились хлорвмісні сполуки – септомакс та аноліт. Новий вітчизняний засіб аноліт випускається в формі для безпосереднього застосування, навіть при розведенні в 2 рази забезпечує знищення більшості штамів бактерій за винятком клебсієл та неферментуючих бактерій. При вивченні його знезаражуючої активності висока ефективність була продемонстрована для грампозитивних коків та кишкової палички (повне знищення відбувалось за 5 та 15 хв відповідно), а повна загибель інших мікроорганізмів досягається при експозиції від 20 до 60 хв. Розчини полігексаметиленгуанідин фосфату і хлоргексидин біглюконату (0,1% та 0,01% відповідно) досить повільно знищують мікроорганізми в густому зависі,

в порівнянні з іншими дезінфікуючими розчинами. Узагальнення отриманих результатів дозволило визначити найбільш перспективні дезінфікуючі засоби для подальшого дослідження в умовах, наближених до умов застосування.

## РОЗДІЛ 5

### МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДЕЗІНФІКУЮЧОГО ЗАСОБУ ДЛЯ САНАЦІЇ ВИРОБІВ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ТА ДЕЗІНФЕКЦІЇ МЕДИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ ПІД ЧАС ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

Реальні умови застосування антимікробних засобів для санації та дезінфекції медичного обладнання передбачають реалізацію згубного впливу на мікроорганізми, які колонізують поверхні за рахунок адгезивних властивостей. При експлуатації такого виробу більше трьох діб без належної антимікробної обробки клінічні штами мікроорганізмів спроможні утворювати біоплівки, які стають постійним резервуаром хвороботворних мікроорганізмів [66, 72, 75, 90].

Перебуваючи на поверхні медичного обладнання або виробу медичного призначення мікроорганізми уникають дії хіміотерапевтичних протимікробних засобів, які вводять в організм пацієнта з профілактичною або лікувальною метою, а в матриксі вже сформованої біоплівки бактерії отримують додатковий захист навіть від більш агресивної дії дезінфектантів. Своєчасна ефективна санація виробів медичного призначення, які контактують із тканинами пацієнта, набуває важливого значення, особливо в умовах сьогодення, коли респіраторної підтримки потребує велика кількість хворих, а провести стерилізацію медичного обладнання належним чином не вдається за браком часу [80, 100, 118, 160].

Для повноцінної оцінки біологічної активності засобів в умовах, наближених до практичного застосування, було проведено дослідження знезаражуючої дії дезінфектантів на штучно контамінованих тест-об'єктів, які представляли собою фрагменти полімерних виробів медичного призначення. Враховуючи існуюче біологічне забруднення даних виробів в реальних умовах рідинами та секретами організму пацієнта, нами було також проведено

дослідження в так званих “забруднених” умовах, коли до розчину дезінфектанту перед зануренням контамінованого тест-об’єкту додавали цитратну кров у кількості, необхідній для остаточної концентрації 0,3 % крові в дезінфікуючому засобі. В процесі вибору дезінфікуючих засобів для обробки контамінованих фрагментів ендотрахеальної трубки, катетерів у дослідженні були враховані отримані результати знезаражуючої дії дезінфекційних розчинів, рекомендації розробників щодо оптимальної концентрації засобу, який не буде чинити токсичного впливу на тканини пацієнта та спосіб обробки.

Враховуючи біологічні властивості контамінантів утворювати біоплівки, нами також було досліджено ефективність знезараження плівкових форм мікроорганізмів на поверхнях тест-об’єктів [198]. Для подальшого дослідження нами були обрані наступні розчини: декаметоксину – в концентрації 0,05% та 0,02%, хлоргексидин біглюконату – в концентрації 0,05%, септомаксу – в концентрації 0,2%, перекису водню – в концентрації 3%. Також, було досліджено знезаражуючу дію нового засобу аноліту з врахуванням його низької токсичності для можливості рекомендацій застосування профілактичної обробки виробів медичного призначення. Для дослідження ефективності дезінфікуючих засобів в умовах, наближених до практичних, нами були обрані клінічні штами мікроорганізмів, які мали високу стійкість до дії антибіотиків та типову чутливість до дії дезінфектантів у видовій групі за результатами попередніх досліджень.

Для оцінки ефективності знезараження контамінованих поверхонь розчинами дезінфектантів без механічного впливу нами було застосовано занурення контамінованих тест-об’єктів у розчин дезінфектанту. В цьому експерименті проводили визначення тривалості обробки для досягнення знезаражуючого ефекту на планктонні адгезовані мікроорганізми, які ще не утворили плівку. Обробці підлягали фрагменти ендотрахеальної трубки, які попередньо перебували в бактеріальній суспензії протягом 1 год. Максимальні



експозиції, необхідні для повної деконтамінації поверхні, враховували як ефективний час знезараження.

Як демонструють отримані результати, для деконтамінації полімерних виробів знадобилось приблизно такий же час, як і для знищення планктонних форм мікроорганізмів, які вносили в розчин дезінфектанта в великій кількості (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Характеристика біологічної активності дезінфікуючих засобів для деконтамінації поверхонь медичних виробів методом занурення**

Мікро- організми	Дезінфікуючі засоби					
	декаме- токсин 0,05%	декаме- токсин 0,02%	хлоргек- сидин 0,05%	септо- макс 0,2%	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3%	Аноліт
	Час знезараження (хвилини)					
<i>A. baumannii</i>	5	20	15	30	15	45
<i>P. aeruginosa</i>	15	30	30	40	20	60
<i>E. coli</i>	5	15	10	10	5	15
<i>K. pneumoniae</i>	5	20	15	15	5	20
<i>P. vulgaris</i>	3	20	15	10	5	15
<i>S. aureus</i>	1	1	1	3	3	5
<i>S. epidermidis</i>	1	1	1	3	3	5
<i>E. faecalis</i>	1	1	1	3	1	5
<i>C. albicans</i>	5	15	15	10	5	15

Серед поверхнево-активних дезінфектантів найшвидше відбувалось знезараження при застосуванні 0,05 % розчину декаметоксину, в якому знищення грампозитивних коків відбувалось протягом 1 хв, ентеробактерій та *A. baumannii* – за 5 хв, за винятком *P. vulgaris*, який гинув за 3 хв, а

максимальну експозицію (15 хв) слід було дотримати для знищення *P. aeruginosa*, прикріплених до поверхні полімеру. Для знезараження тест-об'єктів 0,05 % розчином хлоргексидину біглюконату необхідно було продовжити експозиції до 10 та 15 хв для знищення ентеробактерій та до 15 та 30 хв для знезараження об'єктів контамінованих *A. baumannii* та *P. aeruginosa* відповідно. Для знищення грамнегативних мікроорганізмів найменш ефективною серед поверхнево-активних дезінфектантів виявилась обробка тест-об'єктів 0,02 % розчином декаметоксину. Для бактерицидного впливу на кишкову паличку знадобилось 15 хв контакту із дезінфікуючим засобом, штами клебсієл, протею та ацинетобактерій гинули через 20 хв, а синьогнійна паличка – через 30 хв. Слід зазначити, що знезараження тест-об'єктів контамінованих стафілококами та ентерококами відбувалось за 1 хв, незалежно від хімічної будови детергенту та його концентрації.

Найкращі знезаражуючі властивості серед дезінфектантів з окислювальними властивостями були продемонстровані 3 % розчином перекису водню. Деконтамінація тест-об'єктів, на яких були адгезовані ентерококи та стафілококи, відбувалась за 1 та 3 хв відповідно. Для знищення ентеробактерій на поверхні виробу знадобилось 5 хв, ацинетобактерій – 15 хв, а синьогнійної палички – 20 хв. Слід зазначити, що ефективні експозиції дезінфікуючої дії 3 % розчину перекису водню в даному дослідженні були дещо коротші, ніж в суспензійному тесті. Можливо, це пов'язано з меншою концентрацією мікроорганізмів на контамінованій поверхні, тому необхідний ефект досягається швидше.

Хлорвмісні дезінфікуючі засоби знезаражували поверхні, контаміновані грампозитивними коками, протягом 1 та 3 хв при застосуванні 0,2 % розчину септомакс та 5 хв при дії аноліту. Знезаражуюча активність септомаксу перевищувала протимікробну активність аноліту, також, щодо грамнегативних бактерій, – знищення ентеробактерій в розчині септомаксу на тест-об'єктах відбувалось на 5 хв раніше, ніж в аноліті, і становило 10 -15 хв. Для бактерицидного впливу на *P. aeruginosa* найбільш тривалу експозицію

була встановлена для засобу аноліт, яка становила 60 хв, в той час як *A. baumannii* знищувались за 45 хв. Очікувано, дана група мікроорганізмів також була найбільш витривалою до дії 0,2% розчину септомаксу. Їх знищення відбувалось через 30 хв (у випадку контамінації штамом *A. baumannii*) або 40 хв (у випадку контамінації *P. aeruginosa*). Таким чином, при застосуванні 0,05 % розчину декаметоксину та 3 % перекису водню можна очікувати, що більшість вірогідних контамінантів медичного обладнання буде знищена в терміни від 1 до 5 хв за винятком неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів.

Найкращий фунгіцидний ефект при випробовуванні на штаммах *C. albicans* був встановлений для 0,05 % розчину декаметоксину та 3 % розчину перекису водню, які знезаражували контаміновані тест-об'єкти за 5 хв [188, 190]. Для знищення кандид на поверхні виробу 0,02 % розчином септомаксу було необхідно 10 хв, інші дезінфікуючі засоби знезаражували контаміновані тест-об'єкти за 15 хв.

Слід відмітити, що в практичних умовах виробу медичного призначення контактують із рідинами організму пацієнта (кров, секрет слизових оболонок ротової порожнини, дихальних шляхів, сеча, тощо). Біологічне забруднення медичних виробів та обладнання не тільки створює умови для розмноження мікроорганізмів, але й може зменшувати антимікробні властивості дезінфектантів внаслідок хімічних реакцій з органічними сполуками, які містяться в біоматеріалі. Для вивчення впливу біоорганічного забруднення на активність досліджуваних дезінфікуючих засобів, було проведено експеримент в так званих “брудних” умовах, коли до розчину дезінфектанту додавали цитратну кров в кількості, необхідній для кінцевої концентрації крові в дезінфектанті 0,3 % [187].

При проведенні дослідів в “брудних” умовах біологічна активність хлорвмісних засобів критично зменшувалась щодо всіх штамів мікроорганізмів, і навіть стафілококи та ентерококи зберігали життєздатність на поверхнях після 60-ти хв експозиції. Аналогічно спостерігали втрату

зnezаражуючої дії при застосуванні 3 % розчину перекису водню: знищення граммпозитивних коків відбувалось протягом 40 хв після занурення контамінованих тест-об'єктів, а для знищення ентеробактерій необхідно було застосовувати експозиції 90 та 120 хв. Досліджені розчини детергентів значно втрачали протимікробну активність щодо штаму синьогнійної палички: для знищення бактерій в 0,05 % розчинах декаметоксину та хлоргексидину необхідно було дотримуватись експозиції 120 і 150 хв відповідно. В присутності органічного забруднення також зменшувались зnezаражуючі властивості щодо граммпозитивних коків та ентеробактерій (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Характеристика зnezаражуючої дії дезінфікуючих засобів в умовах біологічного забруднення**

Назва мікроорганізмів	Дезінфікуючі засоби			
	декаметоксин 0,05%	декаметоксин 0,02%	хлоргексидин 0,05%	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3%
	Час зnezараження (хвилини)			
<i>A. baumannii</i>	90	X	120	X
<i>P. aeruginosa</i>	120	X	150	X
<i>E. coli</i>	25	40	30	90
<i>K. pneumoniae</i>	40	60	40	120
<i>P. vulgaris</i>	35	60	30	120
<i>S. aureus</i>	15	20	15	40
<i>S. epidermidis</i>	10	20	15	40
<i>E. faecalis</i>	10	25	15	40
<i>C. albicans</i>	20	35	30	90

Примітка: X – експозиція більше 180 хвилин

Отримані результати демонструють, відтермінування бактерицидної дії 0,05% розчинів декаметоксину та хлоргексидину на стафілококи та ентерококи до 10-15 хв, кишкової палички на 25 та 30 хв відповідно. Клебсієли пневмонії знищувались після 40 хв. Розчин декаметоксину в концентрації 0,02% знезаражував тест-об'єкти, контаміновані грампозитивними коками, через 20-25 хв, а ентеробактерії – через 40 та 60 хв. Таким чином, слід очікувати, що значно забруднені біологічними рідинами об'єкти потребують попереднього очищення або більш ефективної обробки, яка передбачає не тільки безпосередній контакт з дезінфікуючим засобом, але й процедури механічного очищення. Досліджені дезінфікуючі засоби, на основі сполук активного хлору, втрачають свою ефективність при коротких експозиціях, що не дозволяє їх рекомендувати для поточної санації медичних виробів.

В умовах значного біологічного забруднення встановлено зниження біологічної активності дослідних препаратів щодо кандид. В найкоротші терміни (20 хв) відбувалось знезараження тест-об'єктів при зануренні в 0,05 % розчин декаметоксину, більше часу потребувало знищення кандид при дії 0,02 % розчину декаметоксину та 0,05 % розчину хлоргексидин біглюконату (35 хв та 30 хв відповідно), а найдовша експозиція – 90 хв, знадобилась для загибелі кандид в умовах органічного забруднення при дії 3% перекису водню.

Здатність мікроорганізмів утворювати біоплівки на поверхнях полімерних виробів значно ускладнює їх елімінацію та знищення при застосуванні антимікробних засобів. Відомо, що процес плівкоутворення займає від 48 до 72 год в залежності від виду мікроорганізму, його потенційної здатності до плівкоутворення та характеру поверхні, де утворюється плівка. Здатність дезінфікуючого засобу руйнувати плівку або порушувати її структуру підвищує вірогідність знищення плівкоутворюючих форм [198].

Наявність у катіонних детергентів миючих властивостей є позитивною додатковою можливістю у знищенні плівкоутворюючих форм бактерій. Вивчення ефективності дезінфікуючих засобів щодо плівкоутворюючих форм проводили на тест-об'єктах, які занурювались у бактеріальну суспензію в

поживному середовищі з наступною інкубацією в термостаті протягом 48 год. Після промивання стерильним ізотонічним розчином фрагменти ендотрахеальної трубки з бактеріальними плівками на поверхні занурювали у розчин дезінфектанту. Визначили експозиції, необхідні для знезараження плівкоутворюючих форм мікроорганізмів (табл.5.3).

Таблиця 5.3

**Характеристика знезаражуючої дії дезінфікуючих засобів на  
плівкові форми мікроорганізмів**

Назва мікроорганізмів	Дезінфікуючі засоби					
	декаме- токсин 0,05%	декаме- токсин 0,02%	хлоргек- сидин 0,05%	септо- макс 0,2%	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3%	Аноліт
	Час знезараження (хвилини)					
<i>A. baumannii</i>	30	90	150	X	30	X
<i>P. aeruginosa</i>	40	100	180	X	30	X
<i>E. coli</i>	20	30	25	40	15	90
<i>K. pneumoniae</i>	20	35	40	60	15	120
<i>P. vulgaris</i>	15	30	30	60	15	90
<i>S. aureus</i>	5	10	5	15	10	20
<i>S. epidermidis</i>	5	10	5	15	5	20
<i>E. faecalis</i>	5	10	5	15	5	20
<i>C. albicans</i>	20	30	20	30	10	60

Примітка: X – експозиція більше 180 хвилин.

За результатами проведених досліджень найвищу знезаражуючу активність щодо плівкових форм мікроорганізмів показали 0,05% розчин декаметоксину та 3% розчин перекису водню [. Знищення грампозитивних коків у складі плівки цими дезінфікуючими засобами відбувалось за 5 хв, за

винятком *S. aureus*, знищення якого перекисом водню відбувалось за 10 хв. Розчин перекису водню в концентрації 3 % перевищував знезаражуючу дію 0,05 % розчину декаметоксину щодо плівкових форм штамів *E. coli*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*. Так, тривалість експозиції для знезараження плівок, утворених ентеробактеріями, при дослідженні активності перекису водню була на 5 хв коротша, ніж при дослідженні дії 0,05 % декаметоксину, і становила 15 хв. Загибель плівкових форм синьогнійної палички відбувалась за 30 хв а 3 % розчині перекису водню, що було на 10 хв швидше, ніж в 0,05 % розчині декаметоксину. Для біологічної інактивації плівок, утворених *A. baumannii* та *P. vulgaris*, знадобилось 30 хв та 15 хв відповідно, при експериментальному випробовуванні вище згаданих дезінфікуючих засобів.

Дещо меншу біологічну активність щодо плівкових форм дослідних штамів було визначено для інших дезінфікуючих засобів, які містили поверхнево-активні сполуки: 0,05% розчин хлоргексидину та 0,02% розчин декаметоксину. Розчин декаметоксину (0,02%) поступався в своїй біологічній активності 0,05 % розчину хлоргексидину при дослідженні ефективності знезараження плівок, утворених стафілококами, ентерококами та кишковою паличкою, які знищувались на 5 хв раніше в розчині хлоргексидину.

Плівкові форми клебсієл пневмонії мали більшу чутливість до дії 0,02 % розчину декаметоксину, їх загибель відбувалась за 35 хв, в той час як для знезараження плівок 0,05 % розчином хлоргексидин біглюконату потребувало експозиції 40 хв. Істотні переваги 0,02 % розчину декаметоксину в порівнянні з 0,05 % розчином хлоргексидину були продемонстровані в експерименті по знезараженню плівок, утворених неферментуючими грамнегативними бактеріями. Загибель *A. baumannii* та *P. aeruginosa* у складі біоплівки відбувалась при експозиціях 90 та 100 хв відповідно за умов контакту із 0,02 % розчином декаметоксину, в той час як для знезараження плівок, утворених цими штамми в 0,05 % розчині хлоргексидину біглюконату знадобилось 150 та 180 хв відповідно.

Хлорвмісні дезінфікуючі засоби (0,2 % розчин септомаксу та аноліт) виявились не ефективними для знезараження плівок, утворених псевдомонадами та ацинетобактеріями: мікроорганізми зберігали здатність до розмноження після контакту із засобами при експозиції 180 хв. Біологічна активність септомаксу в застосованій концентрації перевищувала активність аноліту стосовно грампозитивних коків та ентеробактерій. Знищення стафілококів та ентерококів у складі плівок потребувало експозиції 15 хв при зануренні у 0,02 % розчин септомаксу та 20 хв в умовах дії аноліту.

Плівкові форми ентеробактерій мали більшу стійкість до дії хлорактивних дезінфікуючих розчинів. Кишкові палички гинули у складі плівок за 40 хв та 90 хв в розчині септомаксу та аноліту відповідно. Клебсієли пневмонії та протеї втрачали життєздатність після 60 хв контакту із дезінфікуючим засобом, що містив 0,02 % септомаксу, та 120 хв та 90 хв відповідно при випробовуванні аноліту. Таким чином, дослідні розчини, які містять активні сполуки хлору, можна назвати достатньо ефективними щодо плівкових форм грампозитивних коків, однак необхідна біологічна активність цих засобів щодо плівкових форм ентеробактерій та неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів досягається в терміни, які значно перевищують раціональний час, що витрачається на санацію медичних виробів та дезінфекцію медичного обладнання.

Знезаражуюча активність дезінфікуючих засобів щодо *C. albicans* знижувалась за умов дії на плівкові форми грибів. Найбільшу активність було визначено у 3 % розчину перекису водню: для знищення кандид у плівковій формі знадобилось 10 хв. При дії 0,05 % розчинів детергентів хлоргексидину та декаметоксину загибель мікроорганізмів відбувалась за 20 хв, в той час як дезінфікуючий розчин септомаксу та 0,02 % розчин декаметоксину мали контактувати з тест-об'єктами не менше 30 хв для згубного впливу на мікробні плівки, утворені кандидами. Найдовша експозиція (60 хв), знадобилась для знезараження поверхні медичних виробів, при застосуванні аноліту.



На підставі отриманих результатів у даному розділі можна зробити висновок, що поверхнево-активні речовини є пріоритетними засобами для санації виробів медичного призначення, які контактують із тканинами пацієнта (ендотрахеальна трубка, лицева маска для неінвазивної респіраторної підтримки пацієнта, носові канюлі, тощо), завдяки їх високій протимікробній активності як щодо щойно адгезованих мікроорганізмів, так і тих, що утворили біоплівку, відсутності токсичної дії та миючих властивостей [187, 189, 191, 194 – 203]. Відтермінування знезаражуючого ефекту в умовах біологічного забруднення також було найменшим в порівнянні з іншими дезінфікуючими засобами, які мали окислювальний механізм дії. Слід зазначити, що 3% перекис водню продемонстрував найвищу біологічну активність в умовах нашого дослідження серед антимікробних засобів даної групи.

Одним із заходів ефективної профілактики госпітальних інфекцій є санація виробів медичного призначення, які знаходяться в організмі пацієнта або безпосередньо контактують із слизовими оболонками та стають осередком розмноження адгезованих мікроорганізмів внаслідок створення сприятливих фізико-хімічних умов (вологість, оптимальна температура, рН, присутність органічних сполук) та зниження локальної опірності організму пацієнта. В умовах надання інтенсивної допомоги обробка дезінфікуючими засобами медичних виробів має тривати короткий період часу і призводити до швидкого зменшення кількості мікроорганізмів до безпечного для пацієнта рівня.

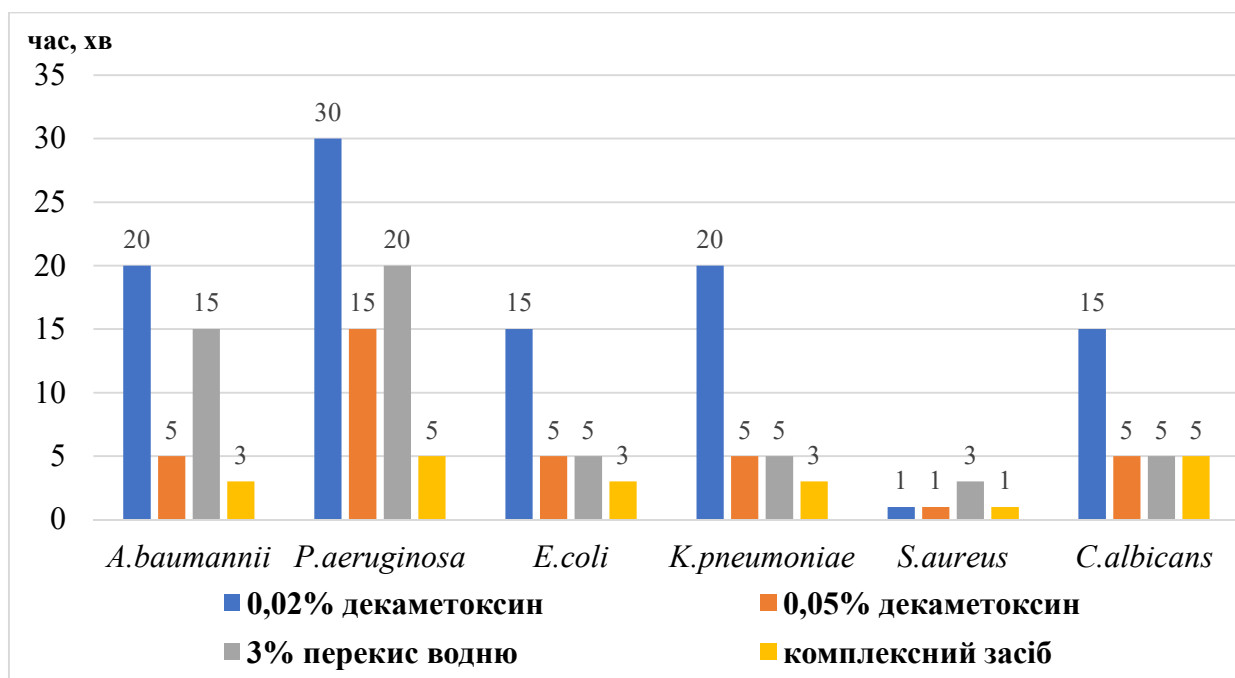
Враховуючі дані про синергічну антимікробну активність декаметоксину та перекису водню, визначену в попередніх дослідженнях ефективності комбінованих препаратів для антисептичної обробки, нами було проведено дослідження дезінфікуючої дії комбінованого застосування цих засобів. Враховуючи, що для антисептичної обробки використовують лікарські форми декаметоксину у вигляді 0,02 % - 0,025 % розчинів (препарати декасан та горостен), які є безпечними при тривалому контакті із слизовими оболонками, а дезінфікуючій обробці підлягають вироби, які знаходяться в організмі пацієнта, то застосування комплексного деззасобу, який би містив

0,025% декаметоксину було доцільним та обґрунтованим щодо безпечності для організму людини [189, 201 – 203]. Як вже доведено, додавання перекису водню посилює антимікробну дію декаметоксину, однак гіпотеза щодо можливого прискорення знезаражуючого ефекту потребувала перевірки.

Враховуючи вищенаведене, нами було виготовлено дезінфікуючий розчин шляхом додавання до 0,05 % розчину декаметоксину 3 % розчину перекису водню в співвідношенні 1:1 безпосередньо перед застосуванням. Концентрацію декаметоксину в виготовленому розчині було зменшено до 0,025 %, тобто, до безпечного рівня у випадку тривалого контакту із слизовими оболонками організму людини. Порівняння знезаражуючої ефективності проводили з 0,02% та 0,05% розчинами декаметоксину та 3% розчином перекису водню в режимі занурення контамінованих тест-об'єктів в розчини дезінфектантів та механічної обробки штучно контамінованої мікроорганізмами поверхні тривалістю 1 хв.

Встановлена тривалість експозицій засвідчила, що ефективність знезаражуючої дії комплексного засобу, який містив 0,025 % декаметоксину і 1,5 % перекису водню, перевищувала ефективність 0,02 % розчину декаметоксину щодо дослідних штамів усіх видів та ефективність 3 % розчину перекису водню щодо грамнегативних неферментуючих бактерій та золотистого стафілококу. Швидкість знезараження контамінованих кандидами та золотистими стафілококами тест-об'єктів при застосуванні комплексного засобу дорівнювала швидкості знищення мікроорганізмів на поверхні виробу 0,05 % розчином декаметоксину та 3 % перекису водню стосовно кандид. Встановлено, що знищення грамнегативних мікроорганізмів (ешерихії, клебсієли пневмонії, ацинетобактерії, псевдомонади) комплексним засобом відбувалось швидше, ніж при застосуванні 0,05% розчину декаметоксину і 3% розчину перекису водню. Так, ефективні експозиції для повного знезараження *A. baumannii*, *E. coli* та *K. pneumoniae* скорочувались до 3 хв, а для знищення *P. aeruginosa* необхідна для знезараження тривалість контакту зменшувалась в 3 та 4 рази в порівнянні з тривалістю обробки 0,05 %

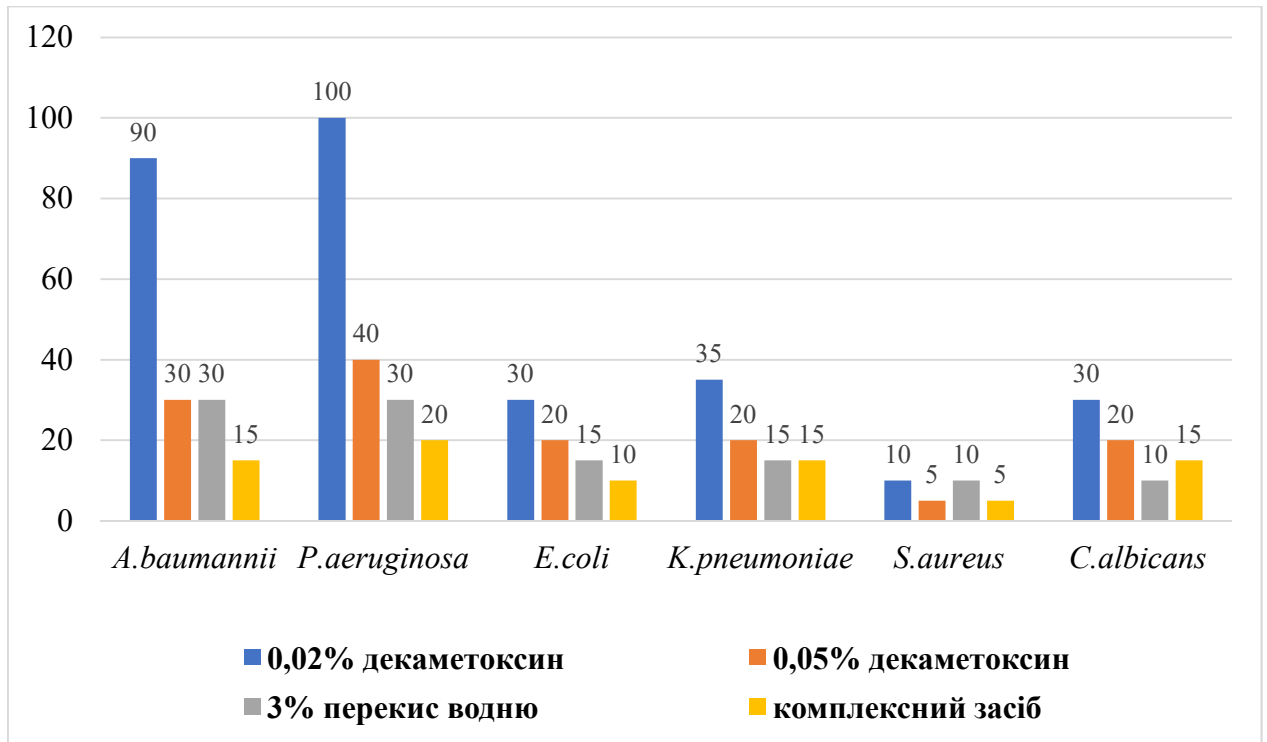
розчином декаметоксину та 3 % розчином перекису водню відповідно і становила 5 хв (рис. 5.1).



**Рис. 5.1.** Порівняльна характеристика дезінфікуючої ефективності комплексного засобу на основі декаметоксину та перекису водню з дезінфікуючими розчинами, які містять тільки один активний компонент.

Таким чином, для повного знищення мікроорганізмів, які адгезувались до поверхні медичного виробу, необхідно було від 1 до 5 хв при зануренні у комплексний дезінфікуючий засіб на основі декаметоксину і перекису водню.

Отримані нами результати дослідження дії комбінованого засобу на плівкові форми мікроорганізмів засвідчили, що у складі комплексного дезінфікуючого засобу декаметоксин та перекис водню виявили синергізм у знезаражуючій дії, що підтверджувалось скороченням експозицій, необхідних для знищення плівкових форм мікроорганізмів на поверхні медичного виробу. Грамнегативні неферментуючі палички втрачали свою життєздатність при тривалості контакту 15 та 20 хв (*A. baumannii* та *P. aeruginosa* відповідно), в той час як при дії 0,05 % розчину декаметоксину подібний ефект спостерігався через 30 та 40 хв, а 3% перекис водню знищував плівкові форми цих мікроорганізмів через 30 хв (рис. 5.2).



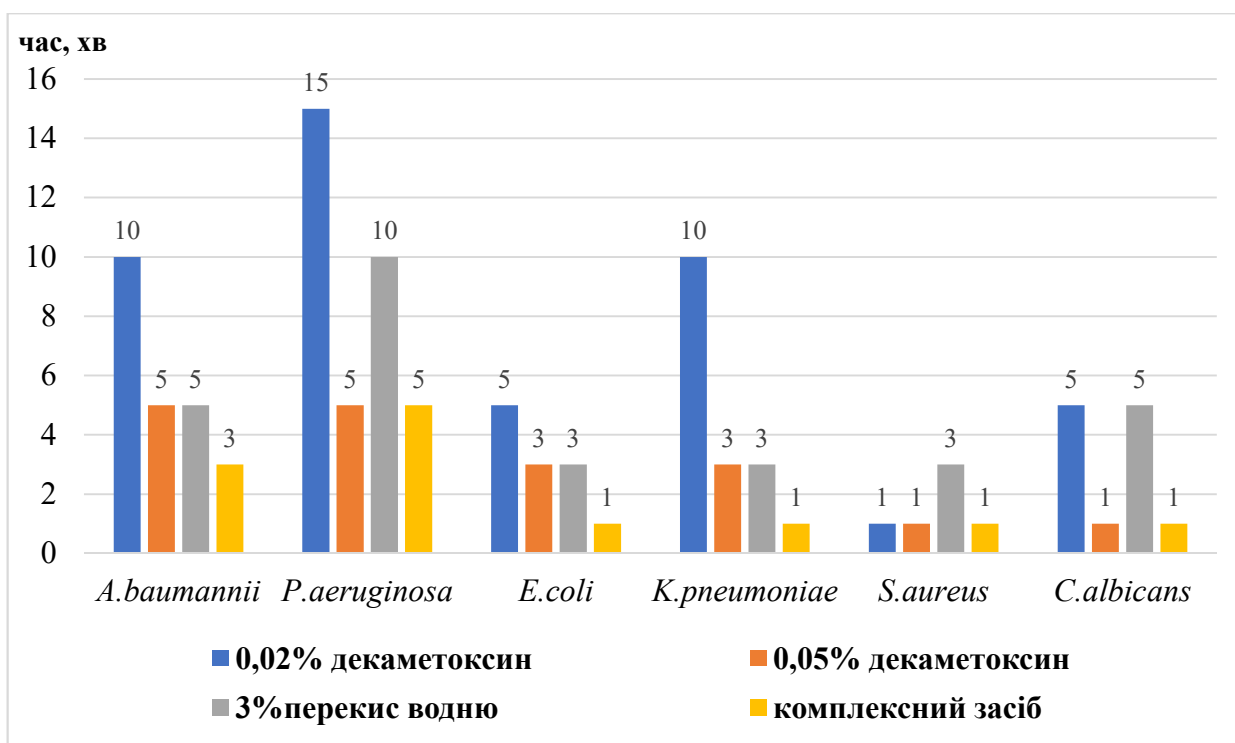
**Рис.5.2.** Порівняльна знезаражуюча ефективність дезінфікуючих засобів на основі декаметоксину і перекису водню на плівкові форми мікроорганізмів.

Знезараження тест-об'єктів з плівками, утвореними *E. coli*, *K. pneumoniae*, комплексним засобом на основі декаметоксину та перекису водню потребувало 10 та 15 хв контакту відповідно, в той час як експозиції ефективної дії 0,05 % розчину декаметоксину та перекису водню були на 5-10 хв триваліші. Загибель золотистих стафілококів відбувалась через 5 хв після занурення тест-об'єкту з плівковими формами коків на поверхні у комплексний засіб та 0,05 % розчин декаметоксину, в той час як 3% перекис водню знищував плівкові форми мікроорганізмів через 10 хв. Кандиди втрачали свою життєздатність протягом 15 хв при застосуванні комплексного засобу з декаметоксином та перекисом водню, що було на 5 хв швидше, ніж при дії 0,05% декаметоксину, однак на 5 хв довше, ніж при дії 3 % перекису водню. Слід зазначити, що незалежно від виду мікроорганізмів, дія комплексного засобу, в якому концентрація декаметоксину становила 0,025 %, значно перевищувала знезаражуючу дію 0,02 % розчину декаметоксину на

плівкові форми мікроорганізмів, що підтверджувалось скороченням експозицій для знезараження від в 5-6 разів для неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів та в 2-3 рази для ентеробактерій, золотистих стафілококів та кандид.

Для наближення умов експерименту до умов практичного застосування засобів для поточної дезінфекції вивчили ефективність досліджуваних розчинів декаметоксину та/або перекису водню, шляхом механічної обробки штучно контамінованої різними штамами мікроорганізмів внутрішньої поверхні лицевої маски. Порівняння ефективності знезараження поверхні проводили на підставі тривалості експозиції, яка була необхідна для отримання негативних результатів посіву, що свідчило про відсутність життєздатних мікроорганізмів на обробленій поверхні.

Як демонструють одержані дані, негативні посіви із зони змиву при контамінації маски грамнегативними неферментуючими паличками отримували через 10 та 15 хв після обробки поверхні 0,02 % розчином декаметоксину. Елімінація ацинетобактерій відбувалась набагато швидше при застосуванні 0,05 % розчину декаметоксину та 3 % розчину перекису водню: відсутність росту в зонах висіву спостерігалось через 5 хв, а дезінфекція комплексним засобом призводила до загибелі бактерій через 3 хв. Знищення синьогнійних паличок в зоні обробки спостерігалось через 5 хв при дії комплексного засобу та 0,05 % розчину декаметоксину та через 10 хв у разі дезінфекції 3 % перекисом водню. Мікроорганізми цієї групи найдовше залишались життєздатними на поверхні виробу після проведеної обробки. Встановлено відсутність росту ентеробактерій при висівах з поверхні через 3 хв після проведеної дезінфекції декаметоксином (0,05%) та перекисом водню і через 1 хв після застосування комплексного засобу з декаметоксином (0,025 %) та перекисом водню (1,5 %). Негативні результати бактеріологічного дослідження після дезінфекції 0,02% розчином декаметоксину отримали через 5 та 10 хв від моменту обробки для *E. coli* і *K. pneumoniae* відповідно (рис. 5.3).



**Рис. 5.3.** Ефективність дезінфекції поверхонь медичних виробів засобами з декаметоксином та перекисом водню в умовах, наближених до практичного застосування.

Після проведеної дезінфекції загибель золотистих стафілококів відбувалась швидко. Так, вже в першому змиві через 1 хв після проведеної дезінфекції всіма дослідними розчинами за винятком 3 % перекису водню отримані негативні результати посіву. Дезінфекція поверхонь, контамінованих кандидами, також відбувалась за 1 хв при застосуванні 0,05 % розчину декаметоксину та комплексного засобу із декаметоксином та перекисом водню. Подібний ефект на дріжджоподібні гриби визначали через 5 хв після обробки 0,02 % розчином декаметоксину та перекисом водню.

Таким чином, в умовах, наближених до практичного застосування дезінфікуючих засобів, коли санація виробів медичного призначення проводиться із механічним впливом на вірогідно контаміновану поверхню, комплексний засіб, який містить 0,025 % декаметоксину та 1,5 % перекису водню, забезпечує швидке (протягом 1-5 хв) знищення найбільш потенційних збудників опортуністичних та госпітальних інфекцій.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах постійного вдосконалення технічної та медикаментозної підтримки, яка надається пацієнтам у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії стаціонарів різного профілю, у цієї категорії госпіталізованих пропорційно зростає ризик розвитку мікробних ускладнень, які зумовлені умовно-патогенними мікроорганізмами ендogenous або госпітального походження [12, 24, 25, 77]. Одним із найбільш загрозливих для життя пацієнта ускладнень є розвиток госпітальної пневмонії, викликаній полірезистентними штамами мікроорганізмів. Серед багатьох факторів ризику виникнення цієї опортуністичної інфекції є необхідність надання важкохворим тривалої інвазивної респіраторної підтримки, в процесі якої відбувається колонізація респіраторного обладнання та медичних виробів, що забезпечують дихання, умовно-патогенними мікроорганізмами [17, 47, 80].

Джерелом колонізації може виступати як мікрофлора дихальних шляхів, ротової порожнини та шкіри пацієнта, так і госпітальне середовище та медичний персонал відділень реанімації та палат інтенсивної терапії. В сучасних умовах зростання кількості госпіталізованих пацієнтів, яким необхідна респіраторна підтримка при ураженні легень коронавірусною інфекцією, призводить до підвищення ризиків виникнення госпітальних пневмоній, особливо з врахуванням рекомендованої медикаментозної терапії для цієї категорії хворих (імуносупресивні препарати, емпірична антибіотикотерапія та ін.), яка може сприяти пригніченню локального імунного контролю над ендogenous мікрофлорою та викликати якісні та кількісні зміни у нормобіоценозі пацієнта [36, 68, 90, 112].

Відомо також, що знаходження у стаціонарі сприяє колонізації організму хворого госпітальними штамами, які характеризуються високою резистентністю до антимікробної терапії, і цей ризик має пряму залежність від важкості загального стану пацієнта [47, 53, 91, 103]. Аналіз науково-

практичних джерел свідчить про необхідність постійного мікробіологічного та епідемічного моніторингу госпітальних пневмоній для створення своєчасних практичних рекомендацій щодо профілактики та лікування цього небезпечного ускладнення [78, 79, 113, 154].

Велику увагу, також, приділяють заходам контролю поширення госпітальних штамів та усунення ризиків виникнення госпітальних пневмоній у пацієнтів, які отримують респіраторну підтримку, в тому числі пов'язаних з колонізацією дихальної апаратури та виробів медичного призначення. Вирішення цієї проблеми реалізується багатьма шляхами, одним з яких є регулярна санація та дезінфекція приладів багатаразового використання високоефективними антимікробними засобами [2, 12, 79, 109, 114, 126].

Метою цього дослідження було підвищити ефективність профілактики госпітальних інфекцій у хворих, які отримують респіраторну підтримку, шляхом дослідження біологічних властивостей бактерій, що найчастіше колонізують респіраторне медичне обладнання, і мікробіологічно обґрунтувати рекомендації щодо оптимального антимікробного засобу для його знезараження.

В результаті проведених досліджень було вирішено наступні завдання: вивчено видовий склад мікрофлори, що найчастіше колонізує медичне обладнання, яке використовується в процесі надання дихальної підтримки пацієнтів в умовах стаціонару; вивчено чутливість виділених мікроорганізмів до 29 антибіотиків та 6 дезінфікуючих засобів з числа четвертинних амонієвих та хлорвмісних сполук, окислювачів; досліджено антимікробні властивості дезінфікуючих засобів щодо планктонних, плівкових форм виділених мікроорганізмів та вивчено їх знезаражуючу дію в умовах біологічного забруднення; на підставі отриманих результатів визначено оптимальний дезінфікуючий засіб та запропоновано науково обґрунтований найбільш безпечний та ефективний режим дезінфекції поверхонь медичного обладнання, в тому числі і тих, які тривало контактують з організмом пацієнта.



Дослідження мікробної контамінації дихальної апаратури, проведене методом змивів на 5-8 добу від початку оксигенотерапії, охопило 161 дослідження, в тому числі 28 змивів з дихального контуру, 25 змивів з внутрішньої поверхні ліцевої маски та 20 змивів з носових канюль пацієнтів, які отримували неінвазивну респіраторну підтримку, та 84 змиви з обладнання (ендотрахеальна трубка, дистальна частина бронхоскопу та клинок ларінгоскопу) після завершення інвазивної респіраторної підтримки, що тривала не менше 4-х діб або після проведення діагностичних або лікувальних заходів у важкохворих з підозрою на розвиток пневмонії.

При дослідженні дихального контуру нами було отримано 87,5 % позитивних культур, в дослідженнях інших об'єктів позитивні результати бактеріологічного дослідження спостерігались в 100% змивів. Переважна більшість позитивних змивів була представлена асоціаціями мікроорганізмів, серед яких найчастіше визначали асоціації неферментуючих грамнегативних паличок зі стафілококами або ентеробактеріями. В результаті було виділено та ідентифіковано 418 мікробних культур.

Встановлено, що серед виділених мікроорганізмів з дихального контуру істотну частку становили коагулазо-негативні (20,0 %) та коагулазо-позитивні (15,4 %) стафілококи, коринебактерії (21,5 %), проте, з незначною перевагою виділялись ацинетобактерії (23,1%). Мікробний спектр виділених з внутрішньої поверхні маски характеризувався переважанням коагулазо-позитивних стафілококів (18,9%) над коагулазо-негативними стафілококами (13,5%) при найбільшій частці коринебактерій та ацинетобактерій (по 20,3%). З носових канюль найчастіше виділяли *Acinetobacter spp.* (18,3%) та *S.aureus* (17,3%). Інші мікроорганізми (*P.aeruginosa*, ентеробактерії, ентерококи, стрептококи, *S.pneumoniae*, кандиди) виділялись в частці від 1,5% до 6,7%.

Значної зміни набував мікробний пейзаж в змивах, отриманих з обладнання, що знаходилось в дихальних шляхах пацієнтів, яким надавалась інвазивна респіраторна підтримка не менше чотирьох діб. Істотно зростала загальна частка неферментуючих грамнегативних бактерій, в тому числі:

*Acinetobacter* spp.: від 23,1% до 25,6%, *P.aeruginosa* – від 12,1% до 17,9%, ентеробактерій (загальна частка штамів, виділених з ЕТТ, становила 19,2%), в той час як коагулазо-позитивні стафілококи складали від 17,9% до 10,2% виділених штамів в залежності від об'єктів дослідження. Отримані результати свідчили про небезпечну з прогностичної точки зору контамінацію елементів апаратури для оксигенотерапії мікроорганізмами, які здатні викликати інфекції респіраторної системи, резистентні до антимікробної терапії. В загальному спектрі мікроорганізмів переважали ацинетобактерії (31,1%), коагулазо-позитивні стафілококи (20,2%), синьогнійна паличка (12,4%), в меншій кількості виділялись *K. pneumoniae* (5,7%), *C. albicans* (7,9%), досить значною була частка коагулазо-негативних стафілококів (13,3%).

Біохімічну ідентифікацію виділених штамів виконували за допомогою діагностичних тест-систем НЕФЕРМтест-24, СТАФІтест-16 та ЕНТЕРОтест-24 (Lachema). В результаті проведених досліджень переважну більшість виділених штамів неферментуючих грамнегативних паличок було віднесено до видів *A. baumannii/calcoaceticus* (79 штамів або 53,4 %) та *P.aeruginosa* (39 штамів або 26,4 %), які спричиняють найбільш важкі форми госпітальних пневмоній.

Серед виділених коагулазо-негативних стафілококів переважна більшість (70,5% виділених штамів стафілококів) була біохімічно ідентифікована як *S.epidermidis*, а всі виділені коагулазо-позитивні стафілококи (44 штами) за ключовими ознаками (ферментація маніту, лецитиназна та гемолітична активність) були ідентифіковані як *S.aureus*. Найбільш варіабельні біохімічні ознаки були виявлені у штамів ентеробактерій (41 штами). На підставі отриманих результатів ідентифіковано 11 штамів *K.pneumoniae*, 7 штамів *E. cloacae*, 6 штамів *E.coli*, інші види (*K.oxytoca*, *E.aerogenes*, *M.morganii*, *P.mirabilis*, *P.vulgaris*) ідентифіковані в кількості від 5 до 1 штаму. Переважна більшість виділених штамів кандид (22 із 26 штамів) належали до виду *C.albicans*.

Вивчення антибіотикочутливості ацинетобактерій та псевдомонад показало високий рівень резистентності до азітроміцину, фторхінолонів, карбапенемів, цефепіму та незахищених уреїдо- та карбеніцилінів. Менш, ніж третина виділених штамів *P.aeruginosa* виявилась чутливою до цих антибіотиків, що незаперечно вплине на ефективність емпіричної терапії у випадку виникнення інфекції. Більше половини виділених штамів ацинетобактерій були чутливими до піперацилін/клавуланату та амікацину, однак менше третини визначені як чутливі до фторхінолонів. Найбільш ефективним щодо неферментуючих грамнегативних бактерій за нашими результатами виявився колістин, до якого були чутливими всі штами ацинетобактерій та 94,3% штамів псевдомонад [187, 188, 189, 190, 192].

Виділені стафілококи та ентерококи мали високий рівень чутливості до тігецикліну, ванкоміцину, фторхінолонів, ріфампіцину, коагулазо-негативні стафілококи також були чутливими до аміноглікозидів, а виділені ентерококи – до іміпенему [191, 192]. Низький рівень чутливості грамположитивні коки мали до азітроміцину, цефалоспоринів I-II поколінь та пеницилінів, близько 80 % виділених штамів стафілококів були резистентними до оксациліну, що є непрямою ознакою продукції бета-лактамаз. Виділені ентеробактерії мали високу чутливість до фосфоміцину, колістину, цефалоспоринів III-IV поколінь (за винятком цефтріаксону), аміноглікозидів, левофлоксацину (за винятком *Klebsiella* spp.). Більше половини штамів були чутливими до карбапенемів, низька чутливість була виявлена до амінопеніцилінів та хлорамфеніколу.

Отримані дані щодо чутливості виділених бактерій свідчать про зниження ефективності антибіотиків широкого спектру дії (фторхінолонів, карбапенемів, азітроміцину, аміноглікозидів та цефалоспоринів) щодо видів, які є найбільш вагомими збудниками госпітальних пневмоній, що доводить нагальну необхідність розробки профілактичних заходів, направлених на зменшення контамінації медичного обладнання, з використанням ефективних та безпечних при контакті з організмом людини дезінфікуючих засобів [189, 190, 192, 194, 195, 198, 199].

Низькою токсичністю та високими протимікробними властивостями володіють поверхнево-активні сполуки. Дезінфектанти з окислювальним механізмом дії (перекис водню, галогенвмісні сполуки) мають швидкий знезаражуючий ефект, тому вони досить широко використовуються для поточної та заключної дезінфекції обладнання [201, 202, 204 – 209].

Порівняльне вивчення протимікробної активності поверхнево-активних сполук (декаметоксину, хлоргексидину біглюконату та полігексагуанідин фосфату) методом розведень дозволило встановити, що згубні концентрації декаметоксину та полігексагуанідину щодо неферментуючих мікроорганізмів знаходились в межах 0,003-0,01 %, а хлоргексидину – 0,004-0,02%. Ентеробактерії та грам-позитивні коки були більш чутливими до дії детергентів і гинули при концентрації розчинів 0,001-0,005% та 0,0005-0,001% відповідно [194].

В порівнянні з детергентами бактерицидна дія перекису водню визначена в більш високій концентрації: 0,02-0,04% для неферментуючих бактерій та 0,004-0,008 % для ентеробактерій та стафілококів. Найменшою активністю серед досліджених дезінфектантів володів розчин септомаксу, мінімальна бактерицидна концентрація якого становила для найбільш стійких мікроорганізмів (*P. aeruginosa*)  $0,21 \pm 0,01\%$ , а для найбільш чутливих (коагулазо-негативні стафілококи)  $0,03 \pm 0,004\%$ . Вперше нами було досліджено чутливість клінічних штамів до нового вітчизняного дезінфікуючого засобу аноліт, що містить активні перекисні сполуки хлору.

Бактерицидну дію готового засобу спостерігали навіть при його розведенні в 2 рази щодо грампозитивних коків (ентерококів, стрептококів, стафілококів), ентеробактерій (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp.), однак штами клебсієл, ацинетобактерій гинули при мінімальній частці дезінфектанта 0,79-0,82 в поживному середовищі. Найбільш стійкими до дії аноліту виявились штами *P. aeruginosa*, ріст яких тільки пригнічувався при максимальній частці дезінфектанту в поживному середовищі  $0,83 \pm 0,019$ . Для інформативної порівняльної оцінки знезаражуючих властивостей

досліджуваних антимікробних сполук нами були використані кількісний суспензійний тест, який дозволив порівняти експозиції, необхідні для повного знищення планктонних форм мікроорганізмів, в умовах дії розчинів різної концентрації [198].

Встановлено, що найшвидше мікроорганізми гинули в 0,1% розчині декаметоксину (через 1-5 хв в залежності від виду мікроорганізмів), а найдовші експозиції для повної загибелі грамнегативних бактерій спостерігались при дослідженні 0,1% розчину полігексагуанідин фосфату та 0,01% розчину хлоргексидину (від 30 до 60 хвилин). Грампозитивні коки (стафілококи та ентерококи) гинули через 1-3 хв при застосуванні розчинів детергентів в концентрації 0,05% та 0,1% , 0,2% розчину септомаксу та перекису водню, проте встановлено, що відповідний ефект дії аноліту спостерігався через 5 хв. Планктонні форми *P.aeruginosa* виявились найбільш стійкими до дії дезінфектантів в умовах кількісного суспензійного тесту: їх повна загибель відбувалась через 30 хв в 3% перекису водню, в 0,02% та 0,05 % розчинах декаметоксину та хлоргексидину, відповідно. Планктонні форми ентеробактерій гинули через 10-20 хв в розчинах хлорвмісних засобів септомакс та аноліт, 10-15 хв в 0,05% розчині хлоргексидину та 30-40 хв в 0,1% та 0,01% розчинах полігексагуанідину та хлоргексидину відповідно.

В умовах проведення дезінфекційних заходів повне знищення потенційно патогенних мікроорганізмів не є абсолютною вимогою для оцінки їх ефективності. Достатньо зменшити кількість опортуністичних мікроорганізмів до рівня, який не буде становити реальну загрозу здоров'ю пацієнта. Таким критерієм є зменшення кількості життєздатних бактерій не менш ніж в  $10^4$ - $10^5$  разів або на 4-5 десяткових логарифмів в порівнянні з початковою кількістю [187, 198]. Враховуючи тривалість поточної дезінфікуючої обробки медичного обладнання, яке контактує з організмом пацієнта, нами було проведено кількісне визначення планктонних форм грамнегативних мікроорганізмів в розчинах дезінфектантів з інтервалом 5 хв. Встановлено, що достатню редукацію кількості клітин *P. aeruginosa* (більше

ніж в  $10^4$  разів) через 5 хв відбувалась в 0,05% розчині декаметоксину, а відповідне зменшення кількості цих мікроорганізмів до безпечного рівня спостерігалась в інших дезінфікуючих засобах через 10-15 хв (3% перекис водню), 20-25 хв (розчини хлоргексидину, септомаксу) або довше. Ацинетобактерії та штами досліджених ентеробактерій виявились більш чутливими до дії дезінфектантів, ніж псевдомонади. Кількість життєздатних клітин зменшувалась до безпечного рівня ( $10^4$ - $10^5$  КУО/мл) відбувалось через 5-10 хв в більшості досліджених дезінфікуючих засобів за винятком хлорвмісних дезрозчинів, 0,1% розчину полігексаметиленгуанідину та 0,01% розчину хлоргексидину.

Врахувати реальні фактори, що спричиняють зменшення ефективності знезаражуючої дії антимікробних засобів, дозволило дослідження їх ефективності на штучно контамінованих мікроорганізмами поверхнях ЕТТ. За даними наукової літератури мікроорганізми здатні утворювати плівки на виробих медичного призначення, які тривалий час перебувають в організмі пацієнта, чому сприяє низка факторів [64, 67, 100]. Мікроорганізми, які перебувають у складі плівки мають пригнічений метаболізм, що зумовлює низьку ефективність антимікробного впливу хіміотерапевтичних засобів та сприяє формуванню своєрідного депо резистентних штамів [17, 68, 70].

Зрілі плівки формуються на полімерних виробих протягом 48-72 год, тому нами були використані для вивчення знезаражуючої дії як щойно контаміновані тест-об'єкти, так і ті, на яких вже утворились бактеріальні біоплівки [198]. Нами встановлено, що експозиції для повного знезараження адгезованих на полімері мікроорганізмів становила 1-5 хв та 15 хв для *P.aeruginosa* при дії 0,05% розчину декаметоксину. Дещо поступався цьому дезінфікуючому засобу 3% розчин перекису водню, який знезаражував контаміновані стафілококами та ентерококами ендотрахеальні трубки за 1-3 хв, ентеробактеріями та кандидами – за 5 хв, а знищення ацинетобактерій та кандидат відбквалось за 15-20 хв. Розчини хлоргексидину, декаметоксину та септомаксу в концентраціях 0,05%, 0,02% та 0,2 % відповідно мали швидкий

знезаражуючий ефект тільки стосовно грампозитивних коків (1 та 3 хв, відповідно); для знезараження грамнегативних контамінантів на виробі необхідно було витримати виріб в розчині від 10-20 хв (контамінація ентеробактеріями) до 15-40 хв (контамінація ацинетобактеріями). Вперше було досліджено ефективність розчину аноліт, який поступався іншим засобам, – його знезаражуюча дія виявлялась через 5 хв щодо адгезованих на поверхні ЕТТ стафілококів та ентерококів, через 15-20 хв щодо ентеробактерій і кандид та через 45 і 60 хв щодо ацинетобактерій та псевдомонад, відповідно.

Тривалість експозицій для знезараження ендотрахеальних трубок різко зростала в так званих брудних умовах. Розчин декаметоксину в концентрації 0,05 % залишався найбільш ефективним, однак знезараження виробу при забрудненні грампозитивними коками відбувалось через 10-15 хв, кандидами – через 20 хв, ентеробактеріями – через 25-40 хв. Для знищення неферментуючих грамнегативних паличок знадобилось 90-120 хв.

Перекис водню значно втрачав знезаражуючі властивості в умовах біологічного забруднення і виявився найменш ефективним: знезараження виробу, контамінованого найбільш чутливими до дії дезінфектантів стафілококами та ентерококами спостерігали після 40-хвилинної експозиції. При проведенні дослідів в “брудних” умовах біологічна активність хлорвмісних засобів критично зменшувалась щодо всіх штамів мікроорганізмів, і навіть стафілококи та ентерококи зберігали життєздатність на поверхнях після 60-ти хвилинної експозиції [187].

Здатність дезінфікуючого засобу руйнувати плівку або порушувати її структуру підвищує вірогідність знищення плівкоутворюючих форм. Наявність у катіонних детергентів миючих властивостей є позитивною додатковою опцією у знищенні плівкоутворюючих форм бактерій. Вивчення ефективності дезінфікуючих засобів щодо плівкоутворюючих форм проводили на тест-об'єктах, які занурювались у бактеріальну суспензію в поживному середовищі з наступною інкубацією в термостаті протягом 48 год. Встановлено, що найбільш вразливими до дії дезінфектантів виявились

плівкові форми золотистих стафілококів, загибель яких відбувалась за 5 хв при знезараженні 0,05 % розчинами детергентів та за 10 хв у розчині перекису водню. Перекис водню виявився більш ефективним для знезараження бактеріальних плівок, утворених ентеробактеріями, ніж розчини детергентів (за винятком плівкових форм *P. vulgaris*): їх знезараження відбувалось за 15 хв у порівнянні з 20 та більше хвилинами для інших дезінфектантів. Знищення плівкових форм ацінетобактерій та псевдомонад відбувалось щонайменше за 30-40 хв при обробці 0,05% розчином декаметоксину та 3% розчином перекису водню.

Хлорвмісні дезінфікуючі засоби (0,2% розчин септомаксу та аноліт) виявились не ефективними для знезараження плівок, утворених псевдомонадами та ацінетобактеріями: мікроорганізми зберігали здатність до розмноження після контакту із засобами при експозиції 180 хв. Біологічна активність септомаксу в застосованій концентрації перевищувала активність аноліту стосовно грампозитивних коків та ентеробактерій. Знищення стафілококів та ентерококів у складі плівок потребувало експозиції 15 хв при зануренні у 0,02% розчин септомаксу та 20 хв в умовах дії аноліту.

Плівкові форми ентеробактерій мали більшу стійкість до дії хлорактивних дезінфікуючих розчинів. Таким чином, експериментально було доведено, що 0,05% розчин декаметоксину мав найвищі знезаражуючі властивості в різних умовах експерименту щодо як планктонних, так і плівкових форм бактерій та кандид. Як катіонний детергент декаметоксин також володіє миючими властивостями, не має токсичного впливу на тканини пацієнта в зазначеній концентрації, а також спроможний підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків [210, 211].

Дезінфектанти з окислювальним механізмом дії (септомакс, аноліт, переуис водню) значно втрачали свою активність в умовах органічного забруднення, проте 3 % розчин перекису водню мав найвищі знезаражуючі властивості щодо планктонних та плівкових форм мікроорганізмів в цій групі засобів. Враховуючі дані про синергічну антимікробну активність



декаметоксину та перекису водню, визначену в попередніх дослідженнях ефективності комбінованих препаратів для антисептичної обробки, нами була поставлена мета дослідити дезінфікуючу дію комбінованого застосування цих засобів [210, 212].

Враховуючи, що для антисептичної обробки використовують лікарські форми декаметоксину у вигляді 0,02% - 0,025% розчинів, а нами була поставлена мета оптимізації режимів дезінфекції виробів, які знаходяться в організмі пацієнта, то застосування комплексного деззасобу, який би містив 0,025% декаметоксину та 1,5% перекису водню було доцільним та обґрунтованим щодо безпечності для організму людини [213 – 215]. Ефективність знезаражуючої дії комплексного дезінфікуючого засобу визначалась методом занурення контамінованих тест-об'єктів (фрагменти ЕТТ) у засіб. Встановлено, швидкість знезараження контамінованих поверхонь відбувалась за 1 хв (при колонізації *S.aureus*), 3 хв в досліді контамінації *A.baumannii*, *E.coli* та *K.pneumoniae* та 5 хв для знищення *P.aeruginosa*, що перевищувало ефективність 0,05% розчину декаметоксину .

Декаметоксин та перекис водню проявляли синергізм дії також щодо плівкових форм бактерій та грибів, що підтверджувалось скороченням терміну знешкодження мікроорганізмів в 2-6 разів в порівнянні з 0,025% та 0,05% розчинами декаметоксину та в 0,7-2 рази в порівнянні з ефективністю 3 % перекису водню. Застосування комплексного засобу для дезінфекційної обробки штучно забрудненої мікроорганізмами поверхні лицевої маски показало швидкий знезаражуючий ефект, що підтверджувалось негативними результатами бактеріологічного дослідження змивів після проведення механічної обробки протягом 1 хв.

На продезінфікованій поверхні *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* та *C. albicans* знищувались через 1 хв, *A. baumannii* – через 3 хв, а *P.aeruginosa* – через 5 хв, що дозволяє рекомендувати комплексний засіб з декаметоксином та перекисом водню як безпечний для пацієнта та високоефективний

протимікробний засіб для санації та поточної дезінфекції медичного обладнання та виробів, які забезпечують респіраторну підтримку пацієнта.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження отримано нові локальні дані щодо видового спектру мікроорганізмів, які контамінують медичне обладнання, що застосовують для респіраторної підтримки пацієнта, вивчено чутливість виділених штамів до антибіотиків. Доведено, що щонайменше 30-50 % виділених штамів резистентні до антибіотиків, які рекомендуються для емпіричного застосування для профілактики та лікування мікробних ускладнень у пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії.

Проведене порівняльне вивчення дезінфікуючих засобів з різними механізмами дії на клітини і показано, що поверхнево-активні дезінфектанти мають переваги над окисниками та хлорвмісними сполуками при знезараженні сильно забруднених поверхонь органічним матеріалом. Вперше вивчено протимікробну активність нових вітчизняних дезінфікуючих засобів аноліт та септомакс щодо клінічних антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів.

На підставі отриманих даних мікробіологічного контролю ефективності дезінфікуючих засобів вперше доведено синергізм протимікробної дії вітчизняного антисептика декаметоксину та перекису водню, що дозволило зменшити концентрацію антимікробних сполук до безпечного для тканин пацієнта рівня та запропонувати комплексний засіб для ефективною та безпечною поточною дезінфекції медичного обладнання (маски, носові канюлі, дихальний контур, тощо) в процесі надання респіраторної підтримки пацієнту.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання – підвищення ефективності методів профілактики інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, на основі результатів дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів, що найчастіше колонізують медичне обладнання для надання дихальної підтримки пацієнтів в умовах стаціонару, і мікробіологічного обґрунтування рекомендацій щодо удосконалення схем його знезараження.

1. Поверхні виробів та медичного обладнання для респіраторної підтримки важко хворих, контамінують умовно-патогенні мікроорганізми (87,5 %), видовий склад яких характеризується різноманіттям, а саме: на поверхні дихальної апаратури переважають стафілококи (35,4%), в т. ч. коагулазо-позитивні (15,4 %), неферментуючі грамнегативні бактерії (27,7 %), недифтерійні коринебактерії (21,5 %), ентеробактерії (6,1 %); на засобах для неінвазивної респіраторної підтримки (лицева маска, носові канюлі) переважають грампозитивні мікроорганізми (стафілококи – 28,1 %, стрептококи – 10,7 %, коринебактерії – 14,0 %), неферментуючі грамнегативні паличкоподібні бактерії (27,0 %); на поверхні засобів для інвазивної респіраторної підтримки в спектрі мікроорганізмів спостерігається переважання грамнегативних бактерій *Acinetobacter* spp. (25,1 %), *P.aeruginosa* – 15,4 %, *Klebsiella* spp. – 5,1 %, *Enterobacter* spp. – 4,6 %, *E. coli* – 3,4 %, грампозитивних мікроорганізмів (коагулазо-позитивні стафілококи – 14,3 %) та дріжджоподібних грибів роду *Candida* (6,3 %).

2. Клінічні штами мікроорганізмів, які контамінують поверхні медичного обладнання для респіраторної підтримки хворих у відділеннях інтенсивної терапії, характеризуються різною антибіотикочутливістю, а саме: зниженням чутливості у штамів *Acinetobacter* spp. та *P. aeruginosa*

(піперацилін/клавуланат – до 59,7 % та 34,3 %, аміноглікозиди – до 52,8 % та 40 %, карбапенеми – до 41,7 %, та 28,6 %, цефалоспорини III-IV поколінь – менше 34,7 %, фторхінолони – до 27,7 % та 20 %, відповідно); посередньою антибіотикочутливістю *Staphylococcus* spp. до гентаміцину (72,1 %), фторхінолонів (63,3 – 66,7 %), та її зниженням до стрептоміцину (51,7 %), бета-лактамних антибіотиків (менше 36,7 %), в т.ч. до оксациліну (20,9 %); низькою чутливістю ізолятів *Enterococcus* spp. до цефалоспоринів (цефазоліну – 16,7 %, цефуроксим – 25,0 %), аміноглікозидів (гентаміцин – 8,0 %, стрептоміцин – 33,3 %); достатньою чутливістю ентеробактерій до цефепіму (до 68,8 %), меропенему (до 62,5 %), тобраміцину (до 81,8 %), що унеможливує вибір універсального ефективного хіміотерапевтичного засобу для впливу на різні групи мікроорганізмів. Сприятливою є достатня ефективність резервних антибіотиків колістину (90,9-100 %) щодо переважної більшості штамів грамнегативних мікроорганізмів та тігецикліну (100 %) і ванкоміцину (більше 70 %) проти грампозитивних коків.

3. Сучасні дезінфікуючі засоби на основі катіон-вмісних повернево-активних сполук декаметоксин, полігексаметиленгуанідину фосфат забезпечують ефективне пригнічення розмноження та загибель клінічних штамів провідних мікробних контамінантів обладнання для респіраторної підтримки, зокрема неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів (*Acinetobacter* spp., *B.ceracia*, *S.maltophilia*) з деякою перевагою бактерицидної дії останнього на *P. aeruginosa* ( $p<0,05$ ), і достовірною перевагою їх бактерицидних властивостей проти розчинів хлоргексидину біглюконату в 1,5-2 рази ( $p<0,001$ ). Розчини декаметоксину, полігексаметиленгуанідину, хлоргексидину бактерицидно діють на ентеробактерії родів *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* та грампозитивні коки, з найвищою активністю декаметоксину щодо *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *S. pneumonia* ( $p<0,001$ ), переважаючи за активністю перекис водню ( $p<0,001$ ), хлорвмісні засоби септомакс ( $p<0,001$ ) і аноліт ( $p<0,001$ ).

4. Знезаражуюча дія поверхнево-активних дезінфектантів характеризується найвищою активністю 0,1% розчину декаметоксину, що забезпечує швидку загибель планктонних форм грампозитивних коків (стафілококи, ентерококи), представників родини *Enterobacteriaceae*, неферментуючих бактерій (до 3 хв) в т.ч. *P.aeruginosa* (до 5 хв), які адгезуються на поверхні дихальної апаратури та засобах респіраторної підтримки, що зберігає перевагу у знезаражуючій активності, навіть при зменшенні концентрації засобу в розчині до 0,02 % (на 15 - 30 хв) у порівнянні з 0,1 % полігексаметиленгуанідином фосфатом та 0,01 % хлоргексидином біглюконатом, незважаючи на подовження часу знищення ентеробактерій (15 - 25 хв), неферментуючих грамнегативних бактерій (20 - 30 хв). Помітні переваги знезаражуючої активності щодо плівкових форм мікроорганізмів мають 0,05% розчин декаметоксину та 3 % розчин перекису водню, з істотною перевагою останнього щодо штамів *E. coli*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*. Незважаючи на достатню ефективність розчинів, які містять активні сполуки хлору (септомакс, аноліт), їх активність щодо планктонних форм та плівкових форм мікроорганізмів досягається в терміни, які значно перевищують тривалість знезараження у поверхнево-активних дезінфектантах і 3% розчині перекису водню.

5. В умовах, наближених до практичного використання 0,05% розчини декаметоксину, хлоргексидину та 3% розчин перекису водню забезпечують знезараження поверхонь, забруднених стафілококами та ентерококами за 1-3 хв, ентеробактеріями та кандидами за 5-10 хв, найтриваліші експозиції необхідні для елімінації з поверхні полімерних виробів неферментуючих грамнегативних бактерій (15-30 хв). В умовах значного біоорганічного забруднення перекис водню практично втрачає дезінфікуючі властивості, що доведено значним подовженням ефективних експозицій для знезараження біологічно забруднених контамінованих поверхонь: стафілококами, ентерококами (40 хв) та ентеробактеріями (90-120 хв). Плівкові форми мікроорганізмів мають вищу стійкість до дії зазначених дезінфектантів, що

визначається збільшенням тривалості експозицій для знезараження грампозитивних коків (в 5 разів), ентеробактерій (в 3-5 разів) та неферментуючих бактерій (в 6-8 разів). Розчин септомаксу в концентрації 0,2% та засіб аноліт не можуть бути рекомендовані для проведення дезінфекції методом занурення в умовах біологічного забруднення та утворення плівкових форм мікроорганізмів, так як знезаражуючі експозиції даних дезінфектантів щодо найбільш стійкої групи мікроорганізмів перевищують 180 хв.

6. Експериментально доведено, що декаметоксин та перекис водню у складі комплексного дезінфекційного препарату демонструють синергічну антимікробну дію на основні групи мікроорганізмів, що дозволяє зменшити ефективні знезаражуючі експозиції в умовах контамінації обладнання планктонними формами до 1-5 хв, для знезараження плівкових форм мікроорганізмів та забруднених органічними залишками медичних виробів до 5-10 хв. В умовах, наближених до практичного застосування, дезінфекція виробів після механічної обробки шляхом застосування 0,05% розчину декаметоксину та 3% перекису водню забезпечує знищення бактерій та дріжджоподібних грибів на контамінованих поверхнях за 3-5 хв при застосуванні комплексного засобу на основі декаметоксину (0,025%) та перекису водню (1,5%) дозволяє скоротити тривалість знезараження забруднених об'єктів за 1-3 хв, що забезпечує ефективну поточну дезінфекцію дихальної апаратури та безпосереднього сегментів дихального контуру, які контактують з організмом пацієнта для зменшення ризику виникнення госпітальних інфекційних ускладнень.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На основі результатів проведеного в межах регіонального багатопрофільного лікувального закладу дослідження складу мікроорганізмів, виділених з поверхонь обладнання та засобів для респіраторної підтримки, окреслено порогові показники характеру мікробної колонізації, які засвідчують закономірну тенденцію переважання бактерій роду *Staphylococcus spp.* (33,5 %), *Acinetobacter spp.* (31,1%), *Pseudomonas spp.* (12,4%), представників родини *Enterobacteriaceae* (10,8 %), дріжджоподібних грибів роду *Candida* (5,1 %), що контамінують дихальний контур в процесі його використання, поверхні лицевих масок і носових канюль пацієнтів після проведеної респіраторної підтримки більше чотирьох діб поверхні ендотрахеальних трубок, поверхні клинка ларингоскопу після процедури інтубації трахеї та дистальній частині бронхоскопу після бронхокопії у пацієнтів з респіраторною підтримкою, що слід враховувати як потенційну загрозу спричинення та поширення в межах лікувального закладу інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги при налагодженні респіраторної підтримки важкохворим у відділеннях інтенсивної терапії.

2. Фармацевтичною промисловістю України в серійному виробництві сучасних вітчизняних антисептичних засобів на основі декаметоксину використовується поповнену новими даними нормативна документація, а саме реєстраційне посвідчення на лікарський засіб декаметоксин (порошок, субстанція) № UA/12180/01/01 (наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017 р.. Згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» та постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)»), з необмеженим терміном дії в Україні.

3. Згідно затвердженої Фармакологічним комітетом МОЗ України інструкції з медичного застосування вітчизняні антисептичні засоби на основі декаметоксину, які володіють ефективною бактерицидною, фунгицидною дією, рекомендовані до використання закладами охорони здоров'я в якості дезінфектантів для профілактики гнійно-запальних інфекційних захворювань шляхом дезінфекції водостійких поверхонь, гігієнічної обробки рук медичного персоналу та безпосередньої антисептичної обробки пошкоджених ділянок шкіри і слизових оболонок. Дозволено до застосування 0,1% водний розчин декаметоксину для стерилізаційної обробки обладнання, медичного інструментарію.

4. В комплекс заходів профілактики виникнення інфекційних ускладнень при проведенні респіраторної підтримки важкохворим та для попередження поширення мікробних збудників в умовах лікувального закладу доцільною є додаткова поточна дезінфекція попередньо вимитих поверхонь медичної апаратури та медичних виробів з використанням засобів з високими миючими властивостями, широким спектром антимікробної дії, швидкою інактивацією мікроорганізмів та відсутністю токсичної дії, пріоритетними з яких слід вважати поверхнево-активні препарати 0,1-0,05-0,02 % розчини декаметоксину (час експозиції – 5-10-30 хв), 0,1 % розчин полігексаметиленгуанідину фосфату (час експозиції – 60 хв), 0,05% розчину хлоргексидину (час експозиції – 30 хв). Ефективне знищення потенційних збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням дихальної підтримки, досягається в 3% розчину перекису водню при експозиції не менше 30 хв, в 0,2% розчині септомаксу – не менше 45 хв, а в аноліті – не менше 60 хв. З урахуванням біологічних властивостей мікробних збудників інфекцій для попередження ризику формування їх плівкових форм на поверхнях тест-об'єктів дезінфекційні заходи слід повторювати не рідше 12-24 год. В умовах забруднення біологічними рідинами об'єкти потребують попереднього очищення перед знезараженням, а перевагу слід надавати засобам з групи



поверхнево-активних дезінфектантів, які не втрачають протимікробної активності в присутності органічних сполук.

5. Для антисептичної обробки виробів, які знаходяться в організмі пацієнта, доцільним є використання лікарських форм декаметоксину у вигляді 0,02 % - 0,025 % розчинів (препарати декасан та горостен), які є безпечними при тривалому контакті із слизовими оболонками.

6. Перспективним та обґрунтованим щодо підвищення ефективності дезінфекції та безпечності для організму людини слід вважати альтернативним застосування комплексного деззасобу з вмістом 0,025 % декаметоксину і 1,5 % перекису водню, який готують шляхом додавання до 0,05 % розчину декаметоксину 3 % розчину перекису водню в співвідношенні 1:1 безпосередньо перед застосуванням, що забезпечує ефективне швидке (до 5 хв) знищення потенційних збудників інфекцій, пов'язаних з наданням респіраторної підтримки.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ**

1. World Health Organization. (2012). *The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action*. WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44812>
2. Qazi S et al. (2008). *Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia (GAPP): Report of an informal consultation*. Geneva, World Health Organization.
3. Усенко Л. В., Криштафор А. А. (2006). *Профилактика и антибактериальная терапия инфекций, ассоциированных длительной медицинской инвазией*. Днепропетровск.
4. Онищенко Г. Г. (2006). О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекционными болезнями. *Стерилизация и госпитальные инфекции*, 1, 5-7.
5. Салманов А. Г., Слепова Л. Ф. (2018). Епідеміологічний нагляд за нозокоміальною пневмонією у відділеннях інтенсивної терапії: проблеми та шляхи їх вирішення. *International Journal of Antibiotics and Probiotics*, 4-5 (4), 22-29.
6. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» у 7 редакціях (наказ МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762 із змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 10.04.2020 № 852, від 21.07.2020 № 1653, від 17.09.2020 № 2116, від 11.11.2020 № 2583, від 20.11.2020 № 2693, від 31.12.2020 № 3094).
7. Lansbury L, Lim B. et al. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 81(2), 266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
8. Matthew Zirui Tay, Chek Meng Poh, Laurent Rénia, Paul A. MacAry and Lisa F. P. Ng. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature*, 20, 363-374.

9. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M., Fernandez-Pittol M. et al. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*, 27(1), 83-88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
10. Фещенко Ю. І, Голубовська О. А., Гончаров К. А., Дзюблик Я. О., Дзюблик Я. О., В. В. Дмитриченко, Г. Б. Капитан, В. Я. Клягін, Ю. М. Мостовий, О. О. ... Юдіна Л. В. (2013). Госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов. *Український пульмонологічний журнал*, 2, 57-66.
11. Warren D. K., Shukla S. J., Olsen M. A. et al. (2003). Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical. *Crit. Care Med*, 31, 1312-1317.
12. Am. J. Respir. (2005). Hospital-acquired pneumonia Guideline Committee of American Thoracic Society and Infection Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired Ventilator - associated and healthcare-associated pneumonia. *Crit. Care Med*, 171, 388-416.
13. Антонович Ж. В. (2019). Нозокомиальна пневмонія: сучасні підходи до діагностики та лікування. *Неотложная кардиология и кардио-васкулярные риски*, Т. 3 (20), 626–635.
14. Blot S., Koulenti D., Dimopoulos G., Martin C., Komnos A., Krueger W. A. et al. (2014). Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. *Crit Care Med*, 42, 601–9.
15. Кузьмин М. Д., Картанова О. Л., Хайрулін О. Л. (2013). Характеристика мікрофлори, виділеної при штучній вентиляції легких. *Журн. Микробиол*, 4, 69-72.
16. Фещенко Ю. І та ін. (2012). *Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичний посібник)*, Київ.

17. Smith K., Hunter I. S. (2008). Efficacy of common hospital biocides with biofilms of multi-drug resistant clinical isolates. *J Med Microbiol*, 57, 966–973.
18. Яковлева О. О., Ільченко А. Б. (2012). Особливості діагностики та антибактеріальної терапії госпітальної пневмонії у хворих нейрохірургічного відділення. *Український нейрохірургічний журнал*, 3, 42-47.
19. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. (Ed). (2017). *Infectious disease essentials*, Philadelphia, PA: Elsevier.
20. Глумчер Ф. С. (2007). Аспіраційна пневмонія. *Внутренняя медицина*, Т.6 (6), 25-28.
21. Гельфанд Б. Р., Белоцерковский Б. З., Проценко Д. Н. и др. (2003). Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. *Инфекции и антимикробная терапия*, Т.5 (5-6), 124-129.
22. Чучалин А. Г., Гельфанд Б. Р. (2009). Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации). *Клин микробиол антимикроб химиотер*, Т. 11, 2, 100 – 142.
23. Miquel Ferrer, Leonardo Filippo Difrancesco, Adamantia Liapikou, Mariano Rinaudo, Marco Carbonara, Gianluigi Li Bassi...Antoni Torres. (2015). Polymicrobial intensive care unit-acquired pneumonia: prevalence, microbiology and outcome. *Critical Care*, 19 (450), 1-10. DOI 10.1186/s13054-015-1165-5
24. McQuillen D. P., Duncan R. A. (2005). Ventilator-associated pneumonia: emerging principles of management. *Infect Med*, 22 (3), 104 – 118.
25. Hunter J. Annadurai M. (2007). Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK. *Eur J Anaesthesiol*, 24(11), 971-977.
26. Klompas M. (2007). Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA*, 297 (14), 1583-1593. Режим доступу до журналу: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=206558>.
27. Jordi Rello, Jacques Schrenzel, Alexandre M Tejo. (2021). New insights into pneumonia in patients on prolonged mechanical ventilation: need for a new paradigm addressing dysbiosis. *J Bras Pneumol*, 47(3), e20210198. doi: 10.36416/1806-3756/e20210198

28. Pawar M., Mehta Y., Khurana P. et al. (2003). Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, outcome, and microbiology. *J. CardiothoracVasc. Anesth*, 17, 22-28.
29. Tomas Kondratas, Vaidotas Gurskis, Rimantas Kevalas Astra Vitkauskiene, Dovile Evalda Grinkeviciute, Laimute Vaideliene. (2018). Microbial colonization of the lower airways afer insertion of a cufed endotracheal tube in pediatric patients. *SIGNA VITAE*, 14 (1), 30-37.
30. Недашківський С. М., Бабак С. І., Галушко О. А. (2014). Антибактеріальна терапія госпітальних пневмоній. *Медицина неотложных состояний*, 3 (58), 121-125.
31. Мизиев И. А., Зекорева И. А. (2008). Нозокомиальная пневмония у хирургических больных. *Анналы хирургии*, 5, 42-46.
32. Kolef M. H., Chaster J., Fagon J.Y. et al. (2014). Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med*, 42 (10), 2178-2187.
33. Рачина С. А., Козлов Р. С., Шаль Е. П. (2011). Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационара. *Пульмонология*, 1, 5-18.
34. Ємець Р. М., Філоненко Г. В., Жовнір В. А., Кирик Д. Л. (2017). Інфекційні респіраторні ускладнення та їх мікробіологічна характеристика у дітей кардіохірургічного профілю. *Клінічна хірургія*, 10, 30-32. Doi 10.26779/2522-1396.2017.10.30
35. Romy Soussana , Caroline Schimpfa , Benoît Pilmisb , Thècle Degroote, Marc Tran, Cédric Bruel, François Philippart. (2019). Ventilator-associated pneumonia: The central role of transcolonization. *J Crit Care*, 50, 155-161.
36. Alireza Abdollahi, Saeed Shoar, Narsin Shoar. (2013). Microorganisms' colonization and their antibiotic resistance pattern in oro - tracheal tube. *Iran JMicrobiol*, 5 (2), 102-107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696843/>

37. Segana Hasan Abdul Cader, Fahim Ahmed Shah, S K G Reghunandan Nair. (2020). Tracheostomy colonisation and microbiological isolates of patients in intensive care units – a retrospective study. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 26, 6 (1), 49-52 doi: 10.1016/j.wjorl.2019.04.002.

38. Sneha S Savanur, Hemamalini Gururaj (2019). Study of Antibiotic Sensitivity and Resistance Pattern of Bacterial Isolates in Intensive Care Unit Setup of a Tertiary Care Hospital. *Indian J Crit Care Med*, 23 (12), 547-555. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23295.

39. Lijuan Shen, Fei Wang, Junfeng Shi, Weixin Xu etc. (2019). Microbiological analysis of endotracheal aspirate and endotracheal tube cultures in mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med*, 19,162.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6712863/>

40. Jordi Rello, Thiago Lisboa, Despoina Koulenti. (2014). Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. *Lancet Respir Med*, 2 (9), 764-774. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70171-7

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151022>

41. Margaux Lepainteura, Adam Ognab , Bernard Clairb , Aurélien Dinhc, Catherine Tarragonb, Hélène Prigentb ... Christine Lawrenceca. (2019). Risk factors for respiratory tract bacterial colonization in adults with neuromuscular or neurological disorders and chronic tracheostomy. *Resp Med.*, 152, 32-36

42. Hemanth Natham, Swarnalatha Kondagadapu, Vinay Kadiyala, Alladi Mohan, Abhijit Chaudhury, Aloka Samantaray. (2019). Bacterial Colonisation and Antibiotic Sensitivity Profile of Endotracheal Tubes in Mechanically Ventilated Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, Vol.13 (1): UC01-UC06. DOI: 10.7860/JCDR/2019/37402.12457

43. Pitiriga et al. (2020). Central venous catheter-related bloodstream infection and colonization: the impact of insertion site and distribution of multidrug-resistant pathogens. *Antimicrob Resist Infect Control*, 9 (189). DOI: 10.1186/s13756-020-00851-1.

44. Munoz-Price L. S., Weinstein R. A. (2008). Acinetobacter infection. *N Engl J Med.*, 358, 1271–1281.
45. IDSA Report. Bad Bugs. (2009). No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 48, 1-12.
46. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Женева, ВОЗ. URL: [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_Russian.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf) )
47. Shorr A. F., Combes A., Kollef M. H. (2006). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit length of stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. *Crit. Care Med.*, 34, 700-706.
48. Демиховская Е. В. (2011). Беседы с микробиологом. *Болезни и антибиотики*, 2 (05), 13-19.
49. Белобородов В. Б. (2012). Проблемы антибактериальной терапии тяжелых инфекций на примере нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких, и сепсиса. *Болезни дыхательных путей*, 6, 289-293.
50. Чуб О. І., Більченко О. В., Годлевська О. М., Тесленко С. В. (2019). Лікування інфекцій сечової системи в умовах зростаючої антибіотикорезистентності: Antimicrobial Stewardship program. *Український журнал нефрології та діалізу*, 3 (63), 62-71.
51. Wu C. L., Chan M. C, Chang G. C. (2006). Etiology and cytokine expression in patients requiring mechanical ventilation due to sever community-acquired pneumonia. *J. Formos. Med. Assoc.*, 105, 49-55.
52. Геглюк О. М. Антонян І. М. (2018). Епідеміологічні та етіологічні особливості інфекцій сечовивідних шляхів, сучасний стан проблеми (огляд літератури). *Урологія.*, 22 (2), 86-91.

53. Burak S. Engelhart S., Exner M. (2006). Nosokomiale Ausbrüche multiresistenter *Klebsiella pneumoniae*-Stämme auf Intensivstationen. *Chemotherapie Journal*, 15, 112-118.

54. Шагинян И.А., Чернуха М. Ю. (2005). Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций :клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Болезни и возбудители*, 7 (3), 271-285.

55. Байгозина Е. А., Совалкин В. И., Лукач В. Н. (2009). Анализ клинических особенностей и исхода вентилятор-ассоциированной пневмонии, связанной с *Pseudomonas aeruginosa*, в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*, 2, 62-64.

56. Solh A. E. (2008). Persistent infection with *Pseudomonas aeruginosa* in ventilator-associated Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 178 (5), 513-519.

57. Kabak E, Hudkova J., Magyarics Z. (2019). The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: a single-center prospective observational study. *BMC Infect Dis.*, 19 (1), 75-76. doi: 10.1186/s12879-019-4367-7.

58. Paterson D. L. (2006). The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin. Infect. Dis.*, 43 (2), 43-48.

59. Белоцерковский Б. З., Гельфанд. Е. Б., Попов Т. В. (2008). Проблемные госпитальные микроорганизмы. *Acinetobacter* spp. – возбудитель или свидетель? *Инфекции в хирургии*, 1, 18-25.

60. Назарчук О. А., Нагайчук В. І., Палій В. Г. (2016). Етіологічна структура, властивості збудників ускладнень у хворих з опіками. *Профілактична медицина*, 1–2 (26), 68 – 72.

61. Недашківська В. В., Дронова М. Л., Вринчану Н. О. (2016). Біоплівки та їх роль в інфекційних захворюваннях. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 4 (98), 10-13.



62. Синетар Е. О. (2018). Формування біоплівки мікроорганізмами та їх значення у медицині. *Вісник проблем біології і медицини*, 2 (144), 59-63. DOI 10.29254/2077-4214-2018-2-144-59-63

63. Маянский А. Н., Чеботарь И. В., Руднева Е. И. (2012). *Pseudomonas aeruginosa*: характеристика биопленочного процесса. *Молекулярная генетика, микробиология, и вирусология*, 27 (1), 3-6.

64. Собкова Ж. В. Філоненко Г. В., Сурмашева О. В., Росада М. О. (2017). Вивчення видового складу мікроорганізмів в біоплівках на судинних та сечових катетерах у багатопрофільному стаціонарі. *ScienceRise: Biological Science*, 2 (5), 38-42. DOI: 10.15587/2519-8025.2017.99686

65. Pierre-Eric Danin, Emmanuelle Girou, Patrick Legrand. (2015). Description and Microbiology of Endotracheal Tube Biofilm in Mechanically Ventilated Subjects. *Respiratory Care*, 60 (1), 21-29; <https://doi.org/10.4187/respcare.02722>

66. Марушко Ю. В., Гищак Т. В. (2016). Утворення біоплівок при респіраторній патології. Вплив амброксолу на біоплівки дихальних шляхів (огляд літератури). *Здоровье ребенка*, 2 (70), 88—94.

67. Трофіменко Ю. Ю., Буркот В. М., Макац Є. Ф. (2016). Динаміка утворення біоплівок на поверхні ендотрахеальних інтубаційних трубок *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 26, 23-26.

68. Lee K. W., Periasamy S., et al. (2014). Biofilm development and enhanced stress resistance of a model, mixed-species community biofilm. *The ISME journal*, 8 (4), 894–907.

69. Назарчук О. А., Фаустова М. О. (2017). Біоплівкоутворюючі властивості клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 29, 7-10.

70. Penesyan A. (2015). Antibiotic discovery: combatting bacterial resistance in cells and in biofilm communities. *Molecules*, 20 (4), 5286–5298.

71. Синетар Е. О., Брич О. І., Лоскутова М. М., Ткачик І. П. (2014). Антибіотикостійкість та адгезивні властивості катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів. *Мікробіологічний журнал*, 76, 3, 36-41.
72. Туркутюков В. Б., Ибрагимова Т. Д., Фомин Д. В. (2013). Молекулярные особенности морфологии биопленок, формируемых штаммами неферментирующих грамотрицательных бактерий. *Тихоокеанский медицинский журнал*, 4, 44-47.
73. Nazarchuk O. A., Faustova M. O., Bobyr V. V., Kordon Yu. V. (2018). The investigation of the relationship between biofilm-forming properties of clinical strains of *P.aeruginosa* and their sensitivity to antiseptic medicines. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22 (3), 403-406.
74. Samieefard Shahla, Kiasat Neda, Noorbakhsh Fatemen, Baghdadi Elham, Nateghi Farzaneh, Ahmadi Mandana...Khodavaisy Sadegh Samieefard. (2014). Microbial colonization of endotracheal tube in intensive care unit patients. *International Journal of Molecular and Clinical Microbiology*, 4 (2), 424-427.
75. Andree-Anne Boisvert, Matthew P. Cheng, Don C. Sheppard, and Dao Nguyen. (2016). Microbial Biofilms in Pulmonary and Critical Care Diseases. *Ann Am Thorac Soc.*, 13(9), 1615-1623.
76. Weigel L. M. (2007). High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother*, 51 (1), 231-238.
77. Ioannis A. Pneumatikos, Christos K. Dragoumanis, Demosthenes E. Bouros, David S. Warner, Mark A. Warner. (2009). Ventilator-associated Pneumonia or Endotracheal Tube-associated Pneumonia? An Approach to the Pathogenesis and Preventive Strategies Emphasizing the Importance of Endotracheal Tube. *Anesthesiology*, 110, 673-680. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819868e0>
78. Amanda C. Zangirolamia, Lucas D. Diasa, Kate C. Blancoa. (2020). Avoiding ventilator-associated pneumonia: Curcumin-functionalized endotracheal tube and photodynamic action. *PNAS*. 117(37), 22967-22973.

79. M. Barnes, et al. (2019). Antimicrobial polymer modifications to reduce microbial bioburden on endotracheal tubes and ventilator associated pneumonia. *Acta Biomater*, 91, 220–234, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.04.042>
80. Raad I. I., Mohamed J. A., Reitzel R. A., Jiang Y., Dvorak T. L., Ghannoum M. A... Chaftari A. M. (2011). The prevention of biofilm colonization by multidrug-resistant pathogens that cause ventilator-associated pneumonia with antimicrobial-coated endotracheal tubes. *Biomaterials*, 32, 2689–2694.
81. Омарова С. М., Муталипова З. М-К., Нурмагомедова З. М. (2012). Видовой состав и биологические свойства возбудителей нозокомиальных пневмоний, выделенных в стационарах хирургического профиля Махачкалы. *Клиническая лабораторная диагностика*, 12, 38-40.
82. Zolfaghari P. S. Wyncoll D. L. (2011). The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, 15, 310.
83. Данцинг И. И., Скипский И. М., Левин Н. Ф. (2011). Нозокомиальная пневмония в танатогенезе пациентов с тяжелой внелегочной патологией. *Пульмонология*, 6, 58-61.
84. Тараненко О. І., Пасечник Д. А., Марущак М. І. (2013). Основні фактори ризику розвитку госпітальних пневмоній та роль медичної сестри у їх профілактиці. *Медсестринство*, 4, 22-25.
85. Rosenblatt-Farrell N. (2009). The landscape of antibiotic resistance. *Environmental Health Perspectives*, 117 (6), 244—50.
86. Ковальчук В. П., Кондратюк В. М., Коваленко І. М., Буркот В. М. (2019). Фенотипові і генотипові детермінанти антибіотикорезистентності грамнегативних бактерій – етіологічних чинників інфекційних ускладнень бойових ран. *Мікробіологічний журнал*, 81 (1), 61-71.
87. Назарчук О. А., Стародуб А. І., Римша О. В., Стародуб В. А., Колодій С. А. (2018). Характеристика етіологічної структури та чутливості до антибіотиків, антисептиків збудників інфекційних ускладнень органів дихання у дітей з критичними станами. *Вісник ВНМУ*, 22 (2), 311-318.

88. Буркот В. М. (2016). Біологічні властивості збудників ускладнень у хворих з опіками. *Вісник проблем біології і медицини*, Полтава. 2, Т. 3 (130), 210-213.
89. Нагайчук В. І., Назарчук О. А., Осадчук Н. І., Палій Д. В., Назарчук Г. Г., Кьоніг Е., Сорокоумова Л. К., Гончар О. О. (2018). Дослідження чутливості до антимікробних препаратів *Acinetobacter baumannii* як збудників інфекційних ускладнень у хворих з важкими опіками. *Вісник ВНМУ*, Т 22 (2), 306-311.
90. Ilse Vandecandelaere, Nele Matthijs, Hans J Nelis, Pieter Depuydt, Tom Coenye (2013). The presence of antibiotic-resistant nosocomial pathogens in endotracheal tube biofilms and corresponding surveillance cultures. *Path Dis*, 69 (2), 142-148.
91. Urban C., Bradford P.A., Tuckman M. (2008). Carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase b-lactamases associated with long-term care facilities. *Clin. Infect. Dis*, 46, 127-130.
92. Langford B. J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 26 (12), 1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016..
93. Struelens M. J., Monnet D. L., Magiorakos A. P. (2010). European NDM-1 Survey Participants: New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Euro Surveill*, 15 (46), 1971-1976.
94. Price J. R., Cole K., Bexley A., Kostiou V., Eyre D. W., Golubchik T., Wilson, D. J.... Paul J. (2017). Modernising Medical Microbiology informatics group (2017). Transmission of *Staphylococcus aureus* between health-care workers, the environment, and patients in an intensive care unit: a longitudinal cohort study based on whole-genome sequencing. *The Lancet. Infectious diseases*, 17 (2), 207–214. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30413-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30413-3)

95. Климова Г. М., Акимикин В. Г., Карпун Н. А. (2006). Эпидемиология и профилактика септических инфекционных осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 3 (28), 33-37.
96. Мхоян Г. Г., Акопян Г. Р. (2006). Сравнительная оценка эмпирической антибактериальной терапии вентилятор - ассоциированной пневмонии. *Анестезиология и реаниматология*, 2, 57-61.
97. Сидоренко С. В., Резван С. П., Еремина Л. В. (2005). Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей. *Антибиотики и химиотерапия*, 50 (2-3), 33-41.
98. O'Grady N. P. (2011). *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections*.
99. Siyi He, Bocheng Chen, Wei li, Junyan Yan. (2014). Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148 (6), 3148-55. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.107
100. Thiago de Oliveira, Ferreira Rafael, Yoshio Koto, Gabriel Fialkovitz da Costa, Leite Giselle, Burlamaqui Klautau...Idalgo da Fonseca Souza. (2016). Microbial investigation of biofilms recovered from endotracheal tubes using sonication in intensive care unit pediatric patients. *Braz J Infect Dis*, 20 (5). <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.07.003>
101. Luyt C. E., Aubry A., Lu Q. et al. (2014). Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 58 (9), 1372-1380.
102. Омарова С. М., Саидова П. С., Исаева Р. И., Багандова Д. Ш. (2021). Изучение резистентности к антибиотикам возбудителей внутрибольничной пневмонии в отделении интенсивной терапии республиканской клинической больницы г. Махачкалы. *Проблемы медицинской микологии*, 23 (2), 121-122.

103. Vatopoulos A. (2008). High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece — a review of the current evidence. *Eurosurveillance*, 13 (4).

104. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. (2018). Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре. *Инфекция и иммунитет*, 8 (1), 79-84. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-1-79-84>

105. Latania K., Logan, Robert A., Weinstein. (2017). The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *The Journal of Infectious Diseases*, 215 (S1), 28-36. DOI:[10.1093/infdis/jiw282](https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282)

106. Фоміна Н. С., Вовк І. М., Прокопчук З. М. (2018). Ефективність використання антибіотиків у випадку вентилятор-асоційованих пневмоній новонароджених. *Раціональне використання антибіотиків: I міжнар. конгрес., тези доп.*: 15-16 листопада, Київ.

107. Nazarchuk O. A., Dmytriiev D. V., Dmytriiev K. D., Nazarchuk H. H., Zaletskiy B. V. (2018). Characteristics of infectious complications in critically ill patients. *Wiadomosci Lekarskie*, 71 (9), 1784-1792.

108. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 81 (2), 266-275. doi: [10.1016/j.jinf.2020.05.046](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046).

109. Hunter J., Annadurai M. (2007). Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK. *Eur J Anaesthesiol*, 24 (11), 971-977.

110. Леушин К. Ю., Багишев Р. А. (2011). Профилактика вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов, находящихся на длительной ИВЛ. *Вестник интенсивной терапии*, 3, 55-58.

111. Еременко А. А., Зорин Д. Е., Егоров В. М. (2007). Профилактика нозокомиальных пневмоний в послеоперационном периоде с использованием

дыхательных фильтров при искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология*, 3 (3), 95-99.

112. Senanayaker E. L., Giri S., Gopal A., Nevill H. Luckraz. (2017). Incidence of endotracheal tube colonization with the use of PneuX endotracheal tubes in patients following cardiac surgery. *Journal of Hospital Infections*, 95 (1), 81-86.

113. Pacheco-Fowler V., Gaonkar T., Wyer P. C., Modak S. (2004). Antiseptic impregnated endotracheal tubes for the prevention of bacterial colonization. *The Journal of hospital infection*, 6 (9).

114. Coffin, S., Klompas, M., Classen, D., Arias, K., Podgorny, K., Anderson, D., Yokoe, D. (2008). Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 29 (1), 31-40. doi:10.1086/591062

115. Berra L. et al. (2008). Antimicrobial-coated endotracheal tubes: an experimental study. *Intensive Care Medicine*, 8. DOI 10.1007/s00134-008-1099-3

116. Kollef M. H., Afessa B., Anzueto A., Veremakis C., Kerr K. M., Margolis B. D... Hubmayr R. D. (2008). NASCENT Investigation Group. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA*, 300, 805–813.

117. Tokmaji G., Vermeulen H., Muller M. C., Kwakman P. H., Schultz M. J., Zaat S. A. (2015). Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 8. CD009201.

118. H.Vögeling et al., (2019). Synergistic effects of ultrasound and photodynamic therapy leading to biofilm eradication on polyurethane catheter surfaces modified with hypericin nanoformulations. *Mater. Sci. Eng*, 103, 109749.

119. Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Piskorz J., Mielcarek J. (2019). Porphyrinoid photosensitizers mediated photodynamic inactivation against bacteria. *Eur. J. Med. Chem*, 175, 72–106.

120. Björling G. et al. (2015). Tolerability and performance of BIP endotracheal tubes with noble metal alloy coating—A randomized clinical evaluation study. *BMC Anesthesiol*, 15, 174–184.

121. Zhaoshuang Li, He liu, Lina Ma, Shibin Shang, Zhanqian Song. (2020). Surface modification of silicone elastomer with rosin acid-based quaternary ammonium salt for antimicrobial and biocompatible properties. *Materials&Design*, 186, 1-8493. 1-9<https://doi.org/10.1016/j.matdes.2020.108493>

122. Rachel T. Mathew, Ralph P.Cooney, Colin C. Doyle, Simon Swift, Christian Haessler. (2020). Anchored quaternary ammonium salts adsorbed on polyurethane film surfaces. *Progress in Organic Coating*, 138. 105343

123. Бектемірова Р. М., Хіміч С. Д., Кондратюк В. М., Крижановська А. В., Фомін О. О. (2018). Оцінка ефективності лікування експериментальної гнійної рани м'яких тканин з використанням полімерного антимікробного композиту у вигляді депо форми декаметоксину. *Вісник ВНМУ*, 22 (2), 318-324.

124. Про організацію профілактики внутрішньо лікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 234. ( 2007).

125. Про організацію контролю та профілактики післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до дії антимікробних препаратів. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №236 (2012).

126. Методичні рекомендації «Очищення, дезінфекція та стерилізація наркозно-дихальної апаратури», затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України №221 від 12.03.2010 р.

127. Про затвердження заходів та засобів щодо попередження інфікування при проведенні догляду за пацієнтами. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1777. (2020).

128. Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Палій Д. В., Назарчук О. А., Агафонов К. В. (2018). Обґрунтування застосування антисептичних



препаратів в системі профілактичних і лікувальних заходів (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*, 422 (22), 138-146.

129. Михайлик О. І. (2015). Про рідкі лікарські форми антисептичної дії. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 1 (17), 107-114.

130. Веселов С. В. и др. (2018). *Антибактериальные препараты: дезинфицирующие средства и антисептики. Общие принципы антибиотикотерапии: учебное пособие для ординаторов кафедр медицинских вузов*. Тверь: Ред.-изд.центр Твер. Гос.мед. унив.

131. Zamudio R., Oggioni M. R., Gould I. M., Hijazi K. (2019). Time for biocide stewardship? *Nature Microbiology*, 4, 732–733. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0360-6> PMID: 30804541.

132. Stephen Buxser. (2021). Has resistance to chlorhexidine increased among clinically-relevant bacteria? A systematic review of time course and subpopulation data. *PLoS ONE*, Aug.19, 16 (8), e0256336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256336>.

133. Ковальчук В. П., Вовк І. М. (2006). Характеристика властивостей мікробних контамінантів готових лікарських форм біглюконату хлоргексидину. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 6, 77-79.

134. Wand M. E., Bock L. J., Bonney L. C., Sutton J. M. (2017). Mechanisms of Increased Resistance to Chlorhexidine and Cross-Resistance to Colistin following Exposure of *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates to Chlorhexidine. *Antimicrob Agents Chemother*, 61, e01162–16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01162-16> PMID: 27799211

135. Hashemi M. M., Holden B. S., Coburn J., Taylor M. F., Weber S., Hilton B. (2019). Proteomic Analysis of Resistance of Gram-Negative Bacteria to Chlorhexidine and Impacts on Susceptibility to Colistin, Antimicrobial Peptides, and Ceragenins. *Front Microbiol*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00210> PMID: 30833936.

136. Салманов А. Г., Марієвський В. Ф., Хобзей М. К. (2010). Резистентність бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів. *Український медичний часопис*, 6 (80), XI-XII.
137. Zhou Z., Wei D., Lu Y. (2015). Polyhexamethylene guanidine hydrochloride shows bactericidal advantages over chlorhexidine digluconate against ESKAPE bacteria. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 62, 268–274. <https://doi.org/10.1002/bab.1255> PMID: 24888899
138. Малецький М. М. (2007). Антисептичні засоби на основі похідних гуанідину та методи їх стандартизації. *Фармацевтичний часопис*, 1, 66-69.
139. Земляной А. Б., Афиногенова А. Г., Матвеев С. А. (2020). Применение антисептиков в лечении ран с высоким риском инфицирования. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*, 15 (2), 129-137.
140. Державний реєстр дезінфікуючих засобів, 2019 р.
141. Тішин О. Л., Хом'як Р. В., Копійчук Г. Т., Данко М. М., Оринчак Т. В. (2018). Бактерицидні та дезінфікуючі властивості деззасобу «Мультиклін аква». *Науково-технічний бюлетень державного науково-дослідного контрольного інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 19 (1), 85-91.
142. Кушнір І. М., Кушнір В. І., Колодій Г. В. (2018). Вивчення токсичності дезінфікуючого засобу на основі солей полігексаметиленгуанідину. *Науково-технічний бюлетень державного науково-дослідного контрольного інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 19 (1), 163-168.
143. Назарчук О. А., Палій Д. В., Назарчук Г. Г. (2012). Дослідження чутливості до антибіотиків, антисептиків штамів ешерихій, виділених від хворих з гнійно-запальними захворюваннями. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*, 1-д, 341-343.

144. Римша О. В., Яцула О. В., Гончар О. О. (2016). Ефективність декасану в комплексному лікуванні хворих з загостренням хронічного циститу. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 26, 140-143.

145. Береза Б. М., Чепель Л. І., Береза Є. М., Шевчук Н. М. (2016). Вивчення клінічної ефективності лікувальної композиції з декаметоксином у хворих хронічним генералізованим катаральним гінгівітом та хронічним генералізованим пародонтитом. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 26, 149-154.

146. Игнатъева В. И., Гуменюк Г. Л., Капитан Г. Б. (2010). Эффективность антисептика декасан в комплексном лечении больных с обострением хронического полипозно-гнойного гайморозтмоидита. *Хіміотерапевтичний журнал*, 1–2 (23), 54-56.

147. Захараш М. П., Кучер Н. Д., Криворук М. И. (2011). Применение антисептика декасана при гнойных инфекциях параректальной области. *Клінічна хірургія*, 4, 18-20.

148. Прокопчук З. М., Дзись Н. П., Коваленко І. М. (2008). Вивчення можливостей застосування супозиторіїв з антисептиками в лікуванні гнійно-запальних захворювань у жінок. *Biomedical and biosocial anthropology*, 11, 100-103.

149. Фомин П. Д., Лиссов А. И., Козлов С. Н. (2009). Применение антисептика декасана в неотложной абдоминальной хирургии. *Клінічна Хірургія*, 11–12, 98-100.

150. Царев А. В. (2012). Декасан в профилактике и лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с политравмой, *Медицина неотложных состояний*, 7-8, 46-47.

151. Назарчук О. А., Нагайчук В. І. (2018). Антибіотикорезистентність *Acinetobacter baumannii* як збудника хірургічної інфекції та підходи до її подолання з використанням антисептика декаметоксину. *Perioperaciina Medicina*, 1 (2), 18-22.

152. Назарчук А. А., Фаустова М. А., Колодий С. А. (2019). Микробиологическая характеристика инфекционных осложнений, актуальные аспекты их профилактики и лечения у хирургических пациентов. *Новости хирургии*, Т 27 (3), 318-327.

153. Назарчук О. А., Дмитрієв Д. В., Дмитрієв К. Д. (2018). *Перспективи використання антисептика у боротьбі з поліантибіотикорезистентними збудниками ВАП у дітей*. Раціональне використання антибіотиків : І міжнар. конгрес., тези доп.: 15-16 листопада. Київ.

154. Nazarchuk, O. A., Dmytriiev, D. V., Dmytriiev, K. D. (2018). Clinical, microbiological research of the effectiveness of inhalation use of quaternary ammonium antiseptic in the prevention and treatment of infectious respiratory complications in critically ill patients. *Biomedical Research and Therapy*, 5 (12), 2850-2862. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i12.504>.

155. Ковальчук В. П., Кондратюк В. М., Трофіменко Ю. Ю. (2014). Результати порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 22, 92-95.

156. Палій Д. В., Яцула О. В., Дудар О. В. (2016). Вивчення дії антимікробних препаратів на адгезивні властивості бактерій. *Вісник проблем біології і медицини. Український науково-практичний журнал*. Полтава, Вип. 2, Т. 3 (130), 174-177.

157. Жорняк О. І., Стукан О. К., Сорокоумова Л. К. (2016). Вплив білкового навантаження на антимікробну активність антисептичних препаратів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 26, 118-121.

158. Гончар О. О., Начарчук О. А., Палій Д. В., Коваленко І. В., Буркот В. М. (2015). Дослідження дії декаметоксину та його лікарських форм на адгезію бактерій. *Світ медицини та біології*, 4 (54), 109-112.

159. Nazarchuk O. A., Paliy D. V. (2017). Substantiation of overcoming of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical strains by usage of decamethoxinum. *Annals of Mechnikovs Institute*, 2, 28-33.

160. Трофіменко Ю. Ю., Макац Є. Ф., Стукан О. К., Буркот В. М. (2018). Чутливість біоплівкових та планктонних форм неферментуючих бактерій до дії антисептиків. *Вісник ВНМУ*, 22 (2), 293-297.

161. Назарчук О. А., Палій В. Г., Кулаков О. І. та ін.. (2012). Пат. u201205692 Україна, А61 L 15/12, А61 L 15/03. Композиція для надання медичним текстильним матеріалам антимікробних властивостей з пролонгованою дією. Заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № 74853 ; заявл. 10.05.2012 ; опубл. 12.11.2012, Бюл. № 21.

162. Назарчук О. А. (2009). Вивчення протимікробних властивостей шовних і перев'язувальних матеріалів, імпрегнованих антисептиками. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 13 (1/2), 290-291.

163. Кондратюк В. М. (2009). *Мікробіологічне обґрунтування деяких способів профілактики гнійно-запальних ускладнень, пов'язаних з використанням катетерів*: дис. на здобуття науч. ступеня кандидата мед. наук: спец. 03.00.07. «Мікробіологія», Вінниця.

164. Ковальчук В. П., Палій В. Г., Моравська О. А. (2003). Принципи надання пролонгованих антимікробних властивостей волокнистим матеріалам. *Анали Мечніковського інституту*. Харків, 4-5.

165. Моравська О. А. (2005). *Клініко-експериментальне обґрунтування застосування шовного матеріалу, імпрегнованого декаметоксином*: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.03 «Хірургія», Вінниця.

166. Кондратюк В. М. (2006). Вивчення можливих шляхів антимікробного захисту виробів медичного призначення. *Військова медицина України*, 6 (4), 83-85.

167. Волянський Ю. Л., Назарчук О. А., Вовк І. М. (2010). Вивчення протимікробних властивостей сучасних імпрегнованих антисептиками матеріалів. *Biomedical and biosocial anthropology*, 15, 36-39.

168. Кондратюк В. М., Трофіменко Ю. Ю., Бобрук В. П. (2012). Засіб для надання поверхні виробів медичного призначення антимікробних властивостей. *Biomedical and biosocial anthropology*, 18, 221-223.

169. Назарчук О. А., назарчук Г. Г., Береза Б. М. (2013). *Протимікробні властивості медичних антисептичних матеріалів*. XIII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 1-6 жовт. 2013р.: тези доп. Ялта.

170. Римша О. В., Сорокоумова Л. К. (2014). Характеристика ефективності використання уретральних катетерів з протимікробним покриттям. *Biomedical and biosocial anthropology*, 22, 160-163.

171. Нагайчук В. І., Назарчук О. А., Осадчук Н. І., Палій Д. В., Назарчук Г. Г., Кьоніг Е., Сорокоумова Л. К., Гончар О. О. (2018). Дослідження чутливості до антимікробних препаратів *Acinetobacter baumannii* як збудників інфекційних ускладнень у хворих з важкими опіками. *Вісник ВНМУ*, 22 (2), 306-311.

172. Назарчук О. А., Палій Д. В., Назарчук Г. Г. (2012). Вивчення резистентності штамів золотистого стафілококу до протимікробних засобів. *Аннали Мечниковського інституту*, 4, 133-139.

173. Гончар О. О., Начарчук О. А., Палій Д. В., Коваленко І. В., Яцула О. В. (2016). Вивчення антимікробних властивостей лікарських антисептичних препаратів, що містять декаметоксин. *Український біофармацевтичний журнал*, 1 (42), 74-77.

174. Nazarchuk O. A., Paliy D. V., Osadchuk N. I. (2017). Research in sensitivity to antibiotics antiseptics in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 3 (1), 63-68.

175. Wilson J. R., Mills J. G., Prather I. D. et al. (2005). A toxicity index of skin and wound cleansers used on in vitro fibroblasts and keratinocytes. *Adv Skin Wound Care*, 18 (7), 37–38. Doi: 10.1097/00129334-200509000-00011).

176. Кременчуцкий Г. Н., Бурмистров К. С., Степанский Д. А., Кошечая И. П., Батс А. К., Торопин В. Н. (2016). Септомакс – новый хлорвыделяющий дезинфицирующий препарат пролонгированного действия. Сравнительная оценка активности. *Вісник ВНМУ*.

177. ДСП 9.9.5.-080-02. Правила влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю [Електронний ресурс]. Режим доступу: [http://www.dnaop.com/html/3108/doc-%D0%94%D0%A1%D0%9F\\_9.9.5.-080-02](http://www.dnaop.com/html/3108/doc-%D0%94%D0%A1%D0%9F_9.9.5.-080-02).

178. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: наказ № 167 від 05.04.2007 р. [Електронний ресурс]. (2007). Доступно: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958/>.

179. «Методи проведення досліджень специфічної активності, безпечності, якості (ефективності) дезінфекційних засобів та їх випробування на практиці» [Електронний ресурс], затверджених наказом МОЗ України №2024 від 3.09.2020.

180. Leclercq R., Cantón R., Brown D. F. J., Giske C. G., Heisig P., MacGowan A. P., et al. (2013) EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology Infection*, 19 (2), 141–60. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x>.

181. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2014). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24 (ISBN 1-56238-897-5 [Print]; ISBN 1-56238-898-3 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA.

182. <https://compendium.com.ua/akt/68/610/decametoxinum/>

183. Меньшиков В. В. (Ред.). (2009). *Методики клинических лабораторных исследований*. Т. 3. Клиническая микробиология. М.: Лабора.
184. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. (2011). *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований*, СПб.: ВМедА.
185. Василенко О. А., Сенча І. А. (2011). *Математично-статистичні методи аналізу в прикладних дослідженнях*, Одеса: ОНАЗ ім. О. С. Попова.
186. Лапач, С. Н., Чубенко, А. В., & Бабич, П. Н. (2002). *Статистика в науке и бизнесе*. К.: МОРИОН.
187. Дудар А. О., Палій Г. К., Кулик А. В., Павлюк С. В., Палій Д. В. (2017). Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину<sup>®</sup>, фторхінолонів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 29, 58-62.
188. Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В. (2018). Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. *Вісник ВНМУ*, 22 ( 3), 417-421.
189. Дудар А. О., Палій Д. В., Павлюк С. В., Яцула О. В., Кулик А. В. (2017). *Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів*. Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти». Суми.
190. Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Кулик А. В. (2018). *Дослідження резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів*. European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE: науково-практична конференція з міжнародною участю до 100-річчя заснування НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України: матеріали конференції. Київ.
191. Палій Г. К., Дудар А. О., Павлюк С. В., Кулик А. В. (2018). *Дослідження механізму дії протимікробних засобів на стафілококи*. Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я», Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига».



192. Назарчук О. А., Павлюк С. В., Дудар А. О., Сукманська Г. Д., Кулик А. В. (2020). *Дослідження комбінованої дії антисептика декаметоксину та фторхінолонів на мікроорганізми роду Staphylococcus*. Матеріали науково-практичної конференції «Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського». Харків.

193. Nazarchuk, O. A., Nahaichuk, V. I., Osadchuk, N. I., ... Dmytriiev, K. D., Turzhanska, O. S. (2020). Prognostic parameters of the susceptibility of *Staphylococcus* spp. to aminoglycosides and doxycycline. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 73 (8): 1615–1619.

194. Bagnyuk N. A., Nazarchuk O. A., Babina Y. M., Chornopyschchuk R. M., Kulyk A. V. (2020). Antimicrobial activity of antiseptics in the prevention of postoperative infectious complications. *Biomedical and biosocial anthropology*, 40, 33-36.

195. Палій В. Г., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В. (2018). Протимікробні, фізико-хімічні властивості азотвмісних препаратів похідних ментолу, хіноліну та фенолу. *Вісник ВНМУ*, 2, 267-271.

196. Palii H. K., Palii D. V., Dudar A. O., Pavliuk S. V., Nazarchuk O. A., Kulyk A. V. (2019). The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten. *Journal of Education, Health and Sport*, 9 (10), 94-102.

197. Назарчук О. А., Палій Г. К., Палій Д. В., Павлюк С. В., Яцула О. В., Задерей Н. В., Дудар А. О., Кулик А. В. (2018). *Протимікробні, фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту*. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності», яка присвячена 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука. Чернівці: БДМУ.

198. Трофіменко Ю. Ю., Жорняк О. І., Фоміна Н. С., Буркот В. М., Кулик А. В., Жорняк П. В. (2020). Дослідження ефективності використання антисептичних композицій на основі декаметоксину для обробки

ендотрахеальних трубок з метою попередження розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії у пацієнтів інтенсивної терапії. *Вісник ВНМУ*, 24 (1), 17-19.

199. Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Кулик А. В. (2019). *Дослідження формування резистентності стафілококів до антисептичних лікарських засобів*. І національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів за участю міжнародних спеціалістів: матеріали науково-практичної конференції. Імунологія та алергологія: наука і практика. Додаток № 1. Харків.

200. Палій Д. В., Павлюк С. В., Дудар А. О., Кулик А. В. (2019). *Антистафілококові властивості антисептичних лікарських засобів з декаметоксином*. Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю акад. А. Я. Циганенка. Харків: ХНМУ.

201. Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Палій Д. В., Кулик А. В. (2019). *Дослідження впливу очних антимікробних крапель на тканини ока та внутрішніх органів*. *Вісник проблем біології та медицини*, Вип.1, Т. 1 (148), 282-286.

202. Палій Г. К., Павлюк С. В., Дудар А. О., Кулик А. В. (2019). *Вплив антимікробних засобів на морфологічну будову внутрішніх органів*. Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я». Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига».

203. Вовк І. М., Кривецька Н. В., Буркот В. М., Дудар А. О., Кулик А. В. (2020). *Мікробіологічне обґрунтування антимікробного лікування експериментального псевдомонадного кератиту*. *Вісник ВНМУ*, Т. 24 (1), 114-117.

204. Liu, J. X., Werner, J., Kirsch, T., Zuckerman, J. D. ... Virk, M. S. (2018). *Cytotoxicity evaluation of chlorhexidine gluconate on human fibroblasts*,

myoblasts, and osteoblasts. *Journal of bone and joint infection*, 3(4), 165–172. doi:10.7150/jbji.26355.

205. Nam-youl Kim, Koon-Ja Lee. (2018). Acute cytotoxicity testing of polyhexamethylene-biguanide (phmg) and epigallocatechin-gallate (egcg) mixture on the cultured human corneal epithelial cell, *The Korean Journal of Vision Science*, 20 (4), 531-541. DOI:10.17337/JMBI.2018.20.4.531.

206. Müller G., Kramer A. (2008). Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(6), 1281-87. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn125>

207. Christen V., Faltermann S., Brun N. R., Kunz P. Y., Fent K. (2017). Cytotoxicity and molecular effects of biocidal disinfectants (quaternary ammonia, glutaraldehyde, poly (hexamethylene biguanide) hydrochloride PHMB) and their mixtures in vitro and in zebrafish eleuthero-embryos. *Sci Total Environ.*, 15, 586, 1204-1218. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.02.114. Epub 2017 Feb 21.

208. Nazarchuk O. A., Cheresniuk I. L., Nazarchuk H. H. (2019). The research of antimicrobial efficacy of antiseptics decamethoxin, miramistin and their effect on nuclear DNA fragmentation and epithelial cell cycle. *Wiadomosci Lekarskie*, 72(3), 374-380.

209. Nazarchuk H., Nazarchuk O., Cheresnyuk I. (2019). *The research of antimicrobial efficacy and cytotoxicity of modern quaternary ammonium compound antiseptics*. Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE) 2019, 13-16 June, Nice, France, [www.soe2019.org](http://www.soe2019.org).

210. Деркач, Н. М., Штриголь, С. Ю., Лар'яновська, Ю. Б., Кошова, О. Ю., & Ковальова, Є. О. (2016). Специфічна токсичність препарату Декасан. *Клінічна та експериментальна патологія*, 15, № 2 (1), 59-66.

211. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Гончар, О. О., Коваленко, І. В., & Яцула, О. В. (2016). Дослідження фізико-хімічних, протимікробних властивостей лікарського препарату Декаметоксин<sup>®</sup>. *Медична та клінічна хімія*, 18 (1), 36-44.

212. Фоміна, Н. С. (2014). Антимікробна характеристика сучасних антисептичних препаратів. *Вісник морфології*, 20 (1), 119-122.

213. Блажеевский Н. Е., Бойко Н. Н. (2015). Изучение противомикробной активности препаратов на основе пероксида комбинированных водорода и этония. *Annals of Mechnikov Institute*, 2, 139-144.

214. Береза Б. М., Гончар О. О., Зарицький О. М. (2016). До питання фізико-хімічної, мікробіологічної характеристики антисептиків Декаметоксину, Декасану, Мірамістину. *Вісник морфології*, 22 (2), 236–39.

215. Палій Г. К., Назарчук О. А., Палій В. Г., Кулаков О. І., Палій Д. В., Назарчук Г. Г., Береза Б. М., Зарицький О. М., Буркот В. М., Кравчук П. О. (2014). Вивчення протимікробних властивостей антимікробного засобу палісепт плюс. *Буковинський медичний вісник*, Т. 18, № 3 (71), 114 – 118..

## ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ  
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину<sup>®</sup>, фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, **А.В. Кулик** // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 58-62.
2. Протимікробні, фізико-хімічні властивості азотвмісних препаратів похідних ментолу, хіноліну та фенолу / В. Г. Палій, А. О. Дудар, Д. В. Палій, **А. В. Кулик** // Вісник ВНМУ. – 2018. – № 2. – С. 267-271.
3. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, **А. В. Кулик** // Вісник ВНМУ. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 417-421.
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.
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.
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.

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.

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

#### 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** // Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (16-17 листопада 2017 р., м. Суми). – Суми, 2017. – С. 14.

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** // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності», яка присвячена 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука (29 січня 2018 р., м. Чернівці). – Чернівці: БДМУ, 2018. – С 130-131.

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. – С. 86-88.

12. Дослідження механізму дії протимікробних засобів на стафілококи / Г. К. Палій, А. О. Дудар, С. В. Павлюк, **А. В. Кулик** // Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» (27-28 квітня 2018 р., м. Тернопіль). – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. – С. 130-131.

13. Вплив антимікробних засобів на морфологічну будову внутрішніх органів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, **А. В. Кулик** // Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» (25-26 квітня 2019 р., м. Тернопіль). – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2019. – С. 131-132.

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 (24–26 червня 2019 р., м. Харків). – Харків: ХНМУ, 2019. – С. 43-44.

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.

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** // Матеріали науково-практичної конференції «Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського» (12 лютого 2020 р., м. Харків). – Харків, 2020. – С. 65-66.

## ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-методична конференція, присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 16-17 листопада 2017 р.) – публікація тез.

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності», яка присвячена 80-річчю від Дня народження та 50-річчю професійної діяльності професора Ігоря Йосиповича Сидорчука (Чернівці, 29 січня 2018 р.). – усна доповідь, публікація тез.

3. European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE: науково-практична конференція з міжнародною участю до 100-річчя заснування НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 19-21 квітня 2018 р.). – усна доповідь, публікація тез.

4. Науково-практична конференція «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 27-28 квітня 2018 р.). – усна доповідь, публікація тез.

5. Науково-практична конференція «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль 25-26 квітня 2019 р.). – усна доповідь, публікація тез.

6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології», присвячена 90-річчю акад. А. Я. Циганенка (Харків, 24–26 червня 2019 р.). – публікація тез.

7. Науково-практична конференція. Імунологія та алергологія: наука і практика. І національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів за участю міжнародних спеціалістів. Додаток № 1 (Харків, 16-17 травня 2019 р.). – усна доповідь, публікація тез.

8. Науково-практична конференція «Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського» (Харків, 12 лютого 2020 р.) – публікація тез.



## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



В.о. директора КНП «Черкаська  
обласна лікарня Черкаської області»

Заслужений лікар України  
О. М. Дудник  
08 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень.

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічна оцінка ефективності засобів знезараження медичного обладнання».
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Кулик Анна Володимирівна.
4. Джерело інформації:
  1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметокеніну<sup>®</sup>, фторхінолонів: А. О. Дудар, Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2017. № 29. С. 58-62.
  2. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів: Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2018 - № 3 (Т.22). С. 417-421.
  3. The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, boroster: H. K. Palii, D. V. Palii, A. O. Dudar, S. V. Pavlyuk, O. A. Nazarchuk, A. V. Kulyk // Journal of Education, Health and Sport. 2019. Vol. 9, № 10. P. 94-102.
  4. Дослідження ефективності використання антисептичних композицій на основі декаметокеніну 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 // Вісник Жорняк // Вісник ВНМУ. 2020. – Т. 24, № 1. – С. 17-19.
  5. Antimicrobial activity of antiseptics in the prevention of postoperative infectious complications / N. A. Bagnyuk, O. A. Nazarchuk, Y. M. Babina, R. M. Chornopyshechuk, A. V. Kulyk // Biomedical and biosocial anthropology. 2020. № 40. С. 33-36.
5. Де впроваджено. Впроваджено в практичну діяльність відділення інтервенційної радіології (протокол засідання № 36 від 12.04.2021 р.).
6. Ефективність впровадження: відповідно до запропонованої інформації щодо ефективності антимікробних засобів (п. 4) покращено підходи до профілактики інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги з використанням сучасних дезінфектантів та антисептиків.

Відповідальний за впровадження  
в.о. заступника медичного директора  
з лікувально-діагностичної роботи,  
Заслужений лікар України

М. А. Пстухова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор  
ТОВАРИСТВА З ОБМЕЖЕНОЮ  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ

«ЄВРОМЕДЬ»

Д.А. Паляничко  
«17» \_\_\_\_\_ 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

#### Результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції:** «Мікробіологічна оцінка ефективності засобів знезаражування медичного обладнання».

**2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

**3. Розробник:** Кулик Анна Володимирівна.

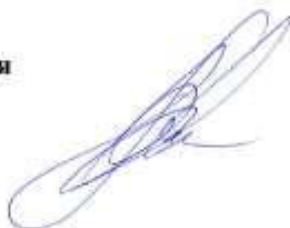
**4. Джерело інформації:**

1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину®, фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, **А. В. Кулик** // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 58-62.
2. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, **А. В. Кулик** // Вісник ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.
3. 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..
4. 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 ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 17-19.
5. Antimicrobial activity of antiseptics in the prevention of postoperative infectious complications / N. A. Vagnyuk, O. A. Nazarchuk, Y. M. Babina, R. M. Chornopyshchuk, **A. V. Kulyk** // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 40. – С. 33-36

**5. Де впроваджено.** Впроваджено в практичну діяльність хірургічного відділення (протокол засідання № 2 від 16.05 2021 р.).

**6. Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованої інформації щодо ефективності антимікробних засобів (п. 4) покращено підходи до профілактики інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги з використанням сучасних дезінфектантів та антисептиків.

Відповідальний за впровадження  
заступник директора  
з організаційних питань



О. Г. Мулявка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНЦ «Черкаська  
міська лікарня»  
Трошнін Симофій Валентинович  
«...» ... 2021 р.

**АКТ ВИРОВАДЖЕННЯ**  
Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічна оцінка ефективності засобів знезаражування медичного обладнання».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

3. Розробник: Кулик Анна Володимирівна.

4. Джерело інформації:

1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину®, фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, А. В. Кулик // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2017. № 29. – С. 58-62.
2. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // *Вісник ВІНМУ ім. М. І. Пирогова*, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417-421.
3. Theresearchofantibacterialpropertiesofdecamethoxin, decasan, horosten / Г. К. Палій, Д. В. Палій, А. О. Дудар, С. В. Павлюк, О. А. Назарчук, А. В. Кулик // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2019. – Vol. 9, № 10. – P. 94-102.
4. 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. Трофименко, О. І. Жорняк, Н. С. Фомина, В. М. Буркот, А. В. Кулик, П. В. Жорняк // *Вісник ВІНМУ*. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 17-19.
- 5.

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

5. Де впроваджено. Впроваджено в практичну діяльність відділення урології (протокол засідання № 24 від 28.02.2021 р.).

6. Ефективність впровадження: відповідно до запропонованої інформації щодо ефективності антимікробних засобів (п. 4) покращено підходи до профілактики інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги з використанням сучасних дезінфектантів та антисептиків.

Відповідальний за впровадження  
Медичний директор

 Застерніголова Д.А.





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М. І. Пирогова МОЗ України,  
професор Ю. І. Гумінський  
«05» \_\_\_\_\_ 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічна оцінка ефективності засобів знезаражування медичного обладнання».
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Кулик Анна Володимирівна.
4. Джерело інформації:
  1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину®, фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 58-62.
  2. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.
  3. 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..
  4. 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 ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 17-19.
  5. Antimicrobial activity of antiseptics in the prevention of postoperative infectious complications / N. A. Bagnyuk, O. A. Nazarchuk, Y. M. Babina, R. M. Chornopyshchuk, A. V. Kulyk // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – № 40. – С. 33-36
5. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол засідання № 13 від 21.08.2021 р.).
6. Ефективність впровадження: покращено якість знань про біологічні властивості домінуючих збудників нозокоміальних інфекційних ускладнень в медицині, можливості ефективної боротьби з ними з використанням сучасних дезінфектантів та антисептиків.

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доцент

I. М. Вовк

Голова комісії  
завідувач кафедри мікробіології  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України,  
д.мед.н., професор

В.П. Ковальчук



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з наукової роботи

Дніпровського державного  
медичного університетупрофесор *[Signature]* О.О. Гудар'ян

« 31 » травня 2021р

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

## Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічна оцінка ефективності засобів знезаражування медичного обладнання».
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Кулик Анна Володимирівна.
4. Джерело інформації:
  1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину®, фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 58-62.
  2. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.
  3. 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..
  4. 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 ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 17-19.
  5. 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

5. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету (протокол засідання № 13 від 28.05 2020 р.).

6. Ефективність впровадження: покращено сучасні уявлення здобувачів вищої освіти про біологічні властивості домінуючих збудників нозокоміальних інфекційних ускладнень та можливості ефективної боротьби з ними з використанням сучасних дезінфектантів, антисептиків.

Зауваження та пропозиції: немає.

Голова комісії:

*[Signature]* проф. Степанський Д.О.

Члени комісії:

*[Signature]* проф. Кременчуцький Г.М.

*[Signature]* доц. Шарун О.В.

протокол № 13 від 28.05 2021 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
В.В.М'ясоєдов  
Вінниця 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** «Мікробіологічна оцінка ефективності засобів знезаражування медичного обладнання».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Кулик Анна Володимирівна.
4. **Джерело інформації:**
  1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину®, фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, **А. В. Кулик** // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 58-62.
  2. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, **А. В. Кулик** // Вісник ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.
  3. 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 ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 17-19.
  4. 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.
5. **Де впроваджено.** Впроваджено в навчальний процес на кафедрі мікробіології вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету МОЗ України (протокол засідання № 7 від 27.04.2020 р.).
6. **Ефективність впровадження:** покращено якість знань про біологічні властивості домінуючих збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги в галузі охорони здоров'я, можливості ефективної боротьби з ними з використанням сучасних дезінфектантів та антисептиків.

Відповідальний за впровадження  
завідувачка кафедри мікробіології,  
вірусології та імунології  
ім. проф. Д.П. Гриньова  
Харківського національного  
медичного університету,  
д.мед.н., професор

М.М. Мішина

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор з науково-педагогічної  
 роботи Тернопільського національного  
 медичного університету  
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

д. мед. н., професор А. Г. Шульгай  
 «24» листопада 2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**Результатів наукових досліджень**

1. **Назва пропозиції:** «Мікробіологічна оцінка ефективності засобів знезаражування медичного обладнання».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Кулик Анна Володимирівна.
4. **Джерело інформації:**
  1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину®, фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 58-62.
  2. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.
  3. The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten / H. K. 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..
  4. 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 ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 17-19.
  5. 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
5. **Де впроваджено.** Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол засідання № 17 від 23 червня 2021 р.).
6. **Ефективність впровадження:** покращено сучасні уявлення здобувачів вищої освіти про біологічні властивості домінуючих збудників нозокоміальних інфекційних ускладнень та можливості ефективної боротьби з ними з використанням сучасних дезінфектантів, антисептиків.

**Відповідальний за впровадження:**  
 Завідувач кафедри мікробіології, вірусології  
 та імунології Тернопільського  
 національного медичного університету  
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
 доктор медичних наук, професор



**С.І. Климнюк**



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного  
медичного університету МОЗ України  
к.мед.н., доцент *Л. В. Геруш*

«*Л*» \_\_\_\_\_ 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Мікробіологічна оцінка ефективності засобів знезаражування медичного обладнання».
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Кулик Анна Володимирівна.
4. Джерело інформації:
  1. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину®, фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2017. – № 29. – С. 58-62.
  2. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2018 - № 3 (Т.22). – С. 417 - 421.
  3. 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..
  4. 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 ВНМУ. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 17-19.
  5. 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
5. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету (протокол засідання № 42 від 7 червня 2021 р.).
6. Ефективність впровадження: покращено якість знань щодо властивостей домінуючих збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги та сучасні можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних дезінфектантів і антисептиків.

Голова комісії  
завідувач кафедри мікробіології та  
вірусології Буковинського державного  
медичного університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

*Сидорчук*

С. Є. Дейнека

Відповідальний за впровадження  
професор кафедри мікробіології та вірусології  
доктор медичних наук, професор

*Сидорчук*

І. Й. Сидорчук