

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

**ТРОФІМЕНКО ЮЛІЯ ЮРІЇВНА**

**УДК 579.8:615.47:616.24-085**

**БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МІКРОФЛОРИ, ЩО КОЛОНІЗУЄ  
ЕНДОТРАХЕАЛЬНІ ІНТУБАЦІЙНІ ТРУБКИ У ВІДДІЛЕННЯХ  
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ**

**03.00.07 – мікробіологія**

**Автореферат  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2015**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Ковальчук Валентин Петрович**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **Власенко Ірина Георгіївна**, Вінницький торговельно-економічний інститут Київського національного торговельно-економічного університету, завідувач кафедри товарознавства, експертизи та торговельного підприємництва;

доктор медичних наук, професор **Сидорчук Ігор Йосипович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології.

Захист дисертації відбудеться 6 березня 2015р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.05 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий 27 січня 2015 р.

**Вчений секретар**  
**спеціалізованої вченої ради,**  
**кандидат медичних наук**

**О.А. Назарчук**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Підвищення показників виживання хворих, що знаходяться у критичному стані, у останні десятиріччя стало можливим завдяки широкому впровадженню нових медичних технологій і, перш за все, прогресивних методів штучної вентиляції легень (ШВЛ). У відділеннях інтенсивної терапії близько 32 % пацієнтів, а при черепно-мозкових травмах – 58 % хворих, надають респіраторну підтримку (Parazian L. et al., 2013). Одночасно виникла низка проблем, пов'язаних з підвищенням ризику інфікування органів дихальної системи госпітальними штамами гноєтворних бактерій. Існують переконливі докази 6–21-разового зростання ризику виникнення нозокоміальних пневмоній у хворих з ШВЛ. Частота виникнення, так званих, вентилятор-асоційованих пневмоній (ВАП) сягає 60 % усіх пацієнтів, яким проводять ШВЛ. Кожний день проведення ШВЛ збільшує ризик виникнення ВАП на 3 %. Загальний рівень летальності серед хворих з ВАП сягає 50 %. З їх числа у 30 % хворих пневмонія є основною причиною смерті (Онищенко Г.Г., 2006; Gernada M. et al., 2014).

У хворих з ШВЛ розрізняють два основних джерела інфікування легень: ендогенне та екзогенне. Ендогенним джерелом є вміст ротоглотки хворих, який аспірується у процесі інтубації і ШВЛ. Внаслідок інфікування із цього джерела, зазвичай, розвиваються ранні пневмонії до 5-ї доби після інтубації, обумовлені чутливістю до антибіотиків мікрофлорою верхніх дихальних шляхів (стафілококи, стрептококи, гемофільні палички) (Белобородов В.Б., 2012).

Екзогенним джерелом інфікування легень стає контаміноване повітря та вироби медичного призначення, що контактують з слизовою оболонкою дихальних шляхів (ендотрахеальні трубки, катетери для санації трахеобронхіального дерева та ін.). Відомо, що на поверхні ендотрахеальних інтубаційних трубок (ЕІТ) мікроорганізми здатні утворювати біоплівку. При цьому виникає загроза постійної рясної контамінації тканини легень мікробним аерозолем. Бактеріальні клітини у плівковому матриксі захищені від зовнішніх впливів, відрізняються високим рівнем толерантності до дії факторів імунітету, антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів (Афиногенова Л.Г. и др., 2011).

У випадках екзогенного інфікування виникають пізні ВАП, викликані високорезистентними до антибіотиків госпітальними штамами мікроорганізмів, у спектрі яких переважають неферментуючі грамнегативні палички (*Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*). Цих збудників характеризують безмежні адаптивні можливості і значна стійкість до протимікробних препаратів. Цей варіант ВАП, зазвичай, має важкий перебіг і супроводжується високою летальністю (Демиховская Е.В., 2011).

Серед заходів, важливих для ефективної профілактики ВАП, наведених у науковій літературі, приділяють велику увагу мікробіологічному обстеженню пацієнтів, особливостям догляду за хворими у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). Бактеріологічній характеристиці стану поверхонь ЕІТ, які можуть виконувати роль постійного резервуару збудників ВАП, належної уваги не приділяється (Голубкова А.А. и др., 2011).

Таким чином, актуальність теми дослідження обумовлена високими показниками захворюваності на ВАП та важкими їх наслідками, що нерідко

призводять до летального виходу хворих. Для розробки ефективних рекомендацій по профілактиці ВАП необхідне проведення всебічних досліджень біологічних властивостей мікрофлори, що колонізує поверхні ЕІТ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках програми планової науково-дослідної роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Експериментальне, клінічне дослідження багатовекторності фармакодинамічних проявів властивостей нових антисептичних препаратів» (№ державної реєстрації 0104U006406).

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради (протокол № 4 від 13.06.2013 р.) та на засіданні проблемної комісії «Вірусологія, мікробіологія» МОЗ та НАМН України (протокол № 12 від 22.05.2013 р.).

**Мета** – підвищити ефективність профілактики вентилятор-асоційованих пневмоній у хворих, що потребують тривалої дихальної підтримки, шляхом вивчення закономірностей колонізації мікроорганізмами поверхонь ендотрахеальних інтубаційних трубок та розробки способу її попередження.

Для реалізації поставленої мети були сформульовані наступні **завдання**:

- визначити видовий склад мікрофлори, що колонізує ендотрахеальні інтубаційні трубки хворих відділень реанімації та інтенсивної терапії в процесі тривалої штучної вентиляції легень;
- вивчити чутливість виділених з поверхонь ендотрахеальних інтубаційних трубок штамів бактерій до антибіотиків та антисептиків;
- дослідити закономірності процесів бактеріального плівкоутворення на поверхні ендотрахеальних трубок та вплив на них антисептиків;
- розробити рецептуру адгезивної антисептичної композиції для надання поверхні ендотрахеальних інтубаційних трубок пролонгованих протимікробних властивостей;
- дослідити ефективність протимікробного захисту ендотрахеальних інтубаційних трубок новою адгезивною антисептичною композицією.

**Об'єкт дослідження** – колонізація ендотрахеальних інтубаційних трубок мікроорганізмами в процесі штучної вентиляції легень та вплив на мікрофлору цього біотопу антисептиків.

**Предмет дослідження** – видовий склад мікрофлори, що колонізує ендотрахеальні трубки; її чутливість до антибіотиків та антисептиків; швидкість формування бактеріальної плівки на поверхні інтубаційних трубок; способи попередження колонізації мікроорганізмами поверхні ендотрахеальних трубок.

**Методи дослідження:** інформаційно-аналітичний – для вивчення сучасного рівня знань щодо ролі бактеріальної колонізації ендотрахеальних інтубаційних трубок у розвитку вентилятор-асоційованих пневмоній у хворих відділень реанімації та інтенсивної терапії; мікробіологічні – для виділення мікроорганізмів, визначення їх чутливості до антисептиків, антибіотиків, визначення закономірностей бактеріальної колонізації дихальних трубок та впливу на них антисептичних засобів; біохімічні – для дослідження біологічних властивостей, ідентифікації виділеної мікрофлори; статистично-аналітичні – для оцінки достовірності відмінностей одержаних показників.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Доповнено наукові дані щодо видового складу мікрофлори, яка колонізує ендотрахеальні інтубаційні трубки в процесі дихальної підтримки хворих відділень інтенсивної терапії; вперше показані відмінності видового складу мікрофлори у пацієнтів різних вікових категорій. Вперше проведено регіональний моніторинг антибіотикочутливості мікрофлори, виділеної з дихальних трубок у відділеннях інтенсивної терапії.

Вперше доведено потенціуючий вплив суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину на специфічну активність антибіотиків карбапенемового ряду та цефалоспорини третього покоління, які використовують для лікування пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії.

Вперше визначено динаміку бактеріального плівкоутворення на поверхні поліхлорвінілових ендотрахеальних інтубаційних трубок, встановлено термін формування біоплівки. Новизною характеризуються результати порівняльного дослідження чутливості до широкого спектру антисептиків планктонних та плівкових форм бактерій, які колонізують ендотрахеальні трубки. Вперше встановлено гальмівний вплив суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину на плівкоутворення неферментуючих грамнегативних бактерій.

Доведено доцільність використання ряду нових гідрофільних та гідрофобних адгезивних антисептичних композицій з декаметоксином для надання пролонгованих протимікробних властивостей поверхні ендотрахеальних інтубаційних трубок. Вперше вивчено плівкоутворення неферментуючими грамнегативними мікроорганізмами на поверхні ендотрахеальних інтубаційних трубок з антимікробним покриттям. Результати досліджень внесено до Реєстру галузевих нововведень МОЗ України (№ 23/38/13).

**Практичне значення одержаних результатів.** Лікарський антисептичний препарат декаметоксин зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України (реєстраційне посвідчення № UA /12128/01/01 від 13.04.2012 р., наказ № 264: № UA/12180/01/01 від 01.06.2012 р., наказ № 418) у вигляді порошку (субстанція) для промислового виробництва лікарських форм препарату та медичного використання.

Лікарський антисептичний препарат декасан у вигляді антисептичного розчину зареєстровано в державному реєстрі лікарських засобів МОЗ України і дозволено до медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA /5364/01/01 від 03.01.2012 р., наказ № 2 МОЗ України). Лікарський антисептичний засіб декасан виробляє фармацевтичне підприємство ТОВ «Юрія-Фарм».

Перераховані вище реєстраційні посвідчення на лікарські антимікробні препарати згідно наказів МОЗ України діють на всій території України. Результати всебічного дослідження включено до аналітичної нормативної документації на лікарські препарати декаметоксин, декасан.

Підтверджено значення ендотрахеальних інтубаційних трубок як резервуару умовно-патогенних мікроорганізмів, здатних приймати участь у розвитку вентилятор-асоційованих пневмоній. Результати дослідження властивостей виділених штамів мікроорганізмів покладено в основу рекомендацій по корекції методики антибіотикопротекції ВАП.

Виявлений високий рівень чутливості мікрофлори, що колонізує

ендотрахеальні інтубаційні трубки, до антисептика декаметоксину та потенціюючий вплив декаметоксину на протимікробну активність антибіотиків, які використовуються у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, є обґрунтуванням доцільності введення інгаляційного застосування цього антисептика у комплекс заходів профілактики вентилятор-асоційованих пневмоній.

Результати дослідження плівкоутворення мікроорганізмами на поверхні ендотрахеальних інтубаційних трубок та впливу на них антисептичного адгезивного покриття показали необхідність використання в клінічній практиці з метою профілактики вентилятор-асоційованих пневмоній дихальних трубок з захищеною від колонізації бактеріями поверхнею.

Впровадження розроблених рекомендацій в медичну практику дозволить зменшити ризики виникнення вентилятор-асоційованих пневмоній у хворих, що потребують тривалої дихальної підтримки, та покращити показники ефективності лікування важкохворих у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії.

Одержані результати впроваджено в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Буковинського державного медичного університету, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

**Особистий внесок здобувача.** Вибір теми дисертаційного дослідження, формулювання мети та завдань для її реалізації, планування дисертаційної роботи було здійснено спільно з науковим керівником. Самостійно автором було проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наявних за темою дисертаційного дослідження даних наукової літератури.

Автором особисто виконано дослідження біологічних властивостей виділених штамів мікроорганізмів, вивчено їх чутливість до антибіотиків, антисептиків. В окремих сумнівних випадках результатів тестування виділених штамів та ускладненнях при ідентифікації остаточно видову належність виділених культур бактерій визначали у Вінницькому міському центрі лабораторних бактеріологічних досліджень за допомогою автоматичного аналізатора VITEK 2 System (BioMerieux, Франція).

Автором самостійно виготовлені зразки антисептичних композицій для надання протимікробних властивостей поверхням дихальних трубок, проведено всі експериментальні мікробіологічні дослідження по вивченню бактеріального плівкоутворення на поверхні ендотрахеальних інтубаційних трубок.

Здобувачем самостійно проведено науковий аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлено висновки. Підготовку до друку публікацій за матеріалами дисертації автор виконала особисто з участю наукового керівника.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень, основні наукові положення були представлені, обговорені і позитивно оцінені на міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2010); XV з'їзді українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного «Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності» (Харків, 2011); на

міжнародних науково-практичних конференціях «Актуальні питання стратегії, тактики застосування антисептиків, антибіотиків, дезінфектантів» (Вінниця, 2012, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (Львів, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю від дня народження заслуженого лікаря України, проф. Ф. Г. Кулачека «Актуальні питання хірургії» (Чернівці, 2013); XIII з'їзді товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Ялта, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2014); Міжнародній науковій конференції «Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку в XXI столітті» (Київ, 2014); на XV конгресі СФУЛТ (Чернівці – Чикаго -Київ, 2014).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 17 наукових робіт (3 одноосібно). Серед них 6 статей опубліковані у наукових фахових виданнях України, одна стаття в журналі, який представлений в Scopus і 1 стаття у журналі науково-метричної бази ВІНІТІ РАН, 9 тез у матеріалах міжнародних та всеукраїнських з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 127 сторінках комп'ютерного друку, складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи досліджень», 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (всього 170 джерел, з яких 108 кирилицею, 62 латиницею), ілюстрована 22 рисунками, 12 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

**У вступі** означено актуальність проблеми дисертаційного дослідження, визначено мету дослідження, завдання, об'єкт та предмет дослідження, викладено наукову новизну і практичну значимість роботи, особистий внесок автора у виконання досліджень, наведено дані про апробацію отриманих результатів, охарактеризовано обсяг і структуру дисертації.

**Огляд літератури** містить узагальнення наявної інформації щодо етіології вентилятор-асоційованих пневмоній та методів їх профілактики, результатів досліджень процесів плівкоутворення бактеріями та його практичного значення, викладено стан вивчення проблеми і задачі, що потребують вирішення.

**Матеріали та методи дослідження.** Досліджено 84 дихальних трубки, що не менше 4-х діб знаходились у дихальних шляхах пацієнтів, яким у цей період проводилась ШВЛ. Визначення характеру мікробної контамінації дихальних трубок проводили шляхом посіву сегмента на щільне поживне середовище шляхом прокатування по поверхні поживного середовища. В процесі досліджень виділено 194 штамів мікроорганізмів.

Біохімічні властивості виділених мікроорганізмів та їх видову ідентифікацію проводили з використанням тест-систем СТАФІтест-16, ЕНТЕРОтест-24 та НЕФЕРМтест-24 (PLIVA – Lachema a. s. Брно, Чеська Республіка). Чутливість виділених культур мікроорганізмів до антибіотиків визначали диско-дифузійним методом. Кількісне вивчення чутливості виділених штамів до антимикробних препаратів (декаметоксину, бензалконію хлориду, полігексаметиленгуанідину,

біглюконату хлоргексидину, октенідину, повідон-йоду, перекису водню) проводили методом серійних послідовних двократних розведень у рідкому поживному середовищі.

Дослідження процесу формування біоплівки проводили у стаціонарній системі з використанням клінічних штамів мікроорганізмів, виділених з поверхонь використаних у ВРІТ дихальних трубок. В дослідженнях використані серійні стерильні полівінілхлоридні ендотрахеальні трубки типу Мерфі із зовнішнім діаметром 10 мм виробництва «TrogeMedical GmbH» (Німеччина).

Для утворення біоплівок на поверхні ендотрахеальних трубок стерильні фрагменти останніх довжиною 1 см поміщали у пробірки з 5 мл м'ясо-пептонного бульйону та інокулювали 0,1 мл суспензії добової культури досліджуваного штаму мікроорганізмів у концентрації  $10^9$  КУО/мл. Культивування здійснювали при температурі 37°C в часових інтервалах 6 год., 12 год., 24 год., 48 год., 72 год., 96 год., 120 год., 144 год.

По завершенні експозиції інкубації вилучені з поживного середовища зразки ендотрахеальних трубок після 3-кратного промивання переносили у скляні бюкси з 5 мл стерильного ізотонічного розчину хлориду натрію і піддавали обробці ультразвуком при частоті 42 Hz в ультразвуковій ванні Codyson CD-7810A протягом 8-ми хвилин. З утвореного внаслідок ультразвукової дезінтеграції біоплівки завису бактерій готували послідовні десятикратні розведення і висівали на м'ясо-пептонний агар. Після добової інкубації в термостаті підраховували кількість колоній і перераховували на вміст бактеріальних клітин у одиниці об'єму завису в КУО/мл.

Протимікробний захист зразків ендотрахеальних трубок проводили шляхом покриття їх поверхні плівкоутворюючими антисептичними композиціями. Вивчення стійкості до колонізації контрольних ендотрахеальних трубок та зразків з антисептичним покриттям проводили на сегментах трубок довжиною 2 см за тією ж методикою.

Дослідження проведені з врахуванням заходів щодо безпеки здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності, морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прийнятої Генеральною Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації; Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів, наказів Міністерства охорони здоров'я України (протокол засідання комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова № 13 від 31.10.2014 р.).

Усі числові результати підлягали статистичній обробці за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням пакета програм MS Excel, Statistica 8,0.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В результаті проведених досліджень встановлено, що у колонізації та плівкоутворенні на поверхні ЕІТ важкохворих пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії приймають участь умовно-патогенні мікроорганізми. Із загального числа виділених штамів 23,2 % належали до неферментуючих грамнегативних бактерій, 19,1 % – до ентеробактерій, 17,5 % – до стафілококів, 14,4 % – до ентерококів.

Виявлено істотну різницю у видовому складі мікроорганізмів, виділених у



пацієнтів різних вікових категорій та лікувальних закладів. Так, у дорослих пацієнтів ВРІТ у мікробному спектрі біоплівки поверхні ЕІТ переважала грамнегативна флора, представлена переважно неферментуючими паличками. Лідерами за частотою виділення у цієї категорії пацієнтів були представники роду *Acinetobacter*, які виділялись у 60,5 % обстежених. В цілому питома вага неферментуючих грамнегативних бактерій у мікробному спектрі, виділеному у даної групи хворих, становила 37,6 %, граммпозитивних коків – 23,9 % (рис.1).

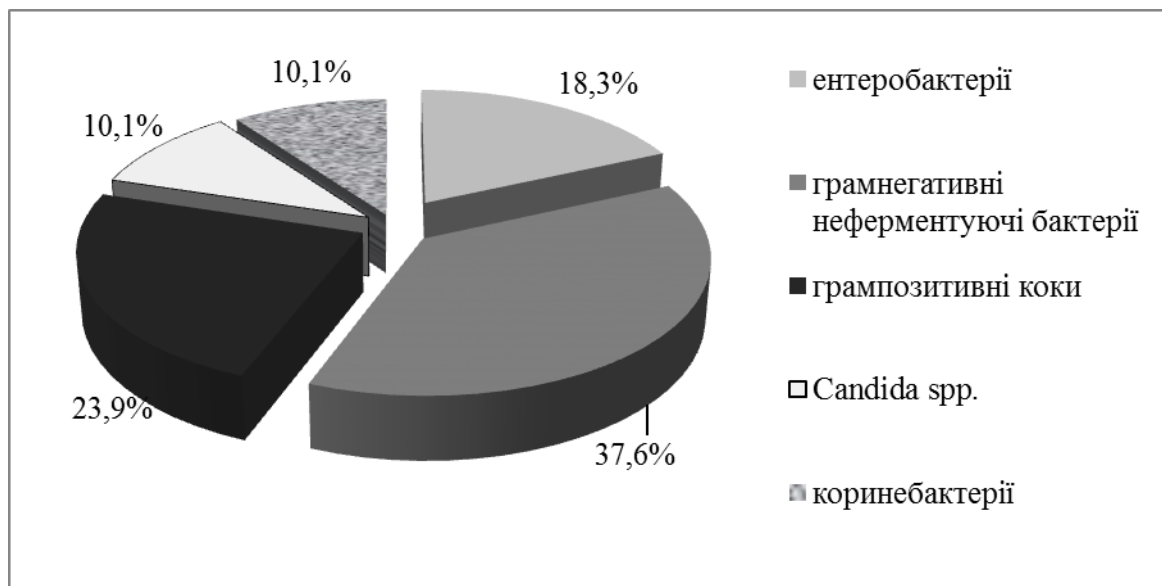


Рис. 1. Питома вага окремих груп мікроорганізмів, виділених у дорослих важкохворих

У пацієнтів відділень реанімації новонароджених з поверхні тривало використаних ЕІТ найчастіше виділялись граммпозитивні коки, представлені переважно бактеріями родів *Staphylococcus* (58,3 %) та *Enterococcus* (38,9%). Питома вага граммпозитивних коків у загальній кількості виділених у цієї категорії пацієнтів штамів мікроорганізмів сягала 57,8 %, тоді як грамнегативні неферментуючі бактерії склали лише 4,7 % і представлені були виключно акінетобактеріями (рис. 2).

Виявлена різниця видового складу мікрофлори, виділеної з поверхонь ЕІТ пацієнтів різних груп може бути поясненою віковими особливостями складу нормофлори, віковими особливостями розвитку респіраторного тракту та імунного статусу, локальними особливостями мікроекології лікувальних закладів. Безсумнівно є вплив різниці схем лікування. Так, усі новонароджені одержували екзогенні сурфактанти і потужну антибіотикопрофілактику пневмоній, що обов'язково включала захищені амінопеніциліни. У дорослих частіше використовувались фторхінолони і антибіотики карбапенемового ряду.

Представники родини *Enterobacteriaceae* у обох вікових групах виділялись з близькою частотою, що становить 16,7–25 % випадків. Мікроорганізми цієї родини найчастіше були представлені бактеріями родів *Klebsiella* та *Enterobacter*.

Привернула увагу висока частота (13,9 – 16,7 %) присутності у мікробіоценозах поверхні ЕІТ коків роду *Cocuria* та *Corynebacterium* (19,4 – 22,9 %).

Участь цих видів мікроорганізмів у розвитку ВАП недоведена. Однак, потребує дослідження роль коринебактерій і кокурій в процесах плівкоутворення на поверхні полімерних виробів медичного призначення. Адже у плівковому мікробіоценозі вони можуть сприяти виживанню більш небезпечних бактерій.

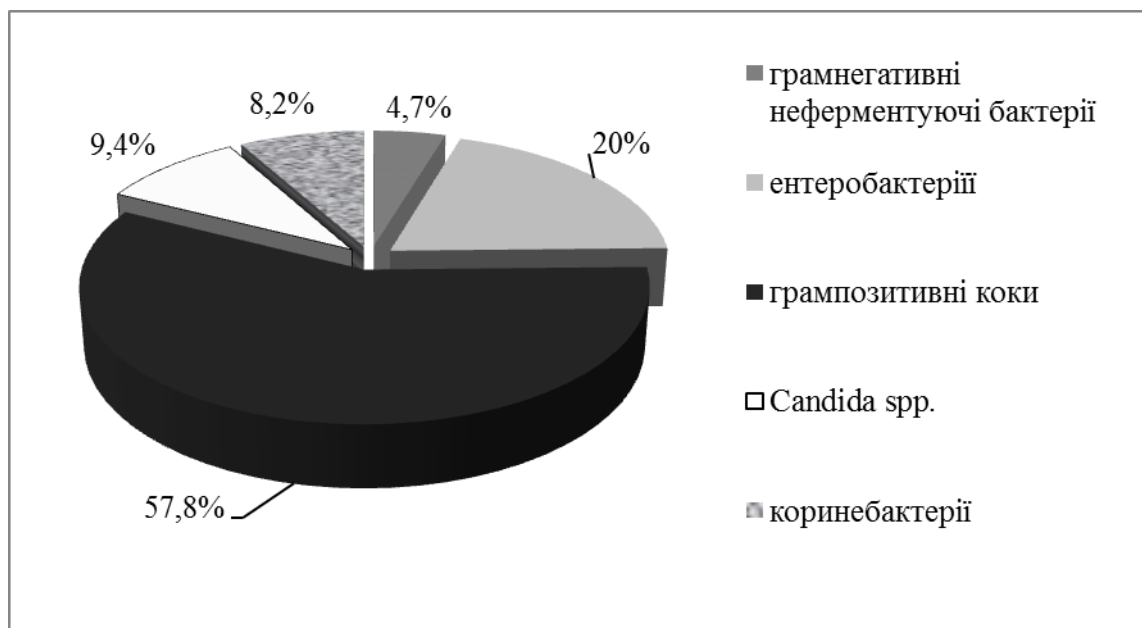


Рис. 2. Питома вага окремих груп мікроорганізмів, виділених у важкохворих новонароджених

Виділені штами мікроорганізмів характеризувались полірезистентністю до антибіотиків. З числа виділених штамів стафілококів 94,1 % були резистентними до оксациліну і антибіотика резерву меропенему (рис.3).

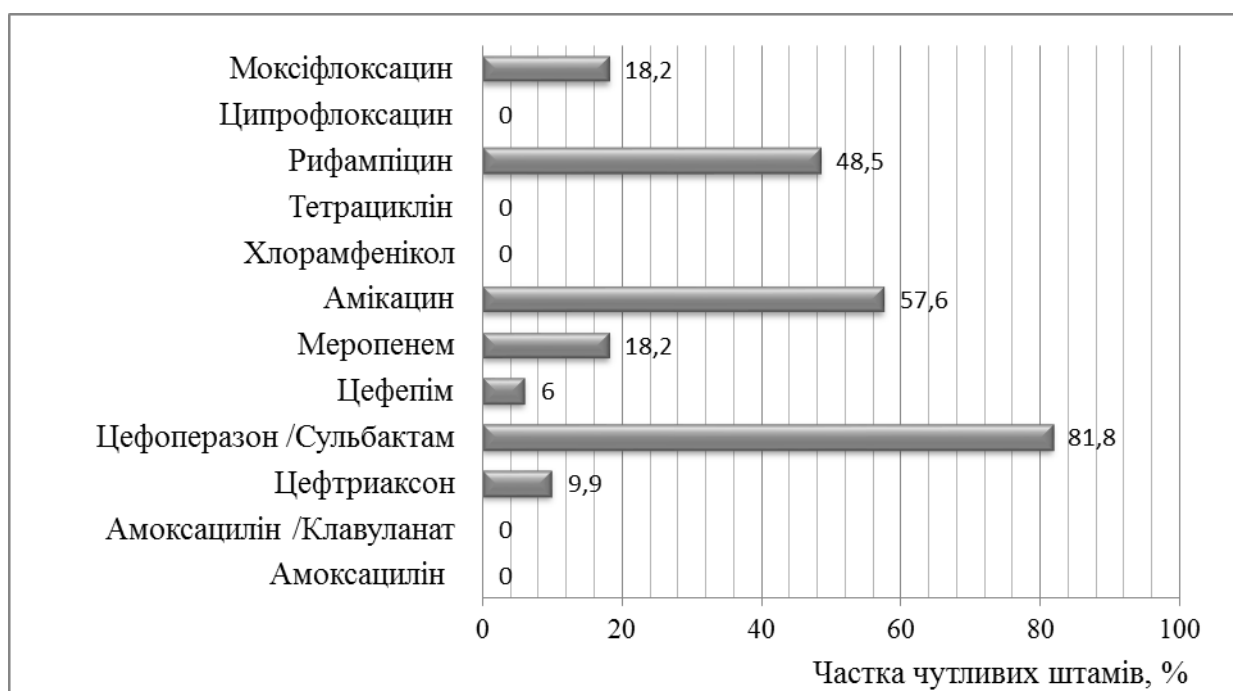


Рис. 3. Чутливість до антибіотиків виділених штамів мікроорганізмів роду Acinetobacter

Більшості (62,5 %) виділених штамів клебсієл була притаманна  $\beta$ -лактамазапродукція. Неферментуючі грамнегативні палички у ряді випадків характеризувались тотальною резистентністю до усіх використаних у дослідженні антибіотиків.

Жоден з виділених штамів акінетобактерій не виявив чутливості до ципрофлоксацину, тетрацикліну, хлорамфеніколу, амоксициліну, амоксициліну/клавуланату. До цефалоспоринів третього покоління були чутливими лише 9,9 % виділених штамів цього виду мікроорганізмів. До антибіотика резерву меропенему, що найчастіше використовується у ВРІТ, виявляли чутливість 25 % штамів псевдомонад і 18,2 % штамів акінетобактерій. Протимікробного засобу системного застосування, до якого були б чутливими усі виділені з поверхонь ЕІТ штами мікроорганізмів, не виявлено.

Штами мікроорганізмів, що колонізують ЕІТ, зберігають чутливість до використовуваних у сучасній медичній практиці антисептиків. Рівень чутливості представників окремих родів бактерій до різних антисептиків коливається у широкому діапазоні. Найвищий рівень чутливості до більшості досліджуваних антисептиків виявляли стафілококи. Найбільш витривалими до дії антисептиків виявились *P. aeruginosa*.

Найнижчий рівень активності щодо виділених з поверхонь ЕІТ штамів мікроорганізмів встановлено у повідон-йоду. Середня мінімальна бактерицидна концентрація (МБцК) повідон-йоду для псевдомонад сягала понад 12000 мкг/мл, для ентерококів – близько 10000 мкг/мл. Концентрація препарату у антисептиках, які випускаються фармпромисловістю, становить 100 000 мкг/мл і є цілком достатньою для знищення будь-яких бактерій, у т.ч. псевдомонад та ентерококів. Однак, практичні лікарі з метою уникнення подразнюючого впливу препарату на тканини організму людини, іноді вдаються до розведення робочого розчину у десять разів. При цьому концентрація повідон-йоду у розчині стає меншою ніж середня МБцК для псевдомонад.

Високим рівнем активності щодо усього спектру виділених бактерій характеризувались четвертинні амонієві сполуки. При цьому серед двох досліджених препаратів цього ряду (бензалконію хлорид, декаметоксин) значні переваги мав декаметоксин, МБцК якого для псевдомонад і стафілококів у 2,3 рази, а для ентерококів – у 3,9 разів, виявились меншими, ніж бензалконію хлориду. Щодо інших досліджуваних видів бактерій показники майже не відрізнялись.

Перспективним для подальших досліджень ми вважали декаметоксин, який, окрім переваг над бензалконієм хлоридом, характеризувався високим рівнем протимікробної активності щодо переважної більшості виділених штамів мікроорганізмів. Середня МБцК декаметоксину для ентерококів становила близько 3 мкг/мл, для акінетобактерій –  $22,1 \pm 2,2$  мкг/мл. Лише для псевдомонад цей показник перевищував 100 мкг/мл.

Важливою з практичної точки зору є виявлена у декаметоксину здатність у суббактеріостатичних концентраціях підвищувати чутливість резистентних до антибіотиків штамів ентерококів і неферментуючих грамнегативних бактерій до цефалоспоринів III покоління і антибіотиків карбапенемового ряду. Мінімальна бактерицидна концентрація цефтриаксону для резистентних до нього штамів

неферментуючих бактерій в присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину зменшувалась у 4–8 разів. У резистентних до препарату штамів ентерококів чутливість зростала у 32 рази. Чутливість акінетобактерій до імipенему в присутності декаметоксину зростала у 6 разів, псевдомонад і стенотрофомонад – у 4 рази, а ентерококів – у 2,5 рази.

Існує позитивний досвід застосування декасану для профілактики ВАП шляхом санаційних фібробронхоскопій. Препарат випускається у небулах і може застосовуватись інгаляційно. З урахуванням встановленого ефекту можна очікувати високої ефективності такого застосування препарату на тлі системної антибіотикопрфілактики, яку у ВРІТ найчастіше проводять препаратами цефалоспоринового та карбапенемового ряду.

У більшості природних біоценозів бактерії існують у вигляді багатоклітинних угруповань, об'єднаних у біоплівку. Особливості функціонування мікроорганізмів у складі біоплівки істотно відрізняються від закономірностей існування у планктонній формі. Дослідження бактеріального плівкоутворення найчастіше проводиться у стаціонарній системі на покривних скельцях. Однак, високі гідрофільні властивості скла, у порівнянні з гідрофобною поверхнею полімерних виробів медичного призначення, диктують свої умови процесам бактеріального плівкоутворення. Задачею нашого дослідження було вивчити швидкість плівкоутворення на поверхні поліхлорвінілових ЕІТ неферментуючими грамнегативними бактеріями, виділеними з поверхонь використаних дихальних трубок.

В результаті проведених експериментів було встановлено, що процес плівкоутворення неферментуючими грамнегативними бактеріями на поверхні ЕІТ розпочинається з чисельних центрів, характеризується певною стадійністю і завершується утворенням сітчастої структури, що вкриває всю поверхню зразка. Привернуло увагу те, що динаміка формування біоплівок неферментуючими грамнегативними бактеріями нагадує криві росту планктонних форм мікробних популяцій з повторенням фаз розвитку періодичної культури бактерій: лаг-фази, експоненціальної, стаціонарної, відмирання (рис. 4).

Часові масштаби реалізації цих фаз є значно більшими, ніж у планктонній культурі. У псевдомонад найбільше зростання кількості клітин у біоплівці спостерігається протягом другої доби перебування зразка ЕІТ у культурі бактерій. У акінетобактерій період найбільшої інтенсивності накопичення клітин у біоплівці приходить на третю добу. Завершувався процес бактеріального плівкоутворення неферментуючими грамнегативними мікроорганізмами у кінці четвертої доби.

Правомірно вважати, що найкращі умови для виживання у плівкових форм бактерій створюються у зрілій біоплівці і саме у ній бактерії є найменш вразливими до зовнішніх хімічних впливів. Тому чутливість до антисептиків плівкових форм мікроорганізмів нами досліджено на зразках ЕІТ з 4-х добовою плівкою.

Плівкові форми неферментуючих бактерій характеризуються підвищеним рівнем резистентності до антисептиків з числа четвертинних амонієвих сполук, похідних бігуанідину, йодвмісних препаратів та окислювачів.

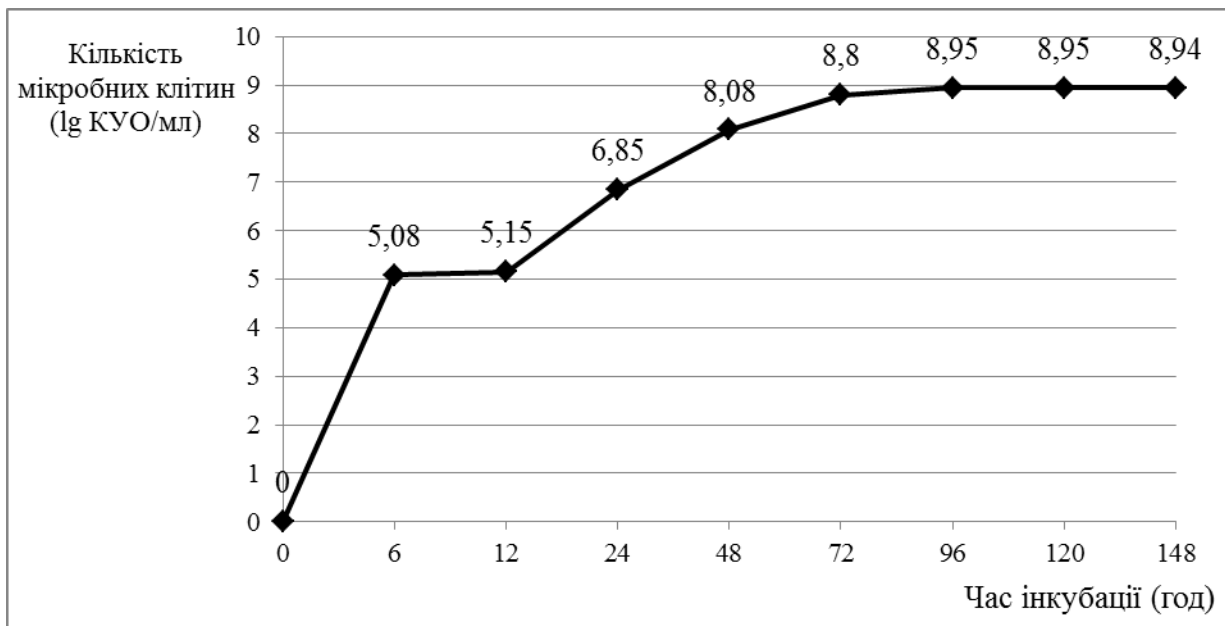


Рис. 4 Динаміка утворення біоплівки *P. aeruginosa* на фрагменті ЕІТ

Мінімальні бактерицидні концентрації декаметоксину, хлоргексидину, повідон-йоду для плівкових форм псевдомонад і акінетобактерій у 2,4–3,6 рази вищі, ніж для планктонних форм тих же штамів мікроорганізмів. Так, середня МБцК декаметоксину для планктонної форми псевдомонад за нашими даними становила  $116,5 \pm 10,2$  мкг/мл. Знищення псевдомонад, інкорпорованих у біоплівку, досягалось при концентрації декаметоксину  $357,7 \pm 30,6$  мкг/мл (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна чутливість планктонної і плівкової форми *P. aeruginosa* до антисептиків

Антисептик	МБцК (мкг/мл), (M±m)		Кратність зростання МБцК	p
	планктон	біоплівка		
Декаметоксин	$116,5 \pm 10,2$	$357,7 \pm 30,6$	3,1	<0,01
Біглюконат хлоргексидину	$72,2 \pm 8,6$	$224,9 \pm 21,7$	3,1	<0,01
Повідон-йод	$12584,2 \pm 388,4$	$30107,6 \pm 725,5$	2,4	<0,01
Перекис водню	$995,6 \pm 72,7$	$12764,5 \pm 420,4$	12,8	<0,01

Найбільшою була різниця між середніми МБцК для планктонних і плівкових форм неферментуючих бактерій у перекису водню. Стійкість плівкових форм псевдомонад до перекису водню, у порівнянні з планктонними, зростала у 12,8 разів. Середня МБцК перекису водню для планктонної форми акінетобактерій дорівнювала  $268,7 \pm 31,7$  мкг/мл. Для плівкової форми цього роду мікроорганізмів середня МБцК була у 14,2 разів більшою і сягала  $3820,1 \pm 137,3$  мкг/мл.

Показник мінімальної бактерицидної концентрації досить об'єктивно відображає рівень чутливості до антисептичної речовини, однак не може бути екстрапольованим на оцінку ефективності дії антисептиків в практичних умовах,

оскільки робочі розчини антисептиків можуть мати значно вищі концентрації. Розчин перекису водню найменшої концентрації, що наявний у аптечній мережі, містить 30000 мкг/мл діючої речовини. Тому об'єктивним є значний інтерес впливу на плівкові форми неферментуючих бактерій робочих розчинів антисептиків.

Нами визначено ефективні експозиції знезаражуючої дії декасану, горостену, 0,1 % розчину декаметоксину, 0,05 % розчину біглюконату хлоргексидину, 3 % розчину перекису водню для планктонних і плівкових форм псевдомонад і акінетобактерій. Результати дослідження знезаражуючого впливу готових лікарських форм антисептичних засобів на плівкові форми бактерій показали, що антисептик декасан виявився неефективним у знезаражуванні фрагментів ЕІТ, вкритих біоплівками неферментуючих бактерій. Навіть при зануренні зразків, вкритих біоплівками неферментуючих бактерій, у декасан на добу знезаражуючого ефекту не досягалось. Водночас для знищення планктонної форми акінетобактерій було достатньо 120 хв. експозиції дії, планктонна форма псевдомонад гинула при дії антисептика протягом 180 хв.

Шляхом занурення зразків ЕІТ, вкритих біоплівкою неферментуючих бактерій у антисептик горостен чи 0,05 % водний розчин біглюконату хлоргексидину повне знезараження досягалось при експозиції дії від 2,5 до 4 годин. Повне позбавлення життєздатності клітин неферментуючих бактерій у складі біоплівок 0,1 % водним розчином декаметоксину і 3 % розчином перекису водню досягали при експозиції дії 30 хв. Планктонні форми бактерій у цих антисептиках виживали не довше 15 хв.

Таким чином, встановлено високий рівень витривалості неферментуючих бактерій у складі біоплівок, що вкривають поверхню ЕІТ в процесі використання, до дії антисептиків. Для позбавлення цих мікроорганізмів, інкорпорованих у біоплівку, життєздатності необхідне застосування високих концентрацій антисептиків при великій експозиції дії, що у практичних умовах здійснити неможливо. Тим не менше зрошення поверхні ЕІТ розчинами декаметоксину може забезпечити профілактичний ефект, оскільки впливає на швидкість утворення біоплівки на поверхні ЕІТ.

Крива кількості життєздатних клітин псевдомонад у біоплівці, утвореній в присутності суббактеріостатичної концентрації декаметоксину (10 мкг/мл), повторювала криву кількості мікроорганізмів у біоплівці, утвореній в звичайному поживному середовищі, проте більш ніж на один порядок на нижчому рівні. Так, якщо в звичайних умовах після 6-ти годинної експозиції з дезінтегрованої ультразвуком біоплівки виділялось  $10^{5,08}$  КУО/мл псевдомонад, то з біоплівки, утвореної в присутності суббактеріостатичної дози декаметоксину, лише  $10^{4,03}$  КУО/мл. На піку кількості життєздатних клітин у біоплівці після 4-х діб культивування у звичайному поживному середовищі виявляли  $10^{8,95}$  КУО/мл псевдомонад. В присутності антисептика досягнута максимальна кількість життєздатних клітин у біоплівці не перевищувала  $10^{7,81}$  КУО/мл. До того ж максимальна кількість життєздатних клітин у біоплівці в звичайних умовах досягалась після чотирьох діб культивування, а в присутності антисептика – по завершенні п'ятої доби. Судячи по нахилу кривої після п'ятої доби культивування

більш стрімко в присутності суббактеріостатичної дози антисептика відбуваються процеси відмирання псевдомонад.

Таким чином, навіть суббактеріостатичні для паличок синьо-зеленого гною концентрації декаметоксину здатні впливати на процес плівкоутворення, зменшуючи кількість життєздатних клітин в їх структурі.

Результатами проведених нами експериментальних досліджень підтверджено можливість протимікробного захисту поверхні ЕІТ адгезивною антисептичною композицією наступного складу: декаметоксину – 0,5 г; полівінілбутиралу – 4,0 г; спирту етилового 96° - до 100,0 мл. Її нанесення на поверхню трубок супроводжується утворенням антисептичної плівки, яка протягом тривалого часу виділяє у оточуюче середовище декаметоксин і запобігає адгезії мікроорганізмів.

В процесі проведення досліджень вивчена можливість використання для створення протимікробного покриття ЕІТ інших адгезивних полімерів (полівінілпіролідону, карбоксиметилкрохмалю, оксиетилцелюлози, полівінілацетатної дисперсії). Однак, встановлено, що в умовах контакту з рідинами гідрофільні полімерні антисептичні плівки на поверхні ЕІТ швидше втрачають протимікробні властивості, що впливає на ефективність протимікробного захисту.

Крім того, в експериментальних умовах доведено, що на поверхні трубок із запропонованим антисептичним покриттям процеси утворення біоплівки псевдомонадами перебігають відтерміновано і уповільнено (рис.5).

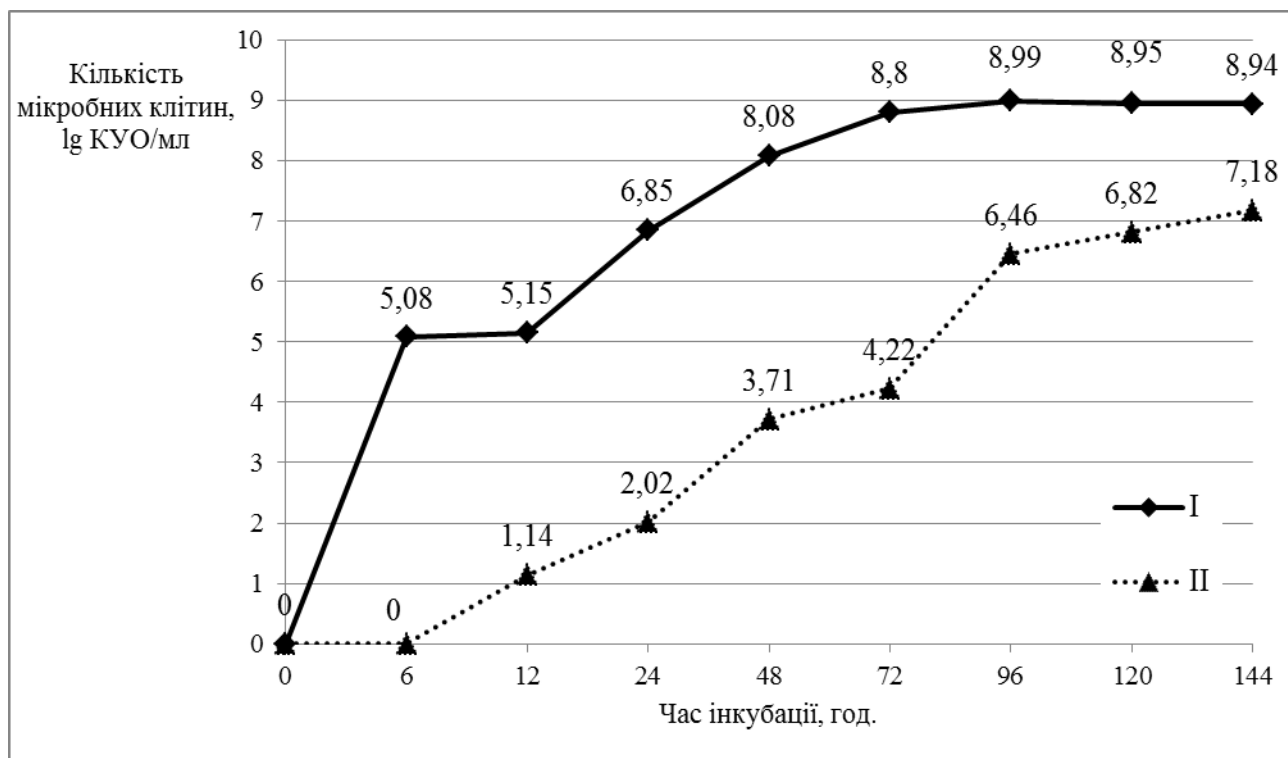


Рис. 5. Динаміка плівкоутворення *P. aeruginosa* зразках ЕІТ з антимікробним покриттям (I – контрольні зразки; II – зразки, захищені антимікробною композицією)

Процес плівкоутворення на контрольних зразках без антисептичного покриття розпочинався з перших годин інкубації у культурі псевдомонад і після 6-ти годин перебування зразка у зависі кількість клітин на поверхні була більшою  $10^5$  КУО/мл. У ізотонічному розчині після ультразвукової дезінтеграції зразків з антисептичним покриттям при такій експозиції інкубації лише у окремих серіях дослідів виявлялись поодинокі КУО псевдомонад. Це дозволяє стверджувати про відсутність адгезії бактерій на поверхні зразків у перші години інкубації. Із поверхні зразків, вкритих складом на основі полівінілбутиралу, до завершення терміну спостереження виділялось бактеріальних клітин майже на 2 порядки менше у порівнянні з контрольними. Використання ЕІТ з антимікробним покриттям в клінічних умовах для тривалої ШВЛ дозволить термінувати контамінацію тканин респіраторного тракту мікрофлорою, зменшити мікробне навантаження на паренхіму легень і тим зменшити ризики виникнення ВАП.

Таким чином, результатами наших досліджень встановлено видовий склад мікроорганізмів, що колонізують поверхню ЕІТ пацієнтів ВРІТ в процесі ШВЛ, досліджена динаміка утворення біоплівки неферментуючими грамнегативними бактеріями на поверхні поліхлорвінілових ЕІТ, показана висока стійкість цих бактерій у складі біоплівки до антисептиків. Одержані дані щодо потенціуючого впливу декаметоксину на активність антибіотиків та його впливу на бактеріальне плівкоутворення є обґрунтуванням доцільності застосування декаметоксину у комплексі заходів профілактики ВАП.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукового завдання щодо вивчення закономірностей колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами ендотрахеальних інтубаційних трубок, що використовують в процесі штучної вентиляції легень, для підвищення ефективності профілактики вентилятор-асоційованих пневмоній у хворих відділень реанімації та інтенсивної терапії.

1. У колонізації та плівкоутворенні на поверхні ендотрахеальних інтубаційних трубок приймають участь умовно-патогенні мікроорганізми, серед яких висока питома вага належить неферментуючим грамнегативним бактеріям (23,2 %), ентеробактеріям (19,5 %), стафілококам (17,5 %) та ентерококам (14,4 %). У пацієнтів неонатального періоду у видовому спектрі виділених бактерій переважають грампозитивні коки родів *Staphylococcus* (35,3 %), *Enterococcus* (16,5 %). У дорослих пацієнтів домінують грамнегативні неферментуючі бактерії (37,6 %), серед яких переважають представники роду *Acinetobacter* (26,6 %).

2. Виділені штами мікроорганізмів володіють полірезистентністю до більшості сучасних антибіотичних лікарських засобів. До антибіотика резерву карбапенемового ряду – меропенему, що найчастіше використовують у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, виявляли чутливість лише 18,2 % виділених штамів акінетобактерій, 7,1 % штамів ентерококів, 5,9 % штамів стафілококів. До цефалоспорину третього покоління цефтриаксону були чутливими 9,9 % виділених штамів *Acinetobacter* spp.



3. Штами мікроорганізмів, що колонізують ендотрахеальні інтубаційні трубки, зберігають високий рівень чутливості до катіонактивних антисептиків октенідину і декаметоксину. В присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину чутливість ентерококів до антибіотика карбапенемового ряду імпіпенему зростає у 2,5 рази ( $p < 0,001$ ), у акінетобактерій у – 6 разів ( $p < 0,001$ ); до цефтриаксону у ентерококів чутливість підвищується в 32 рази ( $p < 0,001$ ), а у акінетобактерій – у 8 разів ( $p < 0,001$ ).

4. На поверхні ендотрахеальних інтубаційних трубок утворення біоплівки неферментуючими грамнегативними бактеріями найбільш інтенсивно відбувається на 2–3 добі перебування зразка у культурі мікроорганізмів в рідкому поживному середовищі і завершується через 96 годин. Стійкість плівкових форм псевдомонад до дії перекису водню зростала у 12,8 разів ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з планктонною формою, у акінетобактерій – у 14,2 разів ( $p < 0,001$ ). Мінімальні бактерицидні концентрації декаметоксину, хлоргексидину, повідон-йоду для плівкових форм псевдомонад і акінетобактерій у 2,4–3,6 рази більші ( $p < 0,001$ ), ніж для планктонних форм тих же штамів мікроорганізмів. Декаметоксин у суббактеріостатичній концентрації гальмує процес плівкоутворення псевдомонадами на поверхні полімерних виробів медичного призначення.

5. На поверхні трубок з антисептичним адгезивним покриттям на основі декаметоксину і гідрофобного полімеру полівінілбутиралу процеси утворення біоплівки псевдомонадами проходять відтерміновано і уповільнено. Використання ендотрахеальних інтубаційних трубок з антимикробним покриттям для тривалої штучної вентиляції легень дозволяє відстрочити контамінацію тканин респіраторного тракту мікрофлорою, зменшити мікробне навантаження на паренхіму легень та ризику виникнення вентилятор-асоційованих пневмоній.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Ендотрахеальні інтубаційні трубки в процесі штучної вентиляції легень важкохворих пацієнтів колонізуються високо резистентними до антибіотиків штамми мікроорганізмів з утворенням біоплівки, у складі яких бактерії характеризуються підвищеною стійкістю до дії антисептиків. Попередити процес бактеріального плівкоутворення рекомендується шляхом нанесення на поверхню ендотрахеальних інтубаційних трубок адгезивної антисептичної композиції наступного складу: декаметоксину – 0,5 г; полівінілбутиралу – 4,0 г; спирту етилового 96°- до 100,0 мл. Композицію наносять на поверхню трубок перед інтубацією, висушують для утворення антисептичної плівки, яка протягом тривалого часу виділяє декаметоксин у оточуюче середовище і запобігає адгезії мікроорганізмів.

Лікарський антисептичний препарат декаметоксин виявляє високий рівень протимикробної активності у відношенні бактерій, що колонізують ендотрахеальні інтубаційні трубки і приймають участь у розвитку вентилятор-асоційованих пневмоній. Препарат декаметоксин посилює ефективність антибіотиків карбапенемового та цефалоспоринового рядів, які найчастіше використовують у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії з метою профілактики вентилятор-

асоційованих пневмоній. Інгаляційне застосування лікарського антисептичного препарату декасан рекомендовано для введення у комплекс засобів профілактики та лікування вентилятор-асоційованих пневмоній.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Антисептичні розчини на основі декаметоксину в порівнянні з повідон-йодом для профілактики обробки шкіри при догляді за венозними катетерами / В. М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко, О. П. Кондратюк, В. В. Патик, П. П. Гарчук, О. Л. Гончаров, А. В. Корсун, Л. В. Кобзіна, В. М. Олійник, Л. В. Педоренко, Т. М. Подолян // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. - № 3 (27). – С.56-59. (*Здобувачем вивчено чутливість виділених штамів мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків, проведено огляд літератури, підготовлено статтю до друку*).
2. Засіб для надання поверхні виробів медичного призначення антимікробних властивостей / В. М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко, В. П. Бобрук, О. Л. Гончаров, О. Л. Корсун, О. П. Кондратюк, Л. В. Кобзіна // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. - № 18. – С. 221-223. (*Здобувачем проведено експериментальні дослідження ефективності протимікробного захисту поверхонь поліхлорвінілових катетерів, підготовлено статтю до друку*).
3. Римша О. В. Чутливість мікрофлори, ізольованої в пацієнтів до антибіотиків та антисептиків / О. В. Римша, Ю. Ю. Трофіменко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. - № 18. – С. 38-41. (*Здобувачем вивчено характер мікробної контамінації поліхлорвінілових катетерів, проведено статистичну обробку матеріалу*).
4. Ковальчук В. П. Результати порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій / В. П. Ковальчук, В. М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С.92-95. (*Здобувачем досліджено чутливість плівкових і планктонних форм бактерій до антисептиків, зроблено огляд літератури*).
5. Чутливість грамнегативних неферментуючих бактерій та інших збудників ВАП до антибіотиків та антисептиків / Ю. Ю. Трофіменко, І. Г. Палій // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С.107 – 109. (*Здобувачем досліджено чутливість виділених з дихальних трубок штамів A. baumannii та P. aeruginosa до антибіотиків та антисептиків, проведено статистичну обробку матеріалу, підготовлено статтю до друку*).
6. Анализ чувствительности клинических штаммов Эшерихий, выделенных из организма больных детей, к антибиотикам, антисептикам / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Д. В. Палий, С. А. Назарчук, О. О. Гончар, Б. Н. Береза, Ю. В. Кордон, Н. В. Задерей, Ю. Ю. Трофименко // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 4. – С.23-26. (*Здобувачем проведено ідентифікацію мікроорганізмів за допомогою тест-систем, вивчено чутливість виділених штамів E. coli до декаметоксину, мірамістіну*).

7. Антимікробні властивості антисептичних композицій пролонгованого дії / Г. К. Палий, А. А. Назарчук, Д. В. Палий, Г. Г. Назарчук, О. О. Гончар, В. В. Сухляк, Ю. Ю. Трофіменко, Н. В. Задерей, О. К. Стукан // Антибіотики і хіміотерапія. – 2013. – №58 (3-4). – С. 14-18. *(Здобувачем вивчено антимікробну дію адгезивної антисептичної композиції до клінічних штамів S. aureus, E. coli).*
8. Композиція для надання медичним текстильним матеріалам антимікробних властивостей з пролонгованою дією / О. А. Назарчук, Г. Г. Назарчук, Ю. В. Кордон, Н. С. Поліщук, Н. В. Задерей, Ю. Ю. Трофіменко, О. О. Гончар // Реєстр галузевих нововведень. – 2014. – Вип. 38–39. – Реєстр № 23/38/13. – С. 18-19). *(Здобувачем особисто вивчено протимікробну дію текстилю, просякнутого антисептичною адгезивною композицією ).*
9. Трофіменко Ю. Ю. Мікробна контамінація уретральних катетерів у хворих відділення інтенсивної терапії / Ю. Ю. Трофіменко // Мат. І наук. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 19-20 трав. 2010р. : тези доп. – Вінниця, 2010. – С.175.
10. Епідеміологічний моніторинг антибіотикорезистентних штамів стафілококів у госпітальному середовищі / В. П. Ковальчук, В. М. Кондратюк, Н. С. Фоміна, С. В. Бобрук, Ю. Ю. Трофіменко, О. В. Римша // XV з'їзд Українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного : тези доп. – Харків, 2011. – С.41. *(Здобувачем досліджено мікрофлору слизової респіраторного тракту пацієнтів дитячого віку, визначено чутливість виділених штамів стафілококів до антибіотиків ).*
11. Ковальчук В. П. Чутливість збудників гнійно-септичних ускладнень до антибіотиків та антисептиків / В. П. Ковальчук, Ю. Ю. Трофіменко // Актуальні питання хірургії: мат. наук.-практ. конф. присвяченої 75-річчю від Дня народження Заслуженого лікаря України, проф. Ф. Г. Кулачека, 21 черв. 2013 р. – 2013. – С.84-85. *(Здобувачем визначено ступінь мікробної колонізації ендотрахеальних трубок, вивчено видовий склад мікроорганізмів, чутливість виділених штамів до антибіотиків ).*
12. Трофіменко Ю. Ю. Колонізація ендотрахеальних трубок умовно-патогенною мікрофлорою / Ю. Ю. Трофіменко // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу: наук. праці щорічної 10-ої наук.-практ. конф. з міжнар. участю приуроченої до Дня науки, травень 2013 р. – Вип. 10. – Львів, 2013. – С.61-63.
13. Ковальчук В. П. Чутливість грамнегативних неферментуючих бактерій до антибіотиків та антисептиків / В. П. Ковальчук, В. М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко // XIII зїзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жовт. 2013р.: тези доп. – Ялта, 2013. – С. 260. *(Здобувачем вивчено чутливість виділених штамів до антисептиків, проведено огляд літератури ).*
14. Панчук С. І. Чутливість збудників запальних ускладнень бронхіальної астми до декасану та фурациліну / С. І. Панчук, Ю. Ю. Трофіменко // XIII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1-6 жовт. 2013 р.: тези доп. –

- Ялта, 2013. – С. 312. ( *Здобувачем вивчено чутливість мікрофлори респіраторного тракту до декасану, проведено статистичну обробку матеріалу* ).
15. Динаміка утворення біоплівки неферментуючими грамнегативними бактеріями на поверхні ендотрахеальних трубок / В. П. Ковальчук, В. М. Кондратюк, Н. С. Фоміна, Ю. Ю. Трофіменко // Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку в XXI столітті: Міжнар. наукова конф., 10-11 квітня 2014р. : тези доп. – Київ, 2014. – С.58-59. ( *Здобувачем проведено експериментальне дослідження зроблено, огляд літератури* ).
16. Трофіменко Ю. Ю. Чутливість до антибіотиків мікрофлори, що колонізує дихальні трубки тривало інтубованих хворих / Ю. Ю. Трофіменко // Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку в XXI столітті: зб. мат. наук.-практ. конференції, 25 квітня 2014 р.: тези доп. – Тернопіль, 2014. – С.109-110.
17. Посилення протимікробної активності антибіотиків сполуками четвертинного амонію / В. П. Ковальчук, Ю. Ю. Трофіменко, Н. С. Фоміна, С. В. Бобрук // Українські медичні вісті. – 2014. – Т. 11, № 1–4 (80-83). – С. 406. ( *Дисертантом проведено експериментальні дослідження, проведено статистичну обробку матеріалу, огляд літератури* )

## АНОТАЦІЯ

**Трофіменко Ю. Ю. Біологічні властивості мікрофлори, що колонізує ендотрахеальні інтубаційні трубки у відділеннях інтенсивної терапії. – На правах рукопису.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2015.**

Дисертаційна робота присвячена дослідженню видового спектру та біологічних властивостей мікрофлори, що колонізує поверхню ендотрахеальних інтубаційних трубок в процесі тривалої штучної вентиляції легень пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії. Встановлено, що у складі біоплівок, які утворюються на поверхні дихальних трубок в процесі надання респіраторної підтримки, переважають неферментуючі грамнегативні бактерії родів *Acinetobacter*, *Pseudomonas* та грампозитивні коки родів *Staphylococcus*, *Enterococcus*. Показаний високий рівень резистентності виділених штамів до більшості сучасних антибіотиків.

В дослідах *in vitro* досліджено динаміку плівкоутворення неферментуючими бактеріями на поверхні ендотрахеальних трубок. Визначено відмінності у чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм мікроорганізмів.

Доведено здатність антисептика декаметоксину у суббактеріостатичних концентраціях гальмувати процеси бактеріального плівкоутворення та підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, які використовуються у відділеннях реанімації з метою профілактики вентилятор-асоційованих пневмоній. Запропонована антисептична адгезивна композиція для надання поверхні дихальних трубок протимікробних властивостей.

**Ключові слова:** неферментуючі бактерії, штучна вентиляція легень, бактеріальне плівкоутворення, вентилятор-асоційована пневмонія, антисептики, профілактика.

## АННОТАЦІЯ

**Трофименко Ю. Ю. Биологические свойства микрофлоры, колонизирующей эндотрахеальные интубационные трубки в отделениях интенсивной терапии. - На правах рукописи.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.07 - микробиология. - Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2015.**

Диссертация посвящена исследованию видового спектра и биологических свойств микрофлоры, которая колонизирует поверхность эндотрахеальных интубационных трубок в процессе длительной искусственной вентиляции легких пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Проведено бактериологическое исследование поверхности эндотрахеальных трубок, которые не менее четырех суток использовались для дыхательной поддержки тяжелобольных.

Установлено, что в составе биопленок, которые образуются на поверхности дыхательных трубок в процессе проведения респираторной поддержки, преобладают неферментирующие грамотрицательные бактерии родов *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и грамположительные кокки родов *Staphylococcus*, *Enterococcus*. Установлены различия видового состава микроорганизмов, участвующих в колонизации трубок пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии и отделений реанимации взрослых пациентов.

Показан высокий уровень резистентности выделенных штаммов к большинству современных антибиотиков (амоксациллин, амоксациллин/клавулату, цефтриаксону, цефепиму, хлорамфениколу, тетрациклину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину, меропенему). Изучена чувствительность выделенных штаммов бактерий к декаметоксину, бензалконию хлориду, полигексаметиленгуанидину, биглюконату хлоргексидина, октенидину, повидон-йоду, перекиси водорода. Установлена способность катионактивных антисептиков повышать чувствительность микроорганизмов к антибиотикам, которые используются в отделениях реанимации с целью профилактики вентилятор-ассоциированных пневмоний (имипенему, цефтриаксону)

В опытах *in vitro* исследована динамика пленкообразования неферментирующими грамотрицательными бактериями на поверхности полихлорвиниловых эндотрахеальных трубок, установлено, что формирование бактериальной пленки на поверхности дыхательной трубки завершается к концу четвертых суток пребывания образца в микробной культуре. Показано значительное повышение устойчивости к антисептикам микроорганизмов, инкорпорированных в биопленку, в сравнении с планктонной формой. Доказана способность антисептика декаметоксина в суббактериостатичних концентрациях тормозить процессы бактериального пленкообразования.

Изучена возможность придания противомикробных свойств поверхности эндотрахеальных трубок с помощью антисептических композиций на основе декаметоксина и ряда гидрофильных и гидрофобных адгезивных полимеров. Предложен оптимальный для этих целей пленкообразующий состав на основе декаметоксина и поливинилбутираля. В эксперименте доказано, что колонизация и пленкообразование неферментирующими бактериями на поверхности эндотрахеальных трубок с предложенным противомикробным покрытием происходят отсрочено и замедленно. Рекомендовано использовать защищенные разработанным способом эндотрахеальные трубки с целью профилактики вентилятор-ассоциированных пневмоний.

**Ключевые слова:** неферментирующие бактерии, искусственная вентиляция легких, бактериальное пленкообразование, вентилятор-ассоциированная пневмония, антисептики, профилактика.

#### ANNOTATION

**Trofimenko Y.Y. Biological properties of the microorganisms which colonized endotracheal intubation tube at the intensive care departments. – The manuscript.**

**The dissertation for the scientific degree of the candidate of medical sciences, specialty 03.00.07 - microbiology. – Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2015.**

The dissertation is devoted to the research of the species types and biological properties of microorganisms, which colonize the surface of endotracheal intubation tubes during prolonged mechanical ventilation of patients in intensive care units. Domination of the non-fermentative Gram-negative bacteria such as *Acinetobacter*, *Pseudomonas* and Gram-positive cocci such as *Staphylococcus*, *Enterococcus* in formed biofilm on the surface of respiratory tubes during respiratory support has been established. The high level of resistance to the most modern antibiotics of the detailed strain has been found out.

In vitro experiments were investigated the dynamic of the biofilm formation by non-fermentative bacteria on the surface of endotracheal tubes. The differences of the sensitivity to the antiseptics of the biofilm and planktonic forms of microorganisms were investigated.

The ability of antiseptic decamethoxin at the subbacteriostatic concentrations to inhibit bacterial biofilm formation process and to increase sensitivity of the microorganisms to antibiotics, used in resuscitation to prevent ventilator-associated pneumonia, has been proved. The antiseptic adhesive composition for making the surface of the respiratory tubes antimicrobial properties has been proposed.

**Key words:** non-fermentative bacteria, mechanical ventilation, bacterial biofilm formation, ventilator-associated pneumonia, antiseptics, prophylaxis.