

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КЛЮКИНА ТАТЬЯНА ВИТАЛЬЕВНА

**УСТОЙЧИВОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ
ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ
К ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИМ СРЕДСТВАМ ПРИ РАЗНЫХ
УРОВНЯХ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ**

14.02.02 – эпидемиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор В.И. Сергевнин

Пермь – 2015

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

Введение	4
Глава 1. Приобретённая устойчивость возбудителей гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим и антисептическим средствам и её эпидемиологическое значение (обзор данных литературы)	11
1.1. Механизмы и причины формирования устойчивости возбудителей гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам	11
1.2. Методики изучения чувствительности возбудителей гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам. Плюсы и минусы	15
1.3. Устойчивость различных видов возбудителей гнойно - септических инфекций, выделенных в медицинских организациях разного профиля, к дезинфицирующим средствам.....	20
1.4. Структура и качество дезинфицирующих и антисептических средств, поступающих в медицинские организации.....	26
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	30
2.1. Материалы и объем исследований.....	30
2.2. Методы исследования.....	32
Глава 3. Устойчивость различных видов возбудителей внутрибольничных гнойно - септических инфекций к разным группам дезинфицирующих средств.....	49
3.1. Частота формирования устойчивости возбудителей гнойно - септических инфекций к дезинфицирующим средствам	49
3.2. Устойчивость возбудителей гнойно - септических инфекций к разным группам дезинфицирующих средств.....	52
3.3. Устойчивость к дезинфицирующим средствам возбудителей гнойно-септических инфекций различных видов.....	58

3.4. Устойчивость к дезинфицирующим средствам возбудителей гнойно-септических инфекций, выделенных в медицинских организациях разного профиля.....	64
Глава 4. Устойчивость возбудителей гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам и антибиотикам. Формирование устойчивости <i>Enterobacter cloacae</i> к четвертично - аммониевым соединениям под воздействием бактерицидных концентраций	77
4.1. Соотношение устойчивости возбудителей гнойно - септических инфекций к дезинфицирующим средствам и антибиотикам.....	77
4.2. Экспериментальная оценка возможности формирования устойчивости <i>Enterobacter cloacae</i> к дезинфицирующим средствам под воздействием бактерицидных концентраций четвертично - аммониевых соединений в эксперименте.....	82
Глава 5. Маркетинговое исследование структуры закупок дезинфицирующих и антисептических средств для нужд медицинских организаций и оценка их антибактериальной эффективности.....	87
5.1. Маркетинговое исследование структуры закупок дезинфицирующих и антисептических средств для нужд медицинских организаций	87
5.2. Оценка антибактериальной эффективности дезинфицирующих и антисептических средств, поступающих в медицинские организации.....	94
Заключение.....	97
Выводы.....	104
Практические рекомендации.....	106
Список сокращений.....	107
Список литературы.....	108

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия появилось значительное количество работ, в которых сообщается о выявлении устойчивости возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций (ГСИ) к основным группам дезинфицирующих средств (ДС) [37, 38, 66, 76, 150]. В связи с этим в СанПин 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» введено положение о проведении в медицинских организациях (МО) мониторинга устойчивости циркулирующих микроорганизмов к применяемым ДС с последующей их ротацией при необходимости. Вместе с тем целый ряд вопросов формирования резистентности возбудителей ГСИ к ДС остается недостаточно изученным.

Отмечается, что устойчивость условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) чаще формируется по отношению к ДС на основе четвертично-аммониевых соединений (ЧАС) [4], а также при вспышечной заболеваемости ГСИ [10]. (Есть сведения о том, что среди возбудителей ГСИ резистентность к ДС чаще вырабатывает синегнойная палочка [33]. Вместе с тем требуется сравнительная оценка резистентности к ДС разных видов УПМ, выделенных в МО при различных уровнях заболеваемости пациентов.

В последнее время появились работы, в которых активно обсуждаются вопросы возможности формирования у возбудителей внутрибольничных ГСИ комбинированной (сочетанной) устойчивости к ДС и антибиотикам. Однако точки зрения авторов по данному вопросу существенно различаются. Одни исследователи рассматривают устойчивость к ДС и антибиотикорезистентность как две независимые характеристики штамма микроорганизма [10], другие указывают, что резистентность возбудителей ГСИ к ДС и антибиотикам может формироваться одновременно за счет общих механизмов [138, 147, 154].

Отмечается, что рост резистентности микроорганизмов к ДС происходит под действием низких концентраций препаратов [134, 142, 158]. Вместе с тем нам не удалось найти экспериментальных работ, в которых была бы изучена возможность формирования устойчивости возбудителей внутрибольничных ГСИ к ДС в концентрации, являющейся согласно инструкции к препарату бактерицидной.

В настоящее время организация закупок ДС для нужд МО осуществляется в рамках Федерального закона Российской Федерации от 5 апреля 2013 года № 44 -ФЗ «О контрактной системе в сфере товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» в виде проведения котировок и аукционов в электронном виде. Информация о проведении закупок ДС размещается на специализированных сайтах в сети «Интернет». Вместе с тем централизованного учета количества ДС, приобретаемых и расходуемых в МО, в регионах нет. Более того, действующие санитарные правила не определяют организации, которые должны проводить такой учет. Соответственно в научной литературе встречаются лишь единичные инициативные работы, касающиеся оценки госпитального сегмента рынка ДС [32, 52, 89]. Отсутствие учета закупок ДС для нужд МО препятствует внесению корректив в процесс приобретения препаратов с учетом их потенциальной эффективности.

Некоторые авторы [32, 58] не исключают возможность поступления в МО недостаточно эффективных ДС. Однако конкретных результатов оценки бактерицидного действия ДС и антисептиков, закупаемых МО, в отношении эталонных штаммов микроорганизмов в научной литературе не приводится.

Цель работы – изучить чувствительность возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфицирующим средствам при разных уровнях заболеваемости.

Задачи исследования

1. Изучить чувствительность штаммов различных видов возбудителей внутрибольничных ГСИ к разным группам ДС.

2. Изучить чувствительность к антибиотикам возбудителей ГСИ, различающихся по степени устойчивости к ДС.

3. Провести сравнительную оценку устойчивости к ДС возбудителей ГСИ, выделенных в МО разного профиля при различных уровнях заболеваемости пациентов.

4. В экспериментальных условиях определить возможность формирования устойчивости возбудителей внутрибольничных ГСИ к ДС в концентрациях, являющихся по отношению к эталонным штаммам микроорганизмов бактерицидными.

5. Провести маркетинговое исследование структуры закупок для нужд МО ДС и антисептиков и их антибактериальную эффективность.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Выявлено, что устойчивость возбудителей ГСИ к дезинфектантам коррелирует с уровнем внутрибольничной заболеваемости и шириной распространения госпитального клона микроорганизмов и чаще выявляется у тех микроорганизмов, которые оказываются доминирующими в развитии эпидемического процесса ГСИ в конкретном стационаре.

В экспериментальных условиях доказано, что устойчивость возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфектантам может формироваться при использовании препаратов в концентрации, являющейся бактерицидной по отношению к эталонным штаммам микроорганизмов.

Установлено, что в структуре дезинфицирующих и антисептических средств, поступающих в МО, выявляются препараты, не обладающие необходимым бактерицидным эффектом в отношении эталонных штаммов микроорганизмов.

Практическая значимость работы

Внедрение в практику работы МО мероприятий, направленных на организацию контроля качества поставляемых и используемых ДС и совершенствования мониторинга устойчивости к ним внутрибольничных штаммов возбудителей ГСИ будет способствовать улучшению дезинфекционных мероприятий и соответственно снижению заболеваемости ГСИ.

Положения, выносимые на защиту

1. Устойчивость возбудителей ГСИ к дезинфектантам коррелирует с уровнем внутрибольничной заболеваемости и шириной распространения госпитального клона микроорганизмов и чаще выявляется у тех микроорганизмов, которые оказываются доминирующими в развитии эпидемического процесса ГСИ в конкретном стационаре.

2. Резистентность возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфектантам может возникать при использовании препаратов в концентрации, являющейся бактерицидной по отношению к эталонным штаммам микроорганизмов. Устойчивость возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфектантам и антибиотикам может формироваться как независимо друг от друга, так и сочетанно, обеспечивая комбинированную резистентность.

3. В структурекупаемых МО дезинфицирующих средств в последние годы отмечено увеличение доли дезинфектантов на основе ЧАС, к которым чаще, чем к другим группам препаратов, вырабатывается устойчивость микроорганизмов, и антисептиков с низким содержанием спирта. Среди дезинфектантов и антисептиков, поступающих в МО, выявляются препараты, не обладающие бактерицидным эффектом по отношению к эталонным штаммам микроорганизмов.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований использованы при подготовке региональных информационно-методических писем:

- Оценка качества и эффективности разных способов антиинфекционной обработки и защиты рук медицинских работников / В.И. Сергевнин, Н.Г. Зуева, Н.И. Маркович, Т.В. Клюкина, Н.М. Ключарева. – Пермь, 2012. – 16 с.;

- Устойчивость возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций к разным группам дезинфицирующих препаратов при разных эпидемиологических ситуациях / В.И. Сергевнин, Н.И. Маркович, Т.В. Клюкина, Н.М. Ключарева, Э.О. Волкова, Н.С. Авдеева, Н.И. Решетникова, Н.Г. Зуева, П.Б. Азанов. – Пермь, 2014. - 14 с.

Создана и организована работа Пермской краевой референс-лаборатории по тестированию возбудителей ГСИ, в т. ч. их чувствительности к дезинфектантам и антисептикам.

Основные положения, изложенные в диссертации, внедрены в работу вышеназванной Пермской краевой референс-лаборатории по тестированию возбудителей ГСИ и в учебный процесс кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета ДПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: итоговых совещаниях МЗ Пермского края с эпидемиологами и бактериологами (Пермь 2012, 2013), научной сессии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь 2013), заседаниях Пермского отделения ВНПОЭМП (Пермь, 2012, 2013, 2014),

конференции в рамках 16-й Международной выставки «Медицина и здоровье» (Пермь, 2010), Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием (Н. Новгород, 2012; Москва, 2014). Всего по материалам диссертации сделано 9 докладов, в т. ч. 3 – на Федеральном уровне.

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедр (общественного здоровья и здравоохранения факультета ДПО, общей гигиены и экологии человека, эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета ДПО, микробиологии и вирусологии с курсом клинической лабораторной диагностики) ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, протокол № 5 от 26.12.2014 года и рекомендована к защите.

Всего опубликовано 17 печатных работ, в т. ч. 11 – в изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирована 3 рисунками и 36 таблицами; состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Список литературы включает 160 источников, в т. ч. 109 работ отечественных и 51 работ зарубежных авторов.

Связь работы с научными программами

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на кафедре эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета ДПО, номер государственной регистрации 01.2.00709668.

Личный вклад

При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия составила 70 %. Анализ фактического материала и обобщение результатов полностью проведены автором работы.

**ГЛАВА 1. ПРИОБРЕТЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ К ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИМ И
АНТИСЕПТИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ И ЕЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ
(ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ)**

1.1. Механизмы и причины формирования устойчивости возбудителей гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам

Обеспечение эпидемиологической безопасности в МО зависит, прежде всего, от эффективности мероприятий по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в т. ч. ГСИ. Среди мероприятий ведущее место занимают дезинфекционные мероприятия [13, 58, 59, 62, 84, 109]. Вместе с тем сложность проведения дезинфекционных мероприятий в значительной степени обусловлена формированием устойчивости микроорганизмов к ДС [2, 46, 55, 106, 145].

Проблема устойчивости микроорганизмов к ДС изучается отечественными и зарубежными учёными на протяжении многих лет [7, 12, 69, 151, 152]. Более того, в последние годы появились работы, в которых сообщается о нарастании устойчивости к разным группам ДС возбудителей внутрибольничных ГСИ [25, 37, 38, 66, 150]. Соответственно возникла необходимость проведения мониторинга устойчивости микроорганизмов к ДС в МО [10, 40, 57, 67, 72, 79, 93].

Механизмы формирования устойчивости возбудителей ГСИ к ДС изучены недостаточно [14, 97, 120, 121, 124]. Выделяют следующие виды устойчивости микроорганизмов к ДС: естественную (природную) и приобретенную [64, 107].

Естественная устойчивость микроорганизмов к ДС – это «врождённое» свойство микроорганизмов. Приобретенная устойчивость – адаптационная способность

микроорганизмов, характеризующаяся формированием устойчивости к бактерицидным концентрациям ДС, к которым отсутствует природная резистентность. В случае приобретенной устойчивости микроорганизм утрачивает исходные признаки или приобретает новые [64].

Выделяют 2 вида приобретенной устойчивости: генотипическую и фенотипическую.

Генотипическая устойчивость связана с изменениями внехромосомной или хромосомной ДНК в результате мутаций или получения генетического материала в виде плазмид или транспозонов [107, 153]. Существуют генетические механизмы формирования устойчивости вследствие изменения проницаемости структур мембранных липидов бактерий, которые тормозят проникновение ионов ДС внутрь бактериальной клетки, формируя ее устойчивость [129]. Приобретенная генотипическая устойчивость микроорганизмов к ДС - устойчивость генетически закрепленная, сформировавшаяся под действием ДС в результате изменений хромосомной и внехромосомной ДНК микроорганизмов.

Приобретенная фенотипическая устойчивость микроорганизмов к ДС - устойчивость, сформировавшаяся под действием ДС, не закрепленная генетически [108, 130, 156]. Одним из механизмов формирования приобретённой фенотипической устойчивости бактерий к ДС является образование у бактерий биопленок [29, 49, 114, 123, 143, 151].

Причиной формирования резистентности микроорганизмов к ДС является адаптационная способность к систематическому воздействию ДС, что ведёт к изменению поверхностных структур клетки под действием дезинфектанта [31, 134, 140, 142].

Отмечается, что рост устойчивости микроорганизмов происходит за счет селекции устойчивых вариантов под действием низких концентраций ДС [134, 142, 158].

Известен эксперимент, согласно которому музейная тест - культура *E. coli* 1257, стандартно применяемая в испытательных лабораториях для оценки действия ДС, стала резистентной к ДС на основе ЧАС через 6 воздействий заниженной концентрации препарата [94, 95].

Описан эксперимент по формированию устойчивости к хлорсодержащему ДС. Музейная тест - культура *E. coli* M17, стандартно применяемая в испытательных лабораториях для оценки действия ДС, стала резистентной к хлорсодержащему ДС через 40 воздействий [76].

Проведён эксперимент по формированию индуцированной устойчивости (воздействию суббактерицидных концентраций) у *S. aureus* № 906. Музейная тест-культура стала устойчивой к дезинфектанту на основе ЧАС через 12 воздействий [98].

Вместе с тем нам не удалось найти экспериментальных работ, в которых бы подтверждалось или исключалось формирование устойчивости к ДС возбудителей ГСИ на фоне воздействия препаратов в бактерицидной концентрации.

В литературе имеются данные о параллельном изучении устойчивости возбудителей ГСИ к ДС и антибиотикам (АБ) [1, 2, 3, 12, 117]. При этом показано, что микроорганизмы, циркулирующие в МО, нередко одновременно обладают устойчивостью к применяемым АБ и ДС [53, 68, 103, 127, 159]. Такую устойчивость называют комбинированной [107].

При сравнительной оценке чувствительности микроорганизмов к АБ и ДС обнаружено, что количество штаммов, полирезистентных к АБ и чувствительных к ДС, составило 32,7 % [4]. Количество чувствительных к АБ и устойчивых к ДС оказалось равным 5,1 %. Комбинированная устойчивость к АБ и ДС составила 1,0 %.

По результатам исследований А.Н. Марченко, в отделениях родовспоможения и в хирургии Тюменской области выявлен штамм *P. aeruginosa*, обладающий

комбинированной устойчивостью к ДС и АБ [50].

По данным Л.А. Кафтыревой, обнаружена комбинированная (сочетанная) устойчивость у *P. aeruginosa* к триклозану и АБ, у *S. aureus* - к ЧАС и β -лактамам, у *E.coli* - к триклозану, препаратам на основе хвойного масла и АБ [33].

Описана перекрёстная устойчивость к АБ у устойчивых штаммов *S. enterica* и *S. maltophilia* к триклозану [157].

Считается, что под действием АБ и ДС у микроорганизмов реализуются адаптационные способности и экологическая пластичность [106, 118, 131, 133, 155], что приводит к циркуляции устойчивых госпитальных штаммов.

Основным механизмом формирования комбинированной (сочетанной) устойчивости к ДС и АБ является активация эффлюкс-систем и изменение наружных структур микробной клетки, которое приводит к снижению проницаемости для ДС и АБ [5, 8, 113, 139, 141].

Следует подчеркнуть, что точки зрения авторов по вопросу формирования комбинированной устойчивости возбудителей ГСИ существенно различаются. Одни исследователи рассматривают устойчивость к АБ и устойчивость к ДС как две независимые характеристики штамма микроорганизма [4, 8, 122]. Другие указывают, что у возбудителей ГСИ могут быть общие механизмы формирования устойчивости к ДС и АБ [36, 138, 147]. При этом, по мнению одних авторов, первично вырабатывается резистентность бактерий к ДС, что обуславливает устойчивость микроорганизмов и к АБ [66, 112, 119, 125]. Так, в экспериментальных условиях установлено, что у штаммов *P. aeruginosa* формируется устойчивость к ципрофлоксацину вследствие индуцируемой дезинфектантом мутации ДНК [41]. Хлорирование приводит к увеличению резистентности к АБ микрофлоры сточных вод [132].

В то же время другие отмечают, что устойчивость к ДС формируется медленнее, чем к АБ [35, 104]. Соответственно не исключается, что формирование устойчивости

возбудителей ГСИ к дезинфектантам может быть следствием выработки устойчивости к АБ [15].

Таким образом, в последнее время появились работы, в которых активно обсуждаются вопросы возможности формирования у возбудителей внутрибольничных ГСИ комбинированной (сочетанной) устойчивости к ДС и АБ. Однако с точки зрения авторов по данному вопросу существенно различаются. Одни исследователи рассматривают антибиотикорезистентность и устойчивость к ДС как две независимые характеристики штамма микроорганизма, другие указывают, что у возбудителей ГСИ могут быть общие механизмы формирования устойчивости к ДС и АБ.

1.2. Методики изучения чувствительности возбудителей гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам. Плюсы и минусы

Проблемным вопросом мониторинга устойчивости возбудителей ГСИ к ДС является отсутствие единой регламентированной методики изучения этого свойства микроорганизмов [83, 84, 105]. Существуют нижеследующие методики определения устойчивости микроорганизмов к ДС:

1. Методика определения чувствительности (устойчивости) бактерий к дезинфектантам, разработанная А.П. Красильниковым и соавт. В 1989г и модификация данного метода [22]. Методика основана на определении эффективности дезинфекции штампов штампа-репликатора, контаминированных взвесями испытуемых культур микроорганизмов, путем их последовательного погружения в растворы дезинфектантов и нейтрализаторов и высева на твердые питательные среды путём прижатия концевых площадок штампов к поверхности среды на чашках Петри. Оценка результатов производится по наличию или

отсутствию роста бактерий в зонах посевов-отпечатков. Недостатками методики является [85]:

- возможность высушивания на поверхности штифтов бактериальной взвеси, что может привести к гибели микроорганизмов;
- вероятность смывания микроорганизмов с поверхности штифтов при погружении в растворы ДС и нейтрализаторов;
- невозможность количественного подсчёта бактерий на питательной среде;
- рекомендуется время воздействия ДС на испытуемые бактериальные культуры (10 минут) без учёта методических рекомендаций для данного ДС;
- невозможность одновременного тестирования нескольких ДС с различными режимами дезинфекции;
- невозможность определения степени чувствительности, отсутствие градации результатов исследования;
- во время проведения исследования испытуемые микроорганизмы находятся в высушенном виде, а ДС - в растворе, что может сказываться на качестве полученных результатов;
- методика трудоемкая, необходимость наличия штампов-репликаторов из нержавеющей стали с 50 штифтами и опорных колец для высушивания контаминированных репликаторов, проведение исследований в асептическом условиях;
- невозможность применения данной методики для ДС, обладающих окисляющей способностью, т.к. используются в качестве тест-носителя штифты из нержавеющей стали [41].

2. Метод ускоренного определения устойчивости бактерий к дезинфекционным средствам М.И. Леви от 10.01.2000 г. № 1100-26-0-117 [48, 89]. Метод основан на применении цветной питательной среды, которая изменяет цвет под влиянием размножающихся бактерий. Эффективные концентрации ДС предотвращают

накопление бактерий и сохраняют цвет среды. Данная методика имеет ряд недостатков [85]:

- нет в свободной продаже цветной питательной среды и нет рецептуры;
- необходимо предварительное тестирование культур микроорганизмов для применения определения устойчивости;
- метод не ограничивает время экспозиции ДС;
- имеется вероятность искажения цвета питательной среды под действием ДС;
- субъективность оценки и учёт полученных результатов (визуальная оценка изменения цвета, помутнения питательной среды);
- необходимость использования мультискана для оценки результатов;
- метод является качественным, поэтому невозможна количественная оценка результатов;
- невозможно оценить степень устойчивости изучаемых микроорганизмов к ДС (определение только МБК);
- отсутствие качественного контроля выросших культур микроорганизмов;
- сложность внедрения данной методики в практику;
- метод дорогой и трудоёмкий.

3. Методические рекомендации РФ 1100/25-0-17 «Определение чувствительности микроорганизмов к дезинфектантам и антисептикам методом диффузии в агар с использованием дисков» [60]. Суть методики: в чашку Петри вливают мясо-пептонный агар с взвесью суточной культуры исследуемых микроорганизмов, на поверхность которой помещают бумажные диски, пропитанные антибиотиками, раствором ДС или антисептика (АС). После инкубации в термостате производят учёт результатов по размеру зоны задержки роста: штамм считают устойчивым при отсутствии зоны задержки роста; умеренно устойчивым – зона 5-6 мм; чувствительным - зона более 6 мм. Недостатки метода [41]:

– отсутствие этапа нейтрализации не позволяет определить минимальную бактерицидную концентрацию;

– предложенные критерии для оценки чувствительности - устойчивости штаммов микроорганизмов неудобны и относительны.

4. Руководство Р 4.2. 2643 - 10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности» (Москва – 2010) [74]. Суть методики в том, что используют гладкие и шероховатые тест - поверхности. Рабочие растворы ДС, приготовленные в нужной концентрации разливают в стерильные пробирки, в которые добавляют взвесь тест - микроорганизма. Через определённое время экспозиции добавляют нейтрализатор и оставляют на 5 мин. Готовую суспензию вносят в пробирки с жидкой и на поверхность твердой питательной среды. В контрольных опытах вместо растворов ДС используют стерильную питьевую воду. После инкубирования учитывают результаты опыта по наличию или отсутствию роста микроорганизмов в жидкой и на твердой питательной средах. Сравнение проводят с контролем опыта, которым является посев тест - микроорганизмов в питательную среду без добавления ДС или субстанции. Эффективной считают концентрацию средства, при которой трижды повторенный опыт при определенном времени воздействия дает отрицательный результат (100% гибель тест - микроорганизмов) при наличии типичного роста тест - культуры в контроле. Следует, однако, отметить, что данная методика все же ориентирована на оценку ДС, а не на исследование устойчивости микроорганизмов к ДС. Кроме того, методика трудоёмкая и не позволяет количественно оценивать чувствительность микроорганизмов к ДС.

5. Способ определения чувствительности микроорганизмов к дезинфицирующему средству В.В. Шкарина и соавт. [85]. Суть методики: 1 вариант: Определение чувствительности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам при дезинфекции различных поверхностей: приготовленную бактериальную взвесь

наносят на стерильные поверхности тест-объектов площадью 10x10 см и распределяют стерильными шпателями по всей площади квадратов. После подсыхания микробной взвеси на поверхности наносят раствор дезинфектанта в рабочей концентрации и распределяют по поверхностям стерильными шпателями. После требуемой экспозиции, на тест-объекты наносят раствор нейтрализатора и равномерно растирают по тест-поверхностям, через 1- 3 секунды производят смывы сухими стерильными тампонами с поверхностей тест-объектов и этим же тампонами производят высев на чашки с плотной питательной средой, после чего чашки помещаются в термостат на 24 ч. Параллельно ставятся контроли с эталонными штаммами. Учет результатов производится по количеству выросших на чашке Петри колоний. При отсутствии роста чашки Петри оставляют в термостате до 48 ч. Выросшие колонии подвергают микроскопии. 2 вариант – в растворе: Вариант 2 - в растворе: Растворы дезинфектантов в рабочей концентрации разливают в стерильные пробирки, в которые вносят микробную взвесь, после экспозиции, вносят раствор нейтрализатора, сеют на чашки Петри с плотной питательной средой и помещают в термостат. Параллельно ставят контроли. Учёт результатов проводят по количеству выросших на чашке Петри колоний. При отсутствии роста чашки Петри оставляют в термостате до 48 ч. Выросшие колонии подвергают микроскопии.

По мнению авторов, преимущества методики:

- простота проведения методики;
- доступность для проведения в бактериологических лабораториях МО;
- нет необходимости предварительного тестирования культур микроорганизмов на возможность применения предлагаемого метода;
- ограничение времени воздействия ДС на изучаемую культуру микроорганизмов за счет применения нейтрализаторов ДС, что позволяет проводить исследования с учетом рекомендуемых режимов дезинфекции;

- возможность одновременного испытания нескольких ДС с различными рекомендуемыми режимами дезинфекции;
- количественная оценка результатов (подсчет числа выросших колоний);
- градация чувствительности (определение степени чувствительности испытуемых культур микроорганизмов к ДС);
- результаты, могут быть использованы для коррекции дезинфекционного режима МО.

Таким образом, на Федеральном уровне до настоящего времени не утверждена единая методика определения чувствительности микроорганизмам к ДС. Применение же отдельными лабораториями произвольных методик оценки чувствительности микроорганизмов к ДС не позволяет корректно сопоставлять соответствующие результаты, полученные на разных территориях и в разных МО. Из существующих методик оценки устойчивости бактерий к ДС наиболее оптимальной и доступной является методика В.В. Шкарина и соав. (2010).

1.3. Устойчивость различных видов возбудителей гнойно-септических инфекций, выделенных в медицинских организациях разного профиля, к дезинфицирующим средствам

В настоящее время для борьбы с инфекциями предложен широкий спектр ДС, относящихся к разным группам химических соединений, в том числе галоидсодержащие, ДС на основе ЧАС, кислородсодержащие, альдегидсодержащие, амины, гуанидины, спирты, фенолы [45, 65, 71, 83, 110].

Известно наличие формирования устойчивости у различных микроорганизмов к разным группам ДС [21, 111, 116, 146, 148].

Описаны случаи формирования устойчивости к ДС у грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, например, у *S. aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков к ЧАС, у *P. aeruginosa* - к ЧАС [63, 117, 135, 149, 160].

В соответствии с методикой определения чувствительности (устойчивости) бактерий к дезинфектантам, разработанной А.П. Красильниковым и соавт. [43] изучена устойчивость представителей *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Staphylococcus spp.* к хлоргексидину, спиртам, ЧАС, гуанидину, глютаровому альдегиду в хирургическом, ожоговом, реанимационном отделениях Республики Беларусь. К ДС Асфен (ЧАС) у стафилококков выявлена устойчивость в 30 % случаев, у энтеробактерий - в 92 % и *P. aeruginosa* – в 90 %. К Дезомикс П (ЧАС+третичный амин+гуанидин) у стафилококков обнаружена резистентность в 40 % случаев, у энтеробактерий - в 92 %, наиболее устойчивой оказалась *P. aeruginosa* – в 100 % случаев. К Микробак форте (ЧАС+третичный амин) у *P. aeruginosa* обнаружена устойчивость в 24 % случаев, к Полидез (ЧАС+кислородосодержащий) – в 19 %. К Дезомикс (ЧАС+третичный амин) у энтеробактерий обнаружена устойчивость – в 10 % случаев, у *P. aeruginosa* – в 17 % [4, 23].

Имеются работы по наличию устойчивости у *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, выделенных в отделении реанимации ожогового центра, к глютаровому альдегиду и ЧАСам [19].

Есть данные по устойчивости грамотрицательных бактерий (в т. ч. *K. pneumoniae*), неферментирующих бактерий (в т. ч. *P. aeruginosa*), грамположительных кокков к различным ДС, частота устойчивости этих штаммов колебалась от 2,5 до 6,4 % [26, 47, 102].

В многопрофильной клинике устойчивость к ДС проявили штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli* в 86 % случаев [11].

Описаны случаи, когда у больных, госпитализированных в ЛОР-отделение, до 76

% выделенных культур стафилококков были устойчивы к хлоргексидину [24, 100].

У больных ОРИТ клиники абдоминальной хирургии, вызвавших внутрибольничный сепсис, обнаружена устойчивость как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, к применяемым препаратам на основе ЧАС и другим ДС [18].

По данным Н.В. Сапёркина, количество устойчивых микроорганизмов в МО г. Нижнего Новгорода к хлорсодержащим препаратам составили: *E. coli* – $5,7 \pm 1,3$ на 100 исследований, *S. aureus* – $2,7 \pm 0,9$, *S. epidermitis* – $2,8 \pm 0,6$. Наиболее устойчивой к ДС оказалась *P. aeruginosa* – $9,8 \pm 2,4$ на 100 исследований [75, 76, 77, 91].

Изучение устойчивости штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa* из стационаров хирургического профиля города Минск проводилось в отношении 5 ДС: пропанол + ЧАС; хлорсодержащий препарат; ЧАС + гуанидин; гуанидины; глутаровый альдегид. Среди стафилококков устойчивых к препаратам на основе ЧАС + гуанидин выявлено 51,6 %; к гуанидинам – 29,0 %; к пропанолу + ЧАС – 3,2 %; к хлор- и альдегидсодержащим ДС – 2,2 %. Среди *P. aeruginosa* отмечен высокий уровень резистентности к ДС на основе гуанидина, глутарового альдегида и ЧАС. Так, к ДС на основе гуанидина обнаружено устойчивых 28,8 % исследованных культур *P. aeruginosa*; устойчивых к ЧАС – 22,7 %; к ДС на основе глутарового альдегида – 19,7 %, к хлорсодержащему препарату – 9,1 %; к пропанолу + ЧАС – 3,0 % [17].

Частота обнаружения устойчивых *Pseudomonas spp.* к ДС, таким как хлорамин, перекись водорода, фенол, йодопирон, хлоргексидин, варьировала от 4,2 до 84,2 % от числа исследованных культур [41].

В МБУЗ «Острогожская ЦРБ» по методике В.В. Шкарина и соавт. [103] изучена 21 культура, выделенная с объектов внешней среды акушерского стационара (*E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*, *C. freundii*). 13 культур

оказались устойчивы к препарату Анолит, что составило 60,5 %. Наиболее резистентными к исследуемым ДС оказались *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и *E. cloacae*.

Проведён анализ устойчивости к различным ДС 15 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от больных ОРВИ и отделения гнойной хирургии. В результате исследований у 5 штаммов была отмечена устойчивость: у трех к ЧАС и ЧАС+альдегид и у одного - к кислородсодержащим ДС [44].

По мнению К.Г. Косяковой, изученные штаммы *P. aeruginosa*, выделенные в хирургическом отделении многопрофильного стационара, обладали устойчивостью к ДС на основе ЧАС+гуанидин (Тетрамин) и ЧАС+кислородсодержащему препарату [36].

В стационарах города Минск изучена устойчивость клинических штаммов *P. aeruginosa* к разным ДС. Удельный вес устойчивых штаммов составил к Полидез (ЧАС+гуанидин) 100 %, к Гексаниос Г+Р (ЧАС+гуанидин) - 93,8 %, к Хлормисепт-Р - 18,8 % [20].

При изучении устойчивости микроорганизмов к ДС, содержащих ЧАСы, комплекс ЧАС и амин, комплекс ЧАС, амин и гуанидин, в пяти из шести роддомов города Н. Новгород были выявлены резистентные штаммы стафилококков, грамотрицательных микроорганизмов, в т.ч. *P. aeruginosa* [28].

Проведено исследование устойчивости к ДС различных видов микроорганизмов: *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *P. aeruginosa* на примере многопрофильного взрослого стационара. Все штаммы *E. coli* и *P. aeruginosa*, а также 75 % культур *Citrobacter spp.* были резистентны хотя бы к одному из ДС. Для них была характерна устойчивость к двум и более ДС [105].

По материалам А.С. Благодравовой, из шести учреждений родовспоможения города Н. Новгород, в пяти имелась резистентность к применяемым ДС, удельный вес устойчивости штаммов колебался от 7,1 до 13,8 %. Во всех случаях штаммы

проявляли устойчивость к ДС, в состав которых входили ЧАС, в 3-х роддомах – к гуанидину. В некоторых случаях микроорганизмы оказались не полностью чувствительны к применяемым ДС. [8].

При вспышке ГСИ, вызванной *P. aeruginosa*, среди новорожденных в ОРИТ перинатального центра устойчивых штаммов к 1%-ному раствору препарата «Амиксан» было выявлено 77,8 %, к 1%-ному раствору «Лизафин» – 72,2 %, к 0,1 % - ному раствору «Ньюжавел» – 50,0 %. При этом устойчивыми были штаммы, выделенные и от новорожденных и из внешней среды, в том числе с аспирационной трубки, бутылки электроотсасывателя и с рук персонала [16].

В отделениях ОРИТ областной клинической больницы города Ярославль отмечалось нарастание устойчивых штаммов *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. cloacae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* [34].

В отделениях анестезии и реаниматологии обнаружена устойчивость *A. baumannii* к ДС на основе ЧАС+альдегид [70].

Описана устойчивость препаратов из группы ЧАС к *P. aeruginosa* [137].

По мнению Л.А. Кафтыревой [33], наибольшая устойчивость к ДС на основе ЧАС выявлена у *P. aeruginosa*.

О.В. Ковалишена [39] при изучении устойчивости микроорганизмов к ДС в стационарах города Н. Новгород выявила резистентность как у возбудителей из клинического материала - в $37,5 \pm 12,1$ % случаев, так и у культур, выделенных из больничной среды, – в $42,5 \pm 15,6$ %. Наибольшая устойчивость микроорганизмов выявлена к ДС на основе ЧАС и ЧАС в комбинации с другими действующими веществами – в $25,0 \pm 4,2$ % случаев. Наименьшая устойчивость бактерий отмечена по отношению к гуанидинам – в $9,4 \pm 2,8$ %.

Приобретенная устойчивость возбудителей ГСИ может формироваться и по отношению к антисептикам (АС) [4, 6, 42, 94, 115].

Имеются данные о снижении чувствительности штаммов *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* к АС на основе ЧАС и хлоргексидина [51, 90, 126, 128, 144, 152].

По мнению Л.П. Зуевой [73], возможно формирование устойчивости микроорганизмов, циркулирующих в стационаре, при кратковременном использовании АС на водной основе, содержащих хлоргексидин или триклозан.

Среди энтеробактерий оказались устойчивыми к йодопирону 27 %, к хлоргексидину – 9,5 % [99, 105].

По данным Р.Ф. Чанышевой [98], выявлены штаммы *S. aureus*, устойчивые к спиртосодержащим АС на уровне 0,8 %. Среди штаммов *S. epidermidis* выявлена устойчивость к АС в 0,6 % случаев.

Госпитальные штаммы *A. baumannii* и *P. aeruginosa* отличались высокой устойчивостью к сульфадиазину серебра [19].

При оценке антибактериальной эффективности АС в отношении клинических штаммов *K. pneumoniae* и *S. haemolyticus* установлено, что чувствительность внутрибольничных штаммов к АС, не содержащим или содержащим небольшое количество спирта, была в основном низкой [27, 30, 80, 92]. Так, эффективность водного АС Бетасептин по отношению к *K. pneumoniae* составила 96,0 %, по отношению к *S. haemolyticus* - 37,1 %. Диасептика 30 ДВС с содержанием 30 % спирта - 99,1 и 55,4 %.

Таким образом, предполагается, что устойчивость возбудителей ГСИ чаще формируется по отношению к ДС на основе ЧАС, а наиболее часто резистентность вырабатывает синегнойная палочка. Вместе с тем сравнительные данные оценки резистентности разных видов УПМ к разным группам ДС, как правило, не учитывают эпидемиологическую ситуацию, на фоне которой были отобраны микроорганизмы. Кроме того, представленные выше данные изучения устойчивости возбудителей ГСИ к дезинфектантам базируются на применении разных методик, что затрудняет сопоставлять полученные результаты.

1.4. Структура и качество дезинфицирующих и антисептических средств, поступающих в медицинские организации

В настоящее время организация закупок ДС для нужд МО осуществляется в рамках Федерального закона Российской Федерации от 5 апреля 2013 года № 44 - ФЗ «О контрактной системе в сфере товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» в виде проведения котировок и аукционов в электронном виде. Информация о проведении закупок ДС размещается на специализированных сайтах в сети «Интернет».

Создана база данных по зарегистрированным ДС на интернет - сайте dezreestr.ru, благодаря чему появилась возможность проведения сравнительной оценки и анализа ДС. На этом сайте имеется информация по более 400 зарегистрированным ДС, предлагаемым для медицинской практики, с приложением копий инструкций по применению, свидетельств регистрации и стоимости. Анализ показывает, что более 60 % от всех зарегистрированных ДС - это группы похожих препаратов, содержащих в качестве ДВ или только ЧАС, или ЧАС и их комбинации в виде амина, альдегида, гуанидина [31]. Вместе с тем централизованного учета количества ДС, приобретаемых и расходуемых в МО, в регионах нет. Более того, действующие санитарные правила не определяют организации, которые должны проводить такой учет. Соответственно в научной литературе встречаются лишь единичные инициативные работы, касающиеся оценки госпитального сегмента рынка ДС лишь на региональном уровне.

Исследован региональный рынок ДС МО Нижегородской области [9]. При этом установлено, что ассортимент представлен всеми основными группами ДС: ЧАС, кислородсодержащими и хлорсодержащими препаратами, альдегидсодержащими, спиртсодержащими, полигуанидинами, фенолсодержащими и аминами. Среди ДС лидируют соединения на основе ЧАС и их комбинации - 48,5 %, затем хлорсодержащие - 17,2 %, включающие 18 торговых наименований и

кислородсодержащие препараты - 12,1 %. Из них более половины Российского производства - 64,5 %, зарубежного – 35,5 %. Продукция ДС зарубежных производителей продемонстрирована Францией - 10,5 %, остальных от 0,9 % (Чехия, Хорватия) до 6,2% (Швейцария, Германия) и т.д. По ассортименту – преобладание производных дихлоризоциануровой кислоты (ДХИЦК), включая все поколения и подгруппы хлорсодержащих ДС, чаще в сочетании 2 и более хлорсодержащих ДС [76].

По данным О.А. Мельниковой и соав. [52], в Свердловской области ассортимент ДС включает препараты на основе ЧАС (19 %), активного хлора (15 %), спиртов (19 %), ПАВ (9 %), перекиси водорода (8 %) и композиционных препаратов (17 %). Доля российских ДС составляет 56,5 %, зарубежного производства - 43,5 %. Франция, Австрия занимают 88 %, США – 5,0 % и Китай – 4,0 %. На рынке ДС присутствуют как дорогие, так и дешёвые аналоги.

Следует отметить отсутствие в указанных работах анализа многолетней динамики закупа различных ДС с определением тенденций. В целом же отсутствие учета регионального расхода ДС в МО большинства регионов препятствует своевременному выявлению фактов нерационального применения препаратов и выработке стратегии по оптимизации дезинфекционных мероприятий.

В последние годы появились случаи поступления в МО недостаточно эффективных ДС. М.Г. Шандала подчеркивает [101], что в настоящее время проведением работ, связанным с исследованием токсичности и активности ДС, а также с разработкой инструкций по применению ДС, занимается не только НИИ дезинфекции, но и организации, которые ранее никогда не занимались испытаниями ДС. При этом за проводимыми испытаниями и выдаваемыми рекомендациями нет контроля со стороны Роспотребнадзора, что создаёт опасность появления ДС с сомнительным качеством. В первую очередь это касается ДС на основе ЧАС, доля

которых составляет более 50 % от всех зарегистрированных средств и порядка 80 – 90 % от используемых в МО.

По мнению В.В. Канищева и В.П. Пустырского, проблема недостаточной эффективности ДС связана с отсутствием единой методологической базы методов испытания и регистрации препаратов [31, 32]. Необходимым, с точки зрения авторов, является:

- создание аккредитованных научно-исследовательских лабораторий (центров), осуществляющих предрегистрационные исследования новых ДС, в том числе для применения в МО;

- организация контроля качества поставляемых и используемых средств дезинфекции, очистки и стерилизации с последующим информированием о недобросовестных производителях;

- повышение квалификации специалистов испытательных лабораторий и испытательных лабораторных центров (ИЛЦ) в области тестирования активности и безопасности ДС, исключающей необоснованные рекомендации по режимам их применения;

- совершенствование методологии тестирования ДС на этапе предрегистрационных испытаний; внедрение более совершенной оценки качества представляемых материалов по эффективности и безопасности ДС.

Очевидно, что накопление фактов поступления в МО недостаточно эффективных средств дезинфекции может способствовать решению организационных вопросов по повышению качества ДС, поступающих в МО.

Резюмируя данные литературы по теме следует заключить, что в последние годы в связи с увеличением устойчивости возбудителей внутрибольничных ГСИ к ДС возникла необходимость организации в МО мониторинга устойчивости циркулирующих микроорганизмов к применяемым дезинфектантам с последующей их ротацией при необходимости. Вместе с тем ряд вопросов проблемы остнется

недостаточно изученными.

Предполагается, что устойчивость возбудителей ГСИ чаще формируется по отношению к ДС на основе ЧАС, а наиболее часто резистентность вырабатывает синегнойная палочка. Вместе с тем сравнительные данные оценки резистентности разных видов УПМ к разным группам ДС, как правило, не учитывают эпидемиологическую ситуацию, на фоне которой были отобраны микроорганизмы.

Существенно различаются точки зрения о возможности формирования у возбудителей внутрибольничных ГСИ комбинированной (сочетанной) устойчивости к ДС и антибиотикам. Одни авторы рассматривают антибиотикорезистентность и устойчивость к ДС как две независимые характеристики штамма микроорганизма, другие указывают, что у возбудителей ГСИ могут быть общие механизмы формирования устойчивости к дезинфектантам и антибиотикам.

Имеются экспериментальные доказательства, что рост резистентности микроорганизмов к ДС происходит под действием низких концентраций препаратов. В то же время вопрос о том, может ли формироваться устойчивость возбудителей внутрибольничных ГСИ к ДС в концентрации, являющейся согласно инструкции к препарату бактерицидной, остается открытым.

В научной литературе встречаются лишь единичные инициативные работы, ориентированные на оценку структуры ДС, закупаемых и расходуемых в МО, что препятствует своевременному выявлению фактов нерационального применения препаратов. Кроме того появились сообщения о возможности поступления в МО недостаточно эффективных ДС. Очевидно, что изучение этих вопросов может способствовать разработке организационных мер, направленных на оптимизацию дезинфекционного режима МО.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета ДПО ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Лабораторные исследования проведены совместно с сотрудниками бактериологических лабораторий ГБУЗ ПК «Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн» (главный врач к.м.н. В.А. Агафонов). Выражаем искреннюю благодарность заведующая бактериологической лабораторией Э.О. Волковой и врачу-бактериологу Н.И. Решетниковой за помощь в проведении исследований.

2.1. Материалы и объем исследований

Материалы и объем исследований представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

	Виды исследований и материалы	Объем исследований
1.	Оценка уровня официально зарегистрированной заболеваемости ГСИ в изучаемых стационарах (акушерские, реанимационные, хирургические, терапевтическое) по данным журналов учета внутрибольничных инфекций	2010 – 2013 гг. (журналы учета внутрибольничных инфекций)
2.	Определение чувствительности к	27 дезинфектантов;

	дезинфектантам возбудителей внутрибольничных ГСИ и эталонных <i>Escherichia coli</i> (№ 1257) и <i>Staphylococcus aureus</i> (№ 906)	661 внутрибольничный штамм 17 видов, 2 эталонных штамма (29745 исследований)
3.	Изучение чувствительности к антибиотикам возбудителей внутрибольничных ГСИ, устойчивых и чувствительных к дезинфектантам	209 внутрибольничных штаммов (209 исследований)
4.	Генетическое типирование штаммов <i>K. pneumoniae</i>	9 штаммов (9 исследований методом ПЦР)
5.	Экспериментальное изучение возможности формирования устойчивости возбудителей ГСИ к дезинфектантам под воздействием бактерицидных концентраций	<i>Enterobacter cloacae</i> , 4 препарата ЧАС (80 исследований)
6.	Маркетинговое исследование структуры закупок дезинфицирующих и антисептических средств для нужд медицинских организаций по материалам сайтов www.zakupki.gov.ru , www.perm.ru , www.gorodperm.ru сети «Интернет» о закупках ДС и АС	Данные о закупках ДС и АС 59 МО г. Перми (34 стационара, 21 поликлиника, 4 диспансера), 2008 - 2012 гг.
7.	Оценка антимикробной активности кожных АС в отношении <i>Escherichia coli</i> (№ 1257) и <i>Staphylococcus aureus</i> (№ 906)	31 антисептик, 2 эталонных штамма (558 исследований)

2.2. Методы исследования

В работе использованы эпидемиологический, микробиологический и статистический методы исследования.

Эпидемиологический метод применяли при оценке заболеваемости ГСИ в изучаемых МО и исследовании структуры закупок средств дезинфекции для нужд МО.

При анализе причин неединичной заболеваемости типичными (пневмония, ГСИ кожи) и донозологическими формами ГСИ (пневмонии, конъюнктивита) среди новорожденных перинатального центра. В последнем случае выявляли скрытую заболеваемость типичными и донозологическими формами ГСИ новорожденных по данным медицинской документации. Пневмонию констатировали согласно стандартному определению случая, разработанному В.И. Сергеевным и соавт. [86, 87, 88], ГСИ кожи - при покраснении кожи и выделении микроорганизма [54], донозологическую форму пневмонии - при наличии мокроты, донозологическую форму конъюнктивита – при слезотечении [80, 56].

Маркетинговое исследование структуры закупок средств дезинфекции для нужд МО проведено на основании данных, полученных с сайтов www.zakupki.gov.ru, www.perm.ru, www.gorodperm.ru сети «Интернет» о закупках ДС и АС 59 МО г. Перми (34 стационара, 21 поликлиники, 4 диспансера) за период с 2008 по 2012 г. Учитывали приобретение ДС для обработки объектов больничной среды, дезинфекции и стерилизации медицинского инструментария, АС - для антисептической обработки рук медицинского персонала и операционного поля. Объем закупаемых препаратов рассчитывали в килограммах (литрах) – кг (л).

Микробиологический метод использовали в процессе изучения чувствительности возбудителей ГСИ к ДС и антибиотикам, экспериментальной оценки возможности

формирования устойчивости возбудителей ГСИ к ДС в бактерицидной концентрации, антибактериальной эффективности ДС и антисептиков.

Оценку устойчивости возбудителей к ДС и антибактериальной эффективности дезинфектантов проводили в соответствии с методикой В.В. Шкарина и соав. [85], которая, согласно заключению авторов, по сравнению с Федеральными рекомендациями [74] характеризуется высокой чувствительностью (98,7 %) и высокой специфичностью (99,2 %).

Изучена чувствительность к 27 ДС 661 штамма возбудителей ГСИ 17 видов (табл. 2.2) (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*), изолированные от пациентов и из больничной среды трех акушерских, семи реанимационных, пяти хирургических и одного терапевтического стационаров Пермского края.

Оценку устойчивости проводили на тест-поверхностях (стекло, металл, пластик, дерево, клеенка). При этом использованы ДС (табл. 2.3) на основе ЧАС (ЗД-септ, Сепотосан Т, Бетадез, Препарат Г); ЧАС и амина (Амиксан, Аминоцид), ЧАС и альдегида (Миродез-универ, Клиндезин специаль, Славин-Дельта); ЧАС и гуанидина (Миродез ПУР, Мирацид, Абактерил, Ника-Экстра М Профи); ЧАС, амина и гуанидина (Дезофран, Амиксидин, Фрисепт гамма); хлорсодержащие ДС, содержащие дихлорантин или натриевую соль дихлоризоциануровой кислоты (Сульфохлорантин Д, Ультрахлорантин, Форэкс-хлор комплит, Хлормисепт эконом, Хлормисепт Люкс, Жавель Абсолют); кислородсодержащие (Экобриз окси, БебиДезУльтра, Бактол окси, Препарат Г, препарат Х).

В случаях, когда дезинфектант согласно инструкции мог быть использован не только для обработки объектов больничной среды, но и инструментов, дополнительно к исследованиям на тест-поверхностях проводили исследования в растворе. В растворе (табл. 2.4) изучена устойчивость к 22 ДС (Миродез-универ, Сепотосан Т, ЗД-септ, Бетадез, Абсолюцид форте, Славин-Дельта, Абактерил, Мирацид, Миродез ПУР, Аминоцид, Амиксидин, Фрисепт гамма, Ника-Экстра М Профи, Перекись водорода, Бактол окси, Клиндезин специаль, Комби инструмент N, Жавель абсолют, Сульфохлорантин Д, Ультрахлорантин, БэбиДезУльтра, Экобриз окси) 179 штаммов УПМ 9 видов (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus haemolyticus*).

Параллельно основным исследованиям оценивали чувствительность к ДС музейных тест-культур (*E. coli* № 1257 и *S. aureus* № 906), стандартно применяемых для определения бактерицидного действия дезинфектантов. Использовали предусмотренные инструкциями антибактериальные концентрации ДС (0,01 - 1 %) и экспозиции обработки (15 - 60 мин) (табл. 2.3, 2.4). Для нейтрализации ДС применяли 3 %-й твин-80 с 0,3 %-м лецитином. Опыты ставили в трех повторах при условии получения однотипных результатов, при разнотипных результатах исследования повторяли до 8 раз. Общее количество исследований с учетом повторов составило почти 30 000.

Таблица 2.2 - Характеристика дезинфектантов

Наименование ДС	Состав препарата
Амиксидин	ЧАС+амин+гуанидин (N,N-бис-(3-аминопропил) додециламин-10%, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид-3%, N,N-дидецил-N,N-диметиламмоний

	хлорид-7%)
Дезофран	ЧАС+амин+гуанидин (N,N-бис-(3-аминопропил) додециламин - 5%, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (ПГМГ) - 2,5%)
Фрисепт гамма	ЧАС+амин+гуанидин (алкилдиметилбензиламмоний хлорид (ЧАС) – 9%, N,N-бис(3-аминопропил)додециламин – 3%, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид – 7%)
Комби инструмент N	Глутаровый альдегид (глутаровый альдегид-8%, формацеталь-5,75%). pH – 2,3-3,5
Ника-Экстра М Профи	ЧАС+амин+гуанидин (N,N-бис-(3-аминопропил) додециламин 0,7%, дидецилдиметиламмоний хлорид 2,7%, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид 0,7%)
Миродез ПУР	ЧАС+гуанидин (ЧАС (бензалкониум хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид) – суммарно 2%, полигексаметиленгуанидина гидрохлорид (ПГМГ) – 2,5%, ПАВы, синергисты биоцидов
Абактерил	ЧАС+гуанидин (синергетическая смесь четвертичных аммониевых соединений алкилдиметилбензиламмоний хлорида и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлорида (ЧАС) с полигексаметиленгуанидин гидрохлоридом (ПГМГ) и N,N-бис(3-аминопропил) додециламинол: (суммарно) – 9% , алкилполиглюкозид), активаторы формулы, отдушка, ингибиторы коррозии
Мирацид	ЧАС+гуанидин (комплекс четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) – 16,4%; полигексаметиленбигуанидин гидрохлорид (ПГМБ) - 0,6% и комплекс органических кислот (муравьиная и салициловая) – 7,5%)
Амиксан	ЧАС+амин (N,N-бис(3-аминопропил) додециламин (3%), алкилдиметилбензиламмоний и алкилдиметилэтилбензиламмоний хлориды (25%), ингибитор коррозии
Аминоцид	ЧАС+амин (N,N-бис-(3-аминопропил) додециламин 10,1%; алкилдиметилбензиламмоний хлорид 3,6%; N,N-дидецил-N,N-диметиламмоний хлорид 6,15% и другие функциональные компоненты. pH 1%-ного водного раствора - 10,0 ± 1,0)
Миродез-универ	ЧАС+альдегид (ЧАС(бензалкониум хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид) – суммарно 12%, глиоксаль – 5,7%,ПАВы, синергисты биоцидов, ингибитор коррозии
Клиндезин специаль	ЧАС+альдегид (ЧАС(алкилдиметилбензиламмония хлорид) - 28%, дидецилдиметиламмония хлорид (ЧАС) - 2%, глутаровый альдегид (ГА) - 0,75%, глиоксаль - 5%

Абсолюцид форте	ЧАС+альдегид (ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид – 22,5% +/-3% и глутаровый альдегид (ГА) - 10% +/-2,5%.
Славин-Дельта	ЧАС+гуанидин+альдегид (100% полигексаметиленгуанидин (ПГМГ) гидрохлорид - 2,5±0,5%, алкилдиметилбензиламмоний хлорид - 2,5±0,5%, глутаровый альдегид - 3,0±0,5%, ингибитор коррозии, моющий комплекс (неионогенное ПАВ), стабилизатор и другие функциональные добавки)
ЗД-септ	ЧАС (алкилдиметилбензиламмония хлорид (ЧАС) – 8,5%, дидецилдиметиламмония хлорид (ЧАС) – 4%, а также неионогенные ПАВ, натуральные терпеновые масла цитрусовых растений)
Сепотосан Т	ЧАС (комплекс 2-х четвертичных аммониевых соединений – n-алкилдиметилбензиламмоний хлорид (4%), n-алкилдиметил(этилбензил)аммоний хлорид (4%)
Бетадез	ЧАС (алкилдиметилбензиламмоний хлорид и N, N-дидецил-N, N-диметиламмоний хлорид – суммарно 12%)
Экобриз окси	Кислородсодержащий+гуанидин (перекись водорода – 15%, полигексаметиленгуанидина гидрохлорид (ПГМГ) – 12%, а также вспомогательные компоненты (активаторы перекиси, неионогенный ПАВ, стабилизатор, ингибитор коррозии и др.).
БебиДезУльтра	Кислородсодержащий (стабилизированный пероксид водорода 20%, ингибитор коррозии)
Бактол окси	Кислородсодержащий+ЧАС+гуанидин (пероксид водорода (ПВ) – 12%, алкилдиметилбензиламмоний хлорид 2%, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид 2%)
Перекись водорода	Кислородсодержащий (перекиси водорода – 3 г; натрия бензоата – 0,05 г; воды очищенной – до 100 мл)
Сульфохлорантин Д	Хлорсодержащий (1,3-дихлор 5,5-диметилгидантоин (дихлорантин), содержание активного хлора - 14-16%)
Ультрахлорантин	Хлорсодержащий (входит натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты – 95,8% и функциональные компоненты до 100%, массовая доля АХ- 59-65%)
Форэкс-хлор комплит	Хлорсодержащий (гипохлорит натрия (содержание в средстве в пересчете на «активный хлор» 4.0%, добавки)
Хлормисепт эконом	Хлорсодержащий (натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты (75,0%), адипиновая кислота, бикарбонат натрия)
Хлормисепт Люкс	Хлорсодержащий (натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты 98%), а также

	ПАВ
Жавель Абсолют	Хлорсодержащий (натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты (до 84,0%), функциональные компоненты)
Препарат Г	Кислородсодержащий (натрия перкарбонат – 50%, молочная кислота – 3% и вспомогательные компоненты)
Препарат Х	Кислородсодержащий (пероксид водорода (ПВ) – 50,0±2,5% и комплексные соли серебра (в пересчете на металлическое серебро) - 0,750±0,002 кг/дм ³ • 10 ³ , функциональные компоненты)
Препарат М	Содержащий ЧАС (≤5% четвертичные амины, < 5% производные нитрофурана, < 5% неионные ПАВ, > 5% комплексообразователи, > 5% гидротропы)

Таблица 2.3 - Тест-объекты (поверхности), концентрация ДС, экспозиция обработки

Наименование ДС	Тест-объект	Концентрация ДС, %	Экспозиция, мин
Амиксидин	Стекло	0,01 % р-р	60
	Металл	0,01 % р-р	60
	Пластик	0,01 % р-р	60
	Дерево	0,01 % р-р	60
	Клеёнка	0,01 % р-р	60
Дезофран	Стекло	1,0 % р-р	60
	Металл	1,0 % р-р	60
	Пластик	1,0 % р-р	60
	Дерево	1,0 % р-р	60
	Клеенка	1,0 % р-р	60
Фрисепт гамма	Стекло	0,1 % р-р	60
	Металл	0,1 % р-р	60
	Пластик	0,1 % р-р	60
	Дерево	0,1 % р-р	60
	Клеенка	0,1 % р-р	60
Миродез ПУР	Стекло	0,5 % р-р	30

	Металл	0,5 % р-р	30
	Пластик	0,5 % р-р	30
	Дерево	0,5 % р-р	30
	Клеенка	0,5 % р-р	30
Абактерил	Стекло	0,1 % р-р	60
	Металл	0,1 % р-р	60
	Пластик	0,1 % р-р	60
	Дерево	0,1 % р-р	60
	Клеенка	0,1 % р-р	60
Мирацид	Стекло	2,0 % р-р	15
	Металл	2,0 % р-р	15
	Пластик	2,0 % р-р	15
	Дерево	2,0 % р-р	15
	Клеенка	2,0 % р-р	15
Ника-Экстра М Профи	Стекло	0,5 % р-р	30
	Металл	0,5 % р-р	30
	Пластик	0,5 % р-р	30
	Дерево	0,5 % р-р	30
	Клеенка	0,5 % р-р	30
Амиксан	Стекло	1,0 % р-р	60
	Металл	1,0 % р-р	60
	Пластик	1,0 % р-р	60
	Дерево	1,0 % р-р	60
	Клеенка	1,0 % р-р	60
Аминоцид	Стекло	1,0 % р-р	15
	Металл	1,0 % р-р	15
	Пластик	1,0 % р-р	15
	Дерево	1,0 % р-р	15
	Клеенка	1,0 % р-р	15
Миродез универ	Стекло	0,1 % р-р	60
	Металл	0,1 % р-р	60
	Пластик	0,1 % р-р	60
	Дерево	0,1 % р-р	60
	Клеенка	0,1 % р-р	60

Клиндезин специаль	Стекло	0,5 % р-р	60
	Металл	0,5 % р-р	60
	Пластик	0,5 % р-р	60
	Дерево	0,5 % р-р	60
	Клеенка	0,5 % р-р	60
Славин-Дельта	Стекло	0,05 % р-р	30
	Металл	0,05 % р-р	30
	Пластик	0,05 % р-р	30
	Дерево	0,05 % р-р	30
	Клеенка	0,05 % р-р	30
ЗД-септ	Стекло	0,4 % р-р	60
	Металл	0,4 % р-р	60
	Пластик	0,4 % р-р	60
	Дерево	0,4 % р-р	60
	Клеенка	0,4 % р-р	60
Сепотосан Т	Стекло	0,5 % р-р	30
	Металл	0,5 % р-р	30
	Пластик	0,5 % р-р	30
	Дерево	0,5 % р-р	30
	Клеенка	0,5 % р-р	30
Бетадез	Стекло	0,5 % р-р	60
	Металл	0,5 % р-р	60
	Пластик	0,5 % р-р	60
	Дерево	0,5 % р-р	60
Экобриз окси	Стекло	0,5 % р-р	60
	Металл	0,5 % р-р	60
	Пластик	0,5 % р-р	60
	Дерево	0,5 % р-р	60
	Клеенка	0,5 % р-р	60
Бэбидез Ультра	Стекло	2,0 % р-р	30
	Металл	2,0 % р-р	30
	Пластик	2,0 % р-р	30
	Дерево	2,0 % р-р	30
	Клеенка	2,0 % р-р	30

Бактол окси	Стекло	0,5 % р-р	30
	Металл	0,5 % р-р	30
	Пластик	0,5 % р-р	30
	Дерево	0,5 % р-р	30
	Клеенка	0,5 % р-р	30
Сульфохлорантин Д	Стекло	0,5 % р-р	60
	Металл	0,5 % р-р	60
	Пластик	0,5 % р-р	60
	Дерево	0,5 % р-р	60
	Клеенка	0,5 % р-р	60
Ультра-хлорантин	Стекло	0,015 % р-р	60
	Металл	0,015 % р-р	60
	Пластик	0,015 % р-р	60
	Дерево	0,015 % р-р	60
	Клеенка	0,015 % р-р	60
Форэкс-хлор комплит	Стекло	0,1 % р-р	15
	Металл	0,1 % р-р	15
	Пластик	0,1 % р-р	15
	Дерево	0,1 % р-р	15
	Клеенка	0,1 % р-р	15
Хлормисепт эконом	Стекло	0,015 % р-р	60
	Металл	0,015 % р-р	60
	Пластик	0,015 % р-р	60
	Дерево	0,015 % р-р	60
	Клеенка	0,015 % р-р	60
Хлормисепт Люкс	Стекло	0,015 % р-р	30
	Металл	0,015 % р-р	30
	Пластик	0,015 % р-р	30
	Дерево	0,015 % р-р	30
	Клеенка	0,015 % р-р	30
Жавель Абсолют	Стекло	0,015 % р-р	60
	Металл	0,015 % р-р	60
	Пластик	0,015 % р-р	60
	Дерево	0,015 % р-р	60

	Клеенка	0,015 % р-р	60
Препарат Г	Стекло	0,25 % р-р	30
	Металл	0,25 % р-р	30
	Пластик	0,25 % р-р	30
	Дерево	0,25 % р-р	30
Препарат Х	Стекло	0,25 % р-р	60
	Металл	0,25 % р-р	60
	Пластик	0,25 % р-р	60
	Дерево	0,25 % р-р	60
Препарат М	Стекло	0,5 % р-р	15
	Металл	0,5 % р-р	15
	Пластик	0,5 % р-р	15
	Дерево	0,5 % р-р	15

Таблица 2.4 -Тест-объекты (раствор), концентрация ДС, экспозиция обработки

Наименование ДС	Концентрация ДС, %	Экспозиция, мин
Амиксидин	0,25 % р-р	60
Амиксан	1,0 % р-р	60
Фрисепт гамма	0,1 % р-р	60
Экобриз окси	0,5 % р-р	60
Абсолюцид форте	0,6 % р-р	60
Сульфохлорантин Д	0,5 % р-р	60
Сепотосан Т	1,0 % р-р	60
Ультра-хлорантин	0,2 % р-р	60
Форэкс-хлор комплит	0,1 % р-р	15
Миродез универ	0,2 % р-р	60
Миродез ПУР	2,0 % р-р	60

Клиндезин специаль	1,0 % p-p	60
Перекись водорода	3 % p-p	180
Комби инструмент N	1,0 % p-p	15
Славин дельта	0,2 % p-p	60
Мирацид	0,5 % p-p	60
Бактол окси	0,15 % p-p	60

Штамм микроорганизмов считали чувствительным к ДС при отсутствии роста или при росте на питательной среде до 300 КОЕ/мл: полная чувствительность – при отсутствии роста, неполная чувствительность – при наличии роста (100 – 299 КОЕ/мл – дезинфектант оказывает суббактерицидное действие, от 1 до 99 КОЕ/мл – неполное бактерицидное действие). Штамм считали устойчивым к ДС в изучаемом режиме при росте 300 КОЕ/мл и более [85].

Рассчитывали долю штаммов, устойчивых к ДС, от общего количества изученных микроорганизмов в процентах. Для того, чтобы полученные результаты могли быть использованы другими исследователями мы дополнительно рассчитали показатели устойчивости и неполной чувствительности микроорганизмов к ДС с учетом количества тест-объектов, на которых была выявлена устойчивость или неполная чувствительность бактерий, в перерасчете на 100 использованных тест-объектов (опытов). При этом результаты оценки чувствительности возбудителей ГСИ к тем дезинфектантам, которые оказались недостаточно эффективными в отношении эталонных штаммов, из анализа частоты формирования приобретенной устойчивости микроорганизмов к ДС были исключены.

Проведена оценка бактерицидной активности 31 АС, поступивших в ЛПО г. Перми в 2010-2013 гг. Из числа АС изучены препараты, содержащие (таб. 2.5 и 2.6): этиловый или изопропиловый спирт (7 препаратов); спирт и ЧАС (17); спирт, ЧАС и гуанидин (1); спирт и гуанидин (1); спирт и хлоргексидин (1); ЧАС и амин (2); ЧАС и гуанидин (1); гуанидин (1). Использовали эталонные тест-культуры *E. coli* №

1257 и *S. aureus* № 906. Эффективность АС оценивали по результатам экспериментальной гигиенической обработки искусственно контаминированной кожи рук добровольцев с учетом методических рекомендаций [74]. Для этого на кисти рук добровольцев наносили по 1 мл суспензии соответствующих микроорганизмов, содержащей 10^7 микробных клеток. Микробную взвесь растирали по поверхности кисти. После подсыхания взвеси с левой (контрольной) руки каждого добровольца брали смыв марлевой салфеткой размером 5 на 5 см, смоченной стерильным физиологическим раствором. Затем руки добровольцев обрабатывали кожным АС. В соответствии с наставлениями к препаратам использовали 2,5 – 3 мл АС при экспозиции обработки от 20 до 60 сек. С правой руки (опытной) каждого испытуемого брали смыв салфеткой, смоченной стерильным универсальным нейтрализатором (состав: твин-80, цистеин, L-гистидин, сапонин). Марлевые салфетки помещали в пробирки со стерильным физраствором и бусами и отбивали в течение 10 мин. Делали посеvy на среду Эндо (для выделения энтеробактерий) и ЖСА (для выделения стафилококков) по 0,1 мл смывной жидкости из опытных и контрольных пробирок. Посевы инкубировали при температуре 37°C в течение 24 ч, после чего подсчитывали выросшие колонии. По результатам трех однотипных опытов рассчитывали среднее количество КОЕ/мл. АС считали эффективным в отношении изучаемых микроорганизмов, если снижение обсемененности кожи в опыте по сравнению с контролем составляло 99,99 % и более [82].

Таблица 2.5 – Характеристика антисептиков

Наименование АС	Состав
Софта-ман	этиловый спирт 2,8%, пропиловый спирт 17,1 %, функциональные добавки
Альфасептин	пропанол-2 (изопропанол) 70% в качестве действующего вещества, а также

	ингредиенты, смягчающие кожу рук
Септоцид Р+	68,229% этанола, 5,0% изопропанола и 0,115% 1,3-бутандиола
Деласепт гель	спирт этиловый – 67,9% и 2-феноксиэтанол – 0,84%
Манорапид	2-пропанол 60 %
Скин дез	пропанол-2-ол 65% и 1,3 -бутандиол 0,1 %
Абсолюсепт элит	Изопропиловый спирт 65%, ЧАС-0,1%, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид 0,05%, бензиловый спирт 0,02%
Клинэкс	пропанол-2 (изо-пропанол) 30%, алкилдиметилбензиламмоний хлорид 0,2% и полигексаметиленгуанидина гидрохлорид 0,1%
АХД2000-экспресс	1-пропанол 40 %, 2-пропанол 35 %, ЧАС
ИзАсептик	изопропиловый спирт - 65,0%, алкилдиметилбензил- и алкилдиметил(этилбензил)аммоний хлориды (ЧАС) - 0,10%, 2-феноксиэтанол - 0,85%
Лизанол	изопропиловый спирт (75%), алкилдиметилбензиламмоний хлорид (0,1%); кроме того, в состав средства входят функциональные добавки
Кутасепт Г	пропанол-2 (изопропанол) 63,0% и бензалкониумхлорид (алкилдиметилбензиламмоний хлорид – группа четвертично-аммониевых соединений /ЧАС/) 0,025%, в качестве действующих веществ, а также функциональные добавки и краситель.
Кутасепт Ф	пропанол-2 (изопропанол) 63,0% и бензалкониумхлорид (алкилдиметилбензиламмоний хлорид – группа четвертично-аммониевых соединений /ЧАС/) 0,025%, в качестве действующих веществ, а также функциональные добавки для ухода за кожей рук.
Миросептик	изопропиловый спирт (2-пропанол) (48,0 ± 1,0%); н-пропиловый спирт (1-пропанол) (12,0 ± 1,0%); цетримоний хлорид (гексадецилтриметиламмоний хлорид - ЧАС) (0,25 ± 0,01%), увлажняющие и ухаживающие за кожей добавки
Скинния	2-пропанол 33,0±2,0%, 1-пропанол 25,5±2,0%, алкилдиметилбензиламмоний хлорид и дидецилдиметиламмоний хлорид 0,20±0,02% (суммарно), а также функциональные добавки, увлажняющие и ухаживающие за кожей компоненты
Клиндезин-элит	спирт этиловый (75,0%) и алкилдиметилбензиламмоний хлорид (0,1%) в качестве действующих веществ, функциональные добавки, в том числе увлажняющие, антиоксидантный комплекс (альфа-токоферола ацетат, масло косточек винограда)
Триосепт-ол	алкилдиметилбензиламмония хлорид (ЧАС) – 0,075%, дидецилдиметиламмония хлорид (ЧАС) – 0,025%, изопропанол – 40%, н-пропанол – 35%

Мастерсепт	ЧАС 0, 15%, 2-пропанол-55%, эфирное масло
Велтосепт 2	клатрат четвертичного аммониевого соединения с карбамидом (0,1%±0,01) и изопропиловый спирт (70%± 3,0)
Стериллиум	2-пропанол 45%, 1-пропанол 30% и ЧАС-0,20 % и функциональные добавки
Клиндезин элит+	этиловый спирт 18%, ЧАС
Ника антисептик элит	этиловый спирт 70 %, дидецилдиметиламмоний хлорид 0,2%, а также функциональные добавки
Клиндезин-элит-плюс	Этиловый спирт 18%, изопропиловый спирт, алкилдиметилбензиламмоний хлорид 0,28 %, а также смягчающие и увлажняющие функциональные добавки, включая антиоксидантный комплекс (витамин Е).
Сепдель	полигексаметиленбигуанидин гидрохлорид 1%, а также увлажняющие и ухаживающие за кожей добавки
Альсептан	Комплекс ЧАС, растительные экстракты
Октенисепт	октетадин дигидрохлорид - 0,1% и 2-феноксиэтанол -2%, а также функциональные добавки
Бетасептин	N,N-бис-(3-аминопропил)додециламин, алкилдиметилбензиламмоний хлорид, N,N-дидецил-N,N-диметиламмоний хлорид, ингредиенты, смягчающие кожу рук, а также другие функциональные добавки, в том числе 1,2,3-триоксипропан (трехатомный спирт)
Триосепт-аква	0,8% полигексаметиленгуанидин фосфата, и 0,37% алкилдиметилбензиламмоний хлорида (ЧАС) и 0,03% дидецилдиметилбензиламмоний хлорид
Миродез мусс	полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (0,40±0,04%) и дидецилдиметиламмоний хлорид (0,20±0,02%) в качестве действующих веществ, а также аллантиин и другие увлажняющие и ухаживающие за кожей добавки
Миросептик-экспресс	изопропиловый спирт (2-пропанол) - 60%, пропиловый спирт (1-пропанол) - 15% и хлоргексидина биглюконат - 0,5%, а также функциональные добавки
Диасептик-30 ДВС	пропанол-2 - 30%, полигексаметиленбигуанид гидрохлорид - 0,25%

Таблица 2.6 - Концентрация антисептиков и экспозиция обработки

Наименование АС	Способ применения
-----------------	-------------------

Софта-ман	на кисти рук наносят 3 мл средства и втирают в кожу до полного высыхания, но не менее 1 минуты
Альфасептин	на кисти рук наносят 3 мл средства и втирают в кожу до полного высыхания, но не менее 30 секунд
Септоцид Р+	3 мл средства наносят на кисти рук (без предварительного мытья их водой и мылом) и втирают в кожу и между пальцами до полного высыхания, но не менее 30 сек
Деласепт гель	на кисти рук нанести не менее 2 мл средства и втирать в кожу до высыхания, но не менее 30 сек
Манорапид	на кисти рук наносят 3 мл средства и втирают в кожу до полного высыхания, но не менее 20-30 секунд
Скин дез	на кисти рук наносят 3 мл средства и втирают в кожу до полного высыхания, но не менее 20-30 секунд
Абсолюсепт элит	3 мл средства наносят на кисти рук и втирают в кожу до высыхания в течение 30 сек
Клинэкс	3 мл средства наносят на кисти рук и втирают в кожу до высыхания в течение 30 сек
АХД2000-экспресс	на кисти рук наносят 3 мл средства и втирают в кожу до полного высыхания, но не менее 15 секунд
ИзАсептик	3 мл средства наносят на кисти рук и втирают в кожу до высыхания в течение 30 сек
Лизанол	3 мл средства наносят на кисти рук и втирают в кожу до высыхания в течение 30 сек
Кутасепт Г	3 мл средства наносят на кисти рук и втирают в кожу до высыхания в течение 30 сек
Кутасепт Ф	на кисти рук наносят 3 мл средства и втирают в кожу до полного высыхания, но не менее 15 секунд
Миросептик	на кисти рук наносят 3 мл средства и втирают в кожу до полного высыхания, но не менее 20-30 секунд
Скиния	на кисти рук наносят 3 мл. средства и втирают в кожу в течение 30 секунд
Клиндезин-элит	на кисти рук наносят 3 мл. средства и втирают в кожу в течение 30 секунд
Триосепт-ол	на кисти рук наносят 3 мл. средства и втирают в кожу в течение 20 секунд
Мастерсепт	на кисти рук наносят 3 мл. средства и втирают в кожу в течение 30 секунд
Велтосепт 2	на кисти рук наносят 3 мл. средства и втирают в кожу в течение 30 секунд
Стериллиум	на кисти рук наносят 3 мл. средства и втирают в кожу в течение 30 секунд
Клиндезин элит+	на кисти рук наносят 3 мл. средства и втирают в кожу в течение 30 секунд
Ника антисептик элит	3 мл средства наносят на кисти рук и втирают в кожу до высыхания в течение 15 секунд
Клиндезин-элит-плюс	на кисти рук наносят 3 мл. средства и втирают в кожу в течение 30 секунд

Сепдель	на кисти рук наносят 3 мл. средства и втирают в кожу в течение 30 секунд
Альсептан	на кисти рук наносят 2 мл. средства и втирают в кожу в течение 30 секунд
Октенисепт	кожу протирают стерильным ватным тампоном, обильно смоченным средством.
Бетасептин	на кисти рук наносят 2,6 мл средства и втирают в кожу в течение 30 секунд
Триосепт-аква	на кисти рук наносят 3 мл средства и втирают в кожу до полного высыхания, но не менее 1 минуты
Миродез мусс	на кисти рук наносят 2,2 мл средства и втирают в кожу в течение 30 секунд
Миросептик-экспресс	на кисти рук наносят 3 мл средства и втирают в кожу до полного высыхания, но не менее 20-30 секунд
Диасептик-30 ДВС	кожу протирают стерильным ватным тампоном, обильно смоченным средством. Время выдержки после окончания обработки не менее 30 секунд

Определение антибиотикочувствительности 209 штаммов УПМ, устойчивых и чувствительных к дезинфектантам, дискодиффузионным методом в соответствии с МУК [61] проводили к следующим антибиотикам: стафилококков – к гентамицину, линкомицину, ципрофлоксацину, ванкомицину, оксациллину, эритромицину; энтеробактерий и *K. pneumoniae* - к имипенему, цефепиму, ампициллину, цефотаксиму, ципрофлоксацину, цефоперазону; неферментирующих грамотрицательных бактерий – к цефтазидиму, меропенему, имипенему, цефоперазону, амикацину, цефепиму, ципрофлоксацину. К полирезистентным культурам относили устойчивые к 4 и более препаратам.

Генетическое типирование возбудителей (*K. pneumoniae*) осуществляли посредством полимеразной цепной реакции с универсальным праймером M 13 (RAPD-ПЦР) [92, 136].

В эксперименте по оценке возможности формирования приобретенной устойчивости возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфектантам бактерицидной концентрации использовали штамм *Enterobacter cloacae*, выделенный в перинатальном центре от новорожденного с признаками ГСИ и имеющий неполную чувствительность к препаратам ЧАС на тест-объектах из дерева и

пластика. В качестве ДС использовали препараты на основе ЧАС и альдегида (препарат Миродез универ); ЧАС и амина (препарат Амиксан), ЧАС, амина и гуанидина (препарат Фрисепт гамма) и только ЧАС (препарат Бетадез) в антибактериальных концентрациях, предусмотренных инструкциями (0,01 - 0,1 %), при соответствующей экспозиции обработки (60 мин). Предварительно оценивали чувствительность к ДС музейных тест-культур (*E. coli* № 1257 и *S. aureus* № 906), стандартно применяемых для определения бактерицидного действия дезинфектантов. В ходе эксперимента на тест-объектах из дерева и пластика проводили ежедневное воздействие препаратами на штаммы *E. cloacae*, имеющие неполную чувствительность к тем же дезинфектантам на тех же тест-объектах. Иными словами, ежедневно осуществляли воздействие дезинфектантами на те штаммы, которые сохранили жизнеспособность после предыдущего воздействия. Воздействия осуществляли до выработки устойчивости бактерий к ДС, т. е. до момента перехода от неполной чувствительности к устойчивости. Через сутки, 2 недели и месяц после получения устойчивых культур проводили их контрольное исследование.

Статистическую обработку материалов по оценке заболеваемости и устойчивости возбудителей ГСИ к ДС проводили путем расчета линейного коэффициента корреляции (r) и критерия соответствия χ^2 с поправкой Йейтса. Обработку результатов эксперимента и структуры закупок ДС осуществляли с помощью t -критерия Стьюдента. Различия показателей считали статистически значимыми ($p < 0,05$) при значении критерия Стьюдента $\geq 1,96$, критерия соответствия $\geq 3,8$.

ГЛАВА 3. УСТОЙЧИВОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ К РАЗНЫМ ГРУППАМ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

3.1. Частота формирования устойчивости возбудителей гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам

На тест-объектах количество штаммов, устойчивых к ДС, составило $4,2 \pm 0,8$ %, не полностью чувствительных – $22,2 \pm 1,6$ % (табл. 3.1). В растворе доля устойчивых штаммов оказалась равной $1,1 \pm 0,8$ %, штаммов с неполной чувствительностью – $2,8 \pm 1,2$ % (табл. 3.1). Неполная чувствительность чаще проявлялась в неполном бактерицидном действии ДС – в отношении $18,2 \pm 1,5$ % всех штаммов на тест-поверхностях и $2,8 \pm 0,4$ % - в растворе, реже - в суббактерицидном – в $4,1 \pm 0,8$ и 0 % соответственно. На 100 опытов показатель устойчивости изученных микроорганизмов к ДС на тест-поверхностях составил $0,8 \pm 0,2$, показатель неполной чувствительности $4,5 \pm 0,4$, в растворе – $1,1 \pm 0,8$ и $2,8 \pm 1,2$ (табл. 3.2). В целом показатель устойчивости и неполной чувствительности изученных культур на тест-поверхностях и в растворе составил 21,7 на 100 штаммов и 5,3 на 100 опытов.

Устойчивые и не полностью чувствительные штаммы были обнаружены на клеенке – в $2,0 \pm 0,5$ и $8,2 \pm 1,1$ % опытов, на пластике – в $0,6 \pm 0,3$ и $5,1 \pm 0,9$ % и на дереве $1,7 \pm 0,5$ и $8,9 \pm 1,1$ % случаев (табл. 3.3). На поверхности металла и стекла все исследованные штаммы микроорганизмов оказались чувствительными к ДС.

Таблица 3.1 - Чувствительность к дезинфектантам возбудителей ГСИ на тест-поверхностях и в растворе (в показателях на 100 исследованных штаммов)

Тест-объекты	Кол-во	Кол-во устойчивых	Кол-во штаммов с	В том числе
--------------	--------	-------------------	------------------	-------------

	штаммов	штаммов		неполной чувствительностью		с неполным бактерицидным действием ДС		с суббактерицидным действием ДС	
		абс.	на 100 ±m	абс.	на 100 ±m	абс.	на 100 ±m	абс.	на 100 ±m
Поверхности	661	28	4,2±0,8	147	22,2±1,6	120	18,2±1,5	27	4,1±0,8
Раствор	179	2	1,1±0,8	5	2,8±1,2	5	2,8±0,4	0	0
Всего	840	30	3,6±0,6	152	18,1±1,8	125	14,9±1,2	27	3,2±0,6

Таблица 3.2 - Оценка чувствительности к дезинфектантам возбудителей ГСИ на поверхностях и в растворе (в показателях на 100 опытов)

Тест-объекты	Кол-во опытов (тест-объектов)	Кол-во опытов с устойчивостью штаммов		Кол-во опытов с неполной чувствительностью		В том числе			
		абс.	на 100±m	абс.	на 100±m	с неполным бактерицидным действием ДС		с суббактерицидным действием ДС	
						абс.	на 100±m	абс.	на 100 ±m
Поверхности	3305	28	0,8±0,2	147	4,5±0,4	120	3,6±	27	0,8±0,2
Раствор	179	2	1,1±0,8	5	2,8±1,2	5	2,8±1,2	0	0
Всего	3484	30	0,9±0,2	152	4,4±0,3	125	3,6±0,3	27	0,7±0,1

Таблица 3.3 - Оценка чувствительности к дезинфектантам возбудителей ГСИ на различных тест-объектах

Тест-объекты	Кол-во опытов (тест-объектов)	Кол-во опытов с полной устойчивостью микроорганизмов	Кол-во опытов с неполной чувствительностью микроорганизмов	В том числе	
				с неполным бактерицидным	с суббактерицидным действием

						действием		ДС	
		абс	на 100 ±m	абс	на 100 ±m	абс	на 100 ±m	абс	на 100 ±m
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Стекло	661	0	0	0	0	0	0	0	0
Металл	661	0	0	0	0	0	0	0	0
Пластик	661	4	0,6±0,3	34	5,1±0,9	27	4,1±0,8	7	1,1±
Дерево	661	11	1,7±0,5	59	8,9±1,1	47	7,1±1,0	12	1,8±0,5
Клеенка	661	13	2,0±0,5	54	8,2±1,1	46	7,0±1,0	8	1,2±0,4
Раствор	179	2	1,1±0,8	5	2,8±1,2	5	2,8±1,2	0	0
Всего	3484	30	0,9±0,1	152	4,4±0,3	125	3,6±0,3	27	0,8±0,1

Сравнительная оценка штаммов, изолированных от пациентов и из внешней среды МО, показала, что из числа УПМ, изолированных от пациентов, были выделены только бактерии с неполной чувствительностью - в $20,5 \pm 3,7$ % случаев. В больничной среде были обнаружены устойчивые культуры в $4,2 \pm 0,7$ % и не полностью чувствительные – в $17,7 \pm 1,4$ % случаев. В целом доля устойчивых и не полностью чувствительных на поверхности и в растворе штаммов, выделенных от пациентов ($20,5 \pm 3,7$ %) и из внешней среды МО ($21,9 \pm 1,5$ %) не различалась ($\chi^2 = 0,05$, $p = 0,83$) (таб. 3.4).

Таблица 3.4 - Устойчивость возбудителей ГСИ, выделенных из внешней среды и от пациентов

Объекты выделения штаммов	Кол-во изученных штаммов	Кол-во устойчивых штаммов		Кол-во штаммов с неполной чувствительностью		В том числе			
						с неполным бактерицидным действием		с суббактерицидным действием ДС	
		абс.	на 100 ±m	абс.	на 100±m	абс.	на 100±m	абс.	на 100 ±m
Пациенты	122	0	0	25	20,5±3,7	14	11,5±2,9	11	9±2,6

Больничная среда	718	30	4,2±0,7	127	17,7±1,4	111	15,5±1,3	16	2,2±0,5
Всего	840	30	3,6±0,6	152	18,1±1,3	125	14,9±1,2	27	3,2±0,6

Таким образом, показатель устойчивости и неполной чувствительности изученных культур на тест-поверхностях и в растворе в целом составил 21,7 на 100 штаммов и 5,3 на 100 опытов. Устойчивые и не полностью чувствительные штаммы были обнаружены на клеенке, пластике и дереве. На поверхности металла и стекла все исследованные штаммы микроорганизмов оказались чувствительными к ДС.

3.2. Устойчивость возбудителей гнойно-септических инфекций к разным группам дезинфицирующих средств

Результаты оценки устойчивости возбудителей ГСИ к разным группам дезинфектантов представлены в табл. 3.5. Максимальные показатели устойчивости и неполной чувствительности микроорганизмов на поверхностях были обнаружены по отношению к ДС, содержащим ЧАС в чистом виде или в сочетании с другими активными веществами. Так, к ДС, содержащих только ЧАС, доля устойчивых и имеющих неполную чувствительность бактерий, составила 9,9 и 25,4 %. Доля устойчивых и не полностью чувствительных бактерий в отношении препаратов, состоящих из ЧАС, амина и гуанидина оказалась равной 4,0 и 25,8 %. К ДС, представляющих комбинацию ЧАС и альдегида, была отмечена доля устойчивых и имеющих неполную чувствительность бактерий в 4,7 и 20,9 % случаев. К ДС, содержащих ЧАС и гуанидин, доля устойчивых и имеющих неполную чувствительность бактерий составила 9,9 и 26,7 %. В целом доля УПМ, устойчивых

к ДС, в состав которых входили ЧАС, составила $6,4 \pm 1,2$ %, не полностью чувствительных – $26,5 \pm 2,1$ %.

При оценке чувствительности возбудителей ГСИ на поверхностях к другим ДС отмечена лишь неполная чувствительность бактерий к кислородсодержащим ДС, препаратам на основе амина, а также к сульфохлорантину, действующим веществом которого является дихлорантин, и к ультра-хлорантину, содержащему натриевую соль дихлоризоциануровой кислоты.

В растворе устойчивость выявлена только к ЧАС в чистом виде в $7,7$ %. Неполная чувствительность обнаружена по отношению к хлорсодержащим препаратам в $23,2$ %, к кислородсодержащим препаратам в $8,5$ %. В растворе неполная чувствительность обнаружена по отношению к кислородсодержащим препаратам в $3,1$ %, к глутаровому альдегиду в $33,3$ %. В целом к препаратам, содержащим ЧАС, доля устойчивых и не полностью чувствительных штаммов на тест-поверхностях и в растворе оказалась равной $26,3 \pm 1,9$, тогда как к хлорсодержащим и кислородсодержащим ДС составила $16,2 \pm 3,7$ и $9,2 \pm 2,2$ % (в первом случае $\chi^2 = 21,6$, $p = 0,0005$, во втором $\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$) (рис. 1). На 100 опытов суммированный показатель устойчивости и неполной чувствительности микроорганизмов на поверхностях и в растворе к группам ДС, в состав которых входили ЧАС, оказался равным $6,4 \pm 0,5$, тогда как к хлорсодержащим и кислородсодержащим ДС составила $3,7 \pm 0,9$ и $1,8 \pm 0,5$ (в первом случае $\chi^2 = 3,8$, $p = 0,05$, во втором $\chi^2 = 23,4$, $p = 0,0005$) (табл. 3.6).

Таблица 3.5 - Чувствительность возбудителей ГСИ к разным группам дезинфектантов на поверхностях и в растворе (на 100 исследованных штаммов соответствующего вида)

Группа ДС	Тест-объекты	К-во штаммов (тест-объектов)	К-во опытов с устойчивостью микроорганизмов		К-во опытов с неполной чувствительностью Ностью микроорганизмов		В том числе			
			абс.	на 100±m	абс.	на 100±m	с неполным бактерицидным действием ДС		с суббактерицидным действием ДС	
							абс.	на 100±m	абс.	на 100±m
ЧАС (ЗД-септ, сепотосан Т, бетадез)	1	71	7	9,9±3,5	18	25,4±5,2	13	18,3±4,6	5	7,0±3,0
	2	26	2	7,7±5,2	1	3,8±3,7	1	3,8±3,7	0	0
	3	97	9	9,3±2,9	19	19,6±4,0	14	14,4±3,6	5	5,2±2,3
ЧАС+амин+гуанидин (дезофран, амиксидин, фрисепт-гамма)	1	151	6	4,0±1,6	39	25,8±3,6	34	22,5±3,4	5	3,3±1,5
	2	16	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	167	6	3,6±1,4	39	23,4±3,3	34	20,5±3,1	5	3,0±1,3
ЧАС+амин (амиксан, аминоцид)	1	41	0	0	15	36,6±7,5	12	29,3±7,1	3	7,3±4,1
	2	3	0	0	1	33,3±27,2	1	33,3±27,2	0	0
	3	44	0	0	16	36,4±7,3	13	29,5±6,9	3	6,8±3,8
ЧАС+альдегид (клиндезин-специаль, миродез-универ, абсолюцид форте, славин -Дельта)	1	43	2	4,7±3,2	9	20,9±6,2	8	18,6±5,9	1	2,3±2,3
	2	45	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	88	2	2,3±1,6	9	10,2±3,2	8	9,1±3,1	1	1,1±1,1
ЧАС+гуанидин (миродез ПУР, мирацид, абактерил, ника экстра профи М)	1	131	13	9,9±2,6	35	26,7±3,9	28	21,4±3,6	7	5,3±2,0
	2	34	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	165	13	7,9±2,1	35	21,2±3,2	28	17,0±2,9	7	4,2±1,6
Всего ЧАС	1	437	28	6,4±1,2	116	26,5±2,1	95	21,7±2,0	21	4,8±1,0
	2	124	2	1,6±1,1	2	1,6±1,1	2	1,6±1,1	0	0
	3	561	30	5,3±0,9	118	21,0±1,7	97	17,3±1,6	21	3,7±0,8
Хлорсодержащие (сульфохлаорантин)	1	82	0	0	16	19,5±4,4	14	17,1±4,1	2	2,4±1,7

Д, ультрахлорантин, хлормисепт эконом, хлормисепт люкс, жавель абсолют, форэкс-хлор комплит)	2	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	99	0	0	16	16,2±3,7	14	14,1±3,5	2	2,0±1,4	
Кислородсод-е (экобриз окси бэбидез Ультра, экобриз окси, перекись водорода)	1	142	0	0	15	10,6±2,5	11	7,7±2,1	4	2,8±1,4	
	2	32	0	0	1	3,1±3,1	1	3,1±3,1	0	0	
	3	174	0	0	16	9,2±2,2	12	6,9±1,9	4	2,3±1,1	
Глутаровый альдегид (комби инструмент N)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2	6	0	0	2	33,3±19,2	2	33,3±19,2	0	0	
	3	6	0	0	2	33,3±19,2	2	33,3±19,2	0	0	
Итого	1	661	28	4,2±0,8	147	22,2±1,6	120	18,2±1,5	27	4,1±0,8	
	2	179	2	1,1±0,8	5	2,8±1,2	5	2,8±0,4	0	0	
	3	840	30	3,6±0,6	152	18,1±1,8	125	14,9±1,2	27	3,2±0,6	

Примечание: 1 – поверхности, 2 – раствор, 3 - всего

Таблица 3.6 - Чувствительность возбудителей ГСИ к разным группам дезинфектантов на поверхностях и в растворе (на 100 опытов)

Группа ДС	Тест-объекты	К-во штаммов (тест-объектов)	К-во опытов с устойчивостью микроорганизмов		К-во опытов с неполной чувствительностью микроорганизмов		В том числе			
			абс.	на 100±m	абс.	на 100±m	с неполным бактерицидным действием ДС		с суббактерицидным действием ДС	
							абс.	на 100±m	абс.	на 100±m
ЧАС (ЗД-септ,	1	355	7	2,0±0,7	18	5,1±1,2	13	3,7±1,0	5	1,4±0,6

сепотосан Т, бетадез)	2	26	2	7,7±5,2	1	3,8±3,7	1	3,8±3,7	0	0
	3	381	9	2,4±0,8	19	5,0±1,1	14	3,7±0,9	5	1,3±0,6
ЧАС+амин+ гуанидин (дезофран, амиксидин, фрисепт-гамма)	1	755	6	0,8±0,3	39	5,2±0,8	34	4,5±0,7	5	0,7±0,3
	2	16	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	771	6	0,8±0,3	39	5,1±0,8	34	4,4±0,7	5	0,6±0,3
ЧАС+амин (амиксан, аминоцид)	1	205	0	0	15	7,3±1,8	12	5,9±1,6	3	1,5±0,8
	2	3	0	0	1	33,3±27,2	1	33,3±27,2	0	0
	3	208	0	0	16	7,7±1,8	13	6,3±1,7	3	1,4±0,8
ЧАС+альдегид (клиндезин- специаль, миродез-универ, абсолюцид форте, славин -Дельта)	1	215	2	0,9±0,6	9	4,2±1,4	8	3,7±1,3	1	0,5±0,5
	2	45	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	260	2	0,8±0,5	9	3,5±1,1	8	3,1±1,1	1	0,4±0,4
ЧАС+гуанидин (миродез ПУР, мирацид, абактерил, ника экстра профи М)	1	655	13	2,0±0,5	35	5,3±0,9	28	4,3±0,8	7	1,1±0,4
	2	34	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	689	13	1,9±0,5	35	5,1±0,8	28	4,1±0,8	7	1,0±0,4
Всего ЧАС	1	2185	28	1,3±0,2	116	5,3±0,5	95	4,3±0,4	21	1,0±0,2
	2	124	2	1,6±1,1	2	1,6±1,1	2	1,6±1,1	0	0
	3	2309	30	1,3±0,2	118	5,1±0,4	97	4,2±0,4	21	0,9±0,2
Хлорсодержащие (сульфохлорантин Д, ультрахлорантин, хлормисепт эконом, хлормисепт люкс, жавель абсолют, форэкс-хлор	1	410	0	0	16	3,9±1,0	14	3,4±1,0	2	0,5±0,3
	2	17	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	427	0	0	16	3,7±0,9	14	3,2±0,8	2	0,5±0,3

комплит)										
Кислородсод-е (экобриз окси бэбидез Ультра, экобриз окси, перекись водорода)	1	710	0	0	12	1,7±0,5	8	1,1±0,4	4	0,6±0,3
	2	32	0	0	1	3,1±3,1	1	3,1±3,1	0	0
	3	742	0	0	13	1,8±0,5	9	1,2±0,4	4	0,5±0,2
Глутаровый альдегид (комби инструмент N)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	6	0	0	2	33,3±19,2	2	33,3±19,2	0	0
	3	6	0	0	2	33,3±19,2	2	33,3±19,2	0	0
Итого	1	3305	28	0,8±0,2	147	4,4±0,4	120	3,6±0,3	27	0,8±0,2
	2	179	2	1,1±0,8	5	2,8±1,2	5	2,8±0,4	0	0
	3	3484	30	0,9±0,2	152	4,4±0,3	125	3,6±0,3	27	0,7±0,1

Примечание: 1 – поверхности, 2 – раствор, 3 – всего

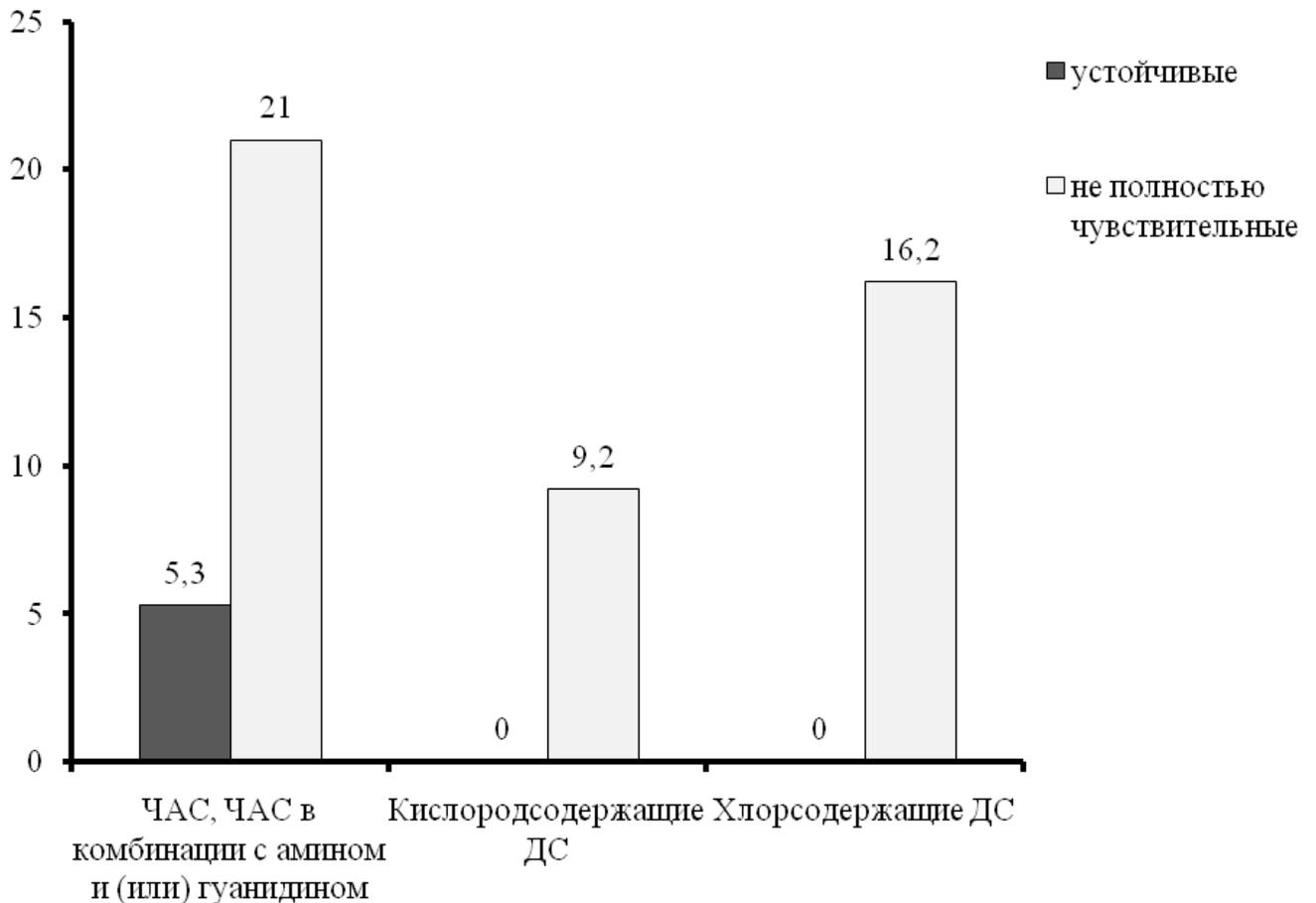


Рисунок 1 - Доля устойчивых и не полностью чувствительных к разным группам ДС штаммов на тест-поверхностях и в растворе (на 100 исследованных штаммов)

Таким образом, максимальные показатели устойчивости и неполной чувствительности микроорганизмов обнаружены по отношению к ДС, содержащим ЧАС или ЧАС в сочетании с другими активными веществами.

3.3. Устойчивость к дезинфицирующим средствам возбудителей ГСИ различных видов

Из числа изученных микроорганизмов устойчивость и одновременно неполная чувствительность к ДС на тест-поверхностях выявлена у *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. haemolyticus* (табл. 3.7). Доля устойчивых штаммов данных видов бактерий составила $7,8 \pm 2,5$, $6,1 \pm 1,8$ и $7,5 \pm 2,9$ %, штаммов с неполной чувствительностью – $20,9 \pm 3,8$, $30,9 \pm 3,4$ и $40,0 \pm 5,5$ %. Устойчивость в растворе, как и на поверхностях, выявлена у *P. aeruginosa* (4,7 % штаммов), неполная чувствительность в растворе - у *P. aeruginosa* (2,2 %), *A. baumannii* (в 6,5 % случаев) и *S. cohnii* (в 20,0 %). В целом доля устойчивых и не полностью чувствительных штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. haemolyticus* на поверхностях и в растворе составила соответственно $25,0 \pm 3,8$ – $25,9 \pm 2,6$ – $44,2 \pm 5,4$ %, тогда как остальных возбудителей в среднем оказалась равной лишь $11,5 \pm 2,9$ % (по отношению к *K. pneumoniae* $\chi^2 = 12,5$, $p = 0,0001$; к *P. aeruginosa* - $\chi^2 = 20,8$, $p = 0,005$; к *S. haemolyticus* - $\chi^2 = 47,8$, $p = 0,0005$) (рисунок 2).

На 100 опытов показатель устойчивости на тест-поверхностях *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. haemolyticus* составил соответственно 1,6 - 1,2 - 1,5 %, неполной

P.mirabilis	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Итого	1	661	28	4,2±0,8	147	22,2±1,6	120	18,2±1,5	27	4,1±0,8
	2	179	2	1,1±0,8	5	2,8±1,2	5	2,8±0,4	0	
	3	840	30	3,6±0,6	152	18,1±1,8	125	14,9±1,2	27	3,2±0,6

Примечание: 1 – поверхности, 2 – раствор, 3 - всего

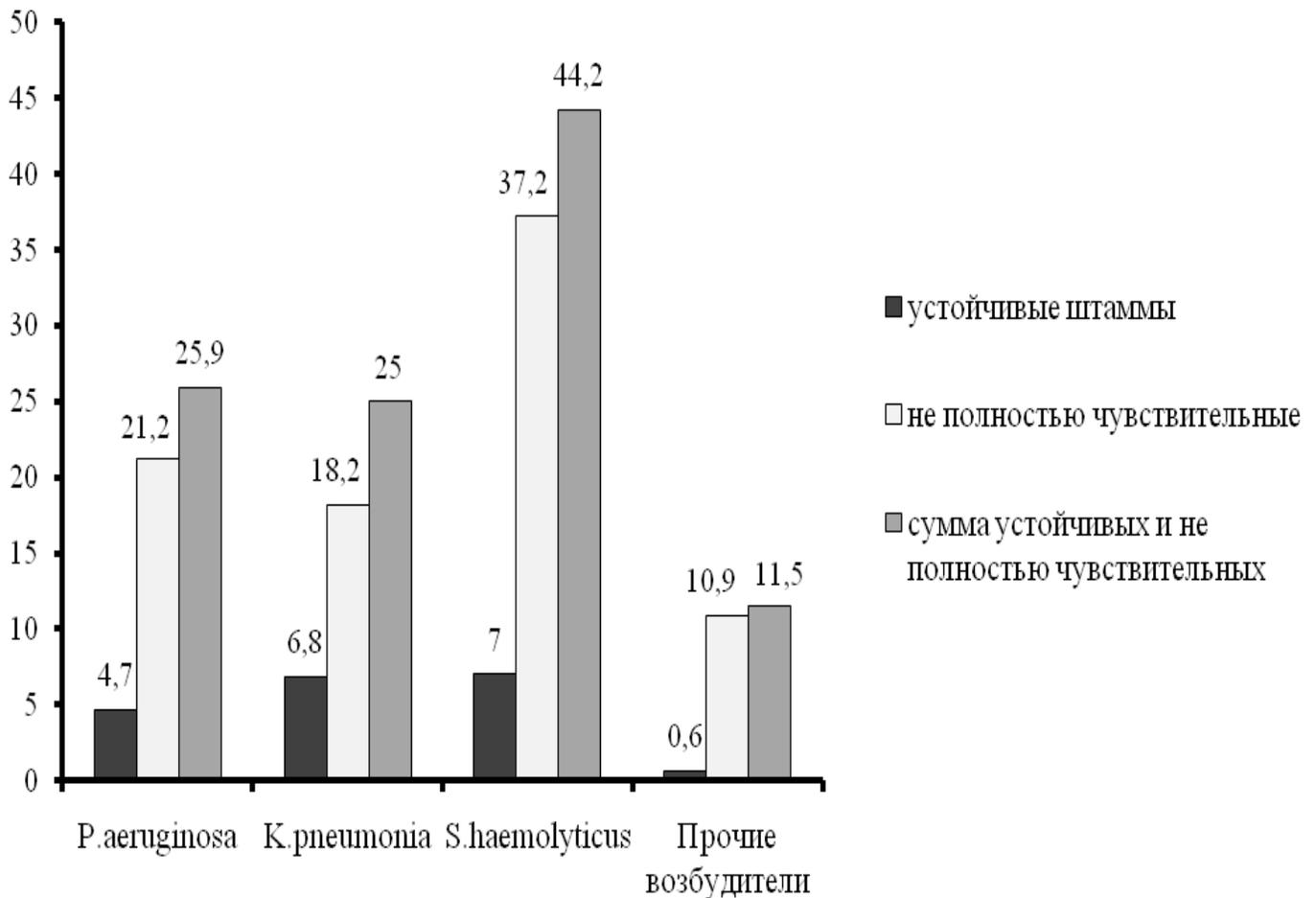


Рисунок 2 - Чувствительность к дезинфектантам возбудителей ГСИ разных видов на тест-поверхностях и в растворе (на 100 исследованных штаммов)

Таблица 3.8 - Чувствительность к дезинфектантам возбудителей ГСИ разных видов на поверхностях и в растворе в показателях на 100 исследованных опытов

Вид возбудителя	Тест-объекты	Кол-во изученных штаммов	Кол-во устойчивых штаммов		Кол-во штаммов с неполной чувствительностью		В том числе			
			абс	на 100 ±m	абс	на 100 ±m	с неполным бактерицидным действием ДС		с суббактерицидным действием ДС	
							абс	на 100 ±m	абс	на 100 ±m
<i>K. pneumoniae</i>	1	575	9	1,6±0,5	24	4,2±0,8	19	3,3±0,7	5	0,9±0,4
	2	17	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	592	9	1,5±0,5	24	4,1±0,7	19	3,2±0,7	5	0,8±0,4
<i>P. aeruginosa</i>	1	905	11	1,2±0,4	56	6,2±0,8	46	5,1±0,7	10	1,1±0,3
	2	93	2	2,2±1,5	2	2,2±1,5	2	2,2±1,5	0	
	3	998	13	1,3±0,3	58	5,8±0,7	48	4,8±0,7	10	1,0±0,3
<i>S. haemolyticus</i>	1	400	6	1,5±0,6	32	8,0±1,4	26	6,5±1,2	6	1,5±0,6
	2	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	406	6	1,5±0,6	32	7,9±1,3	26	6,4±1,2	6	1,5±0,6
<i>S. cohnii</i>	1	55	0	0	2	3,6±2,5	2	3,6±2,5	0	0
	2	5	0	0	1	20,0±17,9	1	20,0±17,9	0	0
	3	60	0	0	3	5,0±2,8	3	5,0±2,8	0	0
<i>S. maltophilia</i>	1	75	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	61	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>A. baumannii</i>	1	465	0	0	14	3,0±0,8	14	3,0±0,8	0	0
	2	31	0	0	2	6,5±4,4	2	6,5±4,4	0	0
	3	496	0	0	16	3,2±0,8	16	3,2±0,8	0	0
<i>A. lwoffii</i>	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>S. aureus</i>	1	320	2	0,6±0,4	10	3,1±1,0	6	1,9±0,8	4	1,3±0,6
	2	14	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	334	2	0,6±0,4	10	3,0±0,9	6	1,8±0,7	4	1,2±0,6
<i>S. warneri</i>	1	15	0	0	1	6,7±6,5	1	6,7±6,5	0	0

	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	17	0	0	1	5,9±5,7	1	5,9±5,7	0	0
S. epidermidis	1	115	0	0	3	2,6±1,5	3	2,6±1,5	0	0
	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	120	0	0	3	2,5±1,4	3	2,5±1,4	0	0
C. freundii	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0
E. coli	1	40	0	0	1	2,5±2,5	0	0	1	2,5±2,5
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	40	0	0	0	0	0	0	0	0
E. cloacae	1	175	0	0	4	2,3±1,1	3	1,7±1,0	1	0,6±0,6
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	175	0	0	4	2,3±1,1	3	1,7±1,0	1	0,6±0,6
C. koseri	1	40	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	40	0	0	0	0	0	0	0	0
B. ceracia	1	50	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	50	0	0	0	0	0	0	0	0
S.marcescens	1	55	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	55	0	0	0	0	0	0	0	0
P.mirabilis	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Итого	1	3305	28	0,8±0,2	147	4,4±0,4	120	3,6±0,3	27	0,8±0,2
	2	179	2	1,1±0,8	5	2,8±1,2	5	2,8±1,2	0	0
	3	3484	30	0,9±0,2	152	4,4±0,3	125	3,6±0,3	27	0,7±0,1

Примечание: 1 – поверхности, 2 – раствор, 3 - всего

Таким образом, максимальные показатели устойчивости и неполной чувствительности к ДС выявлены у *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. haemolyticus*. Вместе с тем вопрос относительно того, определяется ли эта закономерность некими биологическими свойствами микроорганизмов или зависит от конкретной эпидемиологической ситуации в изучаемой МО, требует дополнительного изучения.

3.4. Устойчивость к дезинфицирующим средствам возбудителей гнойно-септических инфекций, выделенных в медицинских организациях разного профиля

В предыдущей подглаве было показано, что наиболее часто устойчивость к ДС формируется у *S. haemolyticus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*. С целью ответа на вопрос, не связано ли это обстоятельство с тем, что именно эти возбудители являются ведущими в заболеваемости внутрибольничными ГСИ, мы проанализировали устойчивость микроорганизмов к ДС в МО разного профиля в сопоставлении с заболеваемостью.

Результаты оценки устойчивости к ДС возбудителей ГСИ, выделенных в МО и отделениях разного профиля, показали (табл. 3.9), что в ОРИТ были обнаружены устойчивые и не полностью чувствительные бактерии на тест-поверхностях и в растворе в $11,2 \pm 2,9$ и $87,1 \pm 3,1$ %. В акушерских стационарах устойчивые и не полностью чувствительные культуры на тест-поверхностях были выявлены соответственно в $3,2 \pm 0,9$ и $11,1 \pm 1,6$ % случаев, в хирургических - в $10,0 \pm 5,5$ и $7,1 \pm 3,4$ %. В терапевтическом отделении, устойчивых культур не выявлено, а не полностью чувствительные штаммы к ДС обнаружены лишь в 1,4 % случаев. В растворе устойчивые и не полностью чувствительные культуры были выявлены только в ОРИТ – в $1,9 \pm 1,3$ и $2,8 \pm 1,6$ % соответственно. В целом доля устойчивых

и не полностью чувствительных штаммов к ДС на поверхностях и в растворе составила в ОРИТ $54,8 \pm 3,4$ %, в акушерстве - $13,2 \pm 4,6$ %, в хирургии – $12,5 \pm 4,3$ %, в терапии – $1,3 \pm 0,9$ %.

На 100 опытов устойчивые и не полностью чувствительные бактерии на тест-поверхностях и в растворе в ОРИТ составили $2,2 \pm 0,6$ и $15,3 \pm 1,4$ %. В акушерских стационарах устойчивые и не полностью чувствительные культуры на тест-поверхностях были выявлены соответственно в $0,6 \pm 0,2$ и $2,2 \pm 0,3$ % случаев, в хирургических - в $1,7 \pm 1,0$ и $2,3 \pm 1,1$ %. В терапевтическом отделении, устойчивых культур не выявлено, а не полностью чувствительные штаммы к ДС обнаружены лишь в 0,3 % случаев (табл. 3.10).

Таблица 3.9 - Чувствительность к дезинфектантам возбудителей ГСИ из разных МО на поверхностях и в растворе (в показателях на 100 исследованных штаммов)

Отделения	Тест-объекты	Кол-во штаммов	Кол-во устойчивых штаммов		Кол-во штаммов с не полной чувствительностью		В том числе			
							с неполным бактерицидным действием ДС		с суббактерицидным действием ДС	
			абс	на 100±m	абс	на 100±m	абс	на 100±m	абс	на 100±m
Реанимационные	1	116	13	$11,2 \pm 2,9$	101	$87,1 \pm 3,1$	90	$77,6 \pm 3,9$	11	$9,5 \pm 2,7$
	2	101	2	$2,0 \pm 1,4$	3	$3,0 \pm 1,7$	3	$3,0 \pm 1,7$	0	0
	3	217	15	$6,9 \pm 1,7$	104	$47,9 \pm 3,4$	93	$42,9 \pm 3,4$	11	$5,1 \pm 1,5$
Хирургические	1	30	3	$10,0 \pm 5,5$	2	$6,7 \pm 4,6$	2	$6,7 \pm 4,6$	0	0
	2	26	0	0	2	$7,7 \pm 5,2$	2	$7,7 \pm 5,2$	0	0
	3	56	3	$5,4 \pm 3,0$	4	$7,1 \pm 3,4$	4	$7,1 \pm 3,4$	0	0
Акушерские	1	377	12	$3,2 \pm 0,9$	42	$11,1 \pm 1,6$	26	$6,9 \pm 1,3$	16	$4,2 \pm 1,1$

	2	31	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	408	12	2,9±0,8	42	10,3±1,5	26	6,4±2,2	16	3,9±1,0
Терапевтическое	1	143	0	0	2	1,4±1,0	2	1,4±1,0	0	0
	2	16	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	159	0	0	2	1,3±0,9	2	1,3±0,9	0	0
Всего	1	661	28	4,2±0,8	147	22,2±1,6	120	18,2±1,5	27	4,1±0,8
	2	179	2	1,1±0,8	5	2,8±1,2	5	2,8±1,2	0	0
	3	840	30	3,6±0,6	152	18,1±1,3	125	14,9±1,2	27	3,2±0,6

Таблица 3.10 - Чувствительность к дезинфектантам возбудителей ГСИ из разных МО на поверхностях и в растворе (в показателях на 100 опытов)

Отделения	Тест-объекты	Кол-во штаммов	Кол-во опытов с полной устойчивостью микроорганизмов		Кол-во опытов с неполной устойчивостью микроорганизмов		В том числе			
							с неполным бактерицидным действием		с суббактерицидным действием	
			абс	на 100±m	абс	на 100±m	абс	на 100±m	абс	на 100±m
Реанимационные	1	580	13	2,2±0,6	101	17,4±1,6	90	15,6±1,5	11	1,9±0,6
	2	101	2	2,0±1,4	3	3,0±1,7	3	3,0±1,7	0	0
	3	681	15	2,2±0,6	104	15,3±1,4	93	13,7±1,3	11	1,6±0,5
Хирургические	1	150	3	2,0±1,1	2	1,3±0,9	2	1,3±0,9	0	0
	2	26	0	0	2	7,7±5,2	2	7,7±5,2	0	0
	3	176	3	1,7±1,0	4	2,3±1,1	4	2,3±1,1	0	0
Акушерские	1	1885	12	0,6±0,2	42	2,2±0,3	26	1,4±0,3	16	0,9±0,2
	2	31	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	1916	12	0,6±0,2	42	2,2±0,3	26	1,4±0,3	16	0,8±0,2
Терапевтические	1	690	0	0	2	0,3±0,2	2	0,3±0,2	0	0
	2	21	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	711	0	0	2	0,3±0,2	2	0,3±0,2	0	0

Всего	1	3305	28	0,8±0,2	147	4,5±0,4	120	3,7±0,3	27	0,8±0,2
	2	179	2	1,1±0,8	5	2,8±1,3	5	2,8±1,3	0	0
	3	3484	30	0,9±0,2	152	4,4±0,3	125	3,6±0,3	27	0,8±0,2

Анализ устойчивости к ДС *S. haemolyticus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* в разрезе МО выявил (табл. 3.11), что *S. haemolyticus* выделялись почти исключительно в акушерских стационарах, а количество устойчивых и не полностью чувствительных штаммов данного вида в этих отделениях составило $45,2 \pm 5,4$ %. Количество устойчивых и не полностью чувствительных *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, доминирующих в ОРИТ ($46,2 \pm 4,9$ и $43,3 \pm 9,0$ %), было достоверно выше, чем в акушерстве ($23,6 \pm 5,0$ и $22,1 \pm 4,5$ %), хирургии ($8,1 \pm 4,5$ и 0 %) и терапии ($4,9 \pm 2,8$ и $6,3 \pm 5,9$ %) ($\chi^2 = 4,0 - 15,5$, $p = 0,0007 - 0,045$).

Таблица 3.11 - Кол-во штаммов, обладающих устойчивостью и не полной чувствительностью к ДС, выделенных в разных отделениях МО

Отделения	<i>S. haemolyticus</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	кол-во изученных штаммов	кол-во устойчивых и не полностью чувствительных	%±m	кол-во изученных штаммов	кол-во устойчивых и не полностью чувствительных	%±m	кол-во изученных штаммов	кол-во устойчивых и не полностью чувствительных	%±m
ОРИТ	0	0	0	104	48	46,2±4,9	30	13	43,3±9,0
Акушерские	84	38	45,2±5,4	72	17	23,6±5,0	86	19	22,1±4,5
Хирургические	0	0	0	37	3	8,1±4,5	0	0	0
Терапевтическое	2	0	0	61	3	4,9±2,8	16	1	6,3±5,9

По данным официальной регистрации уровень заболеваемости ГСИ в изучаемых акушерских стационарах среди новорожденных ($4,7 \pm 0,3$ на 1000) оказался достоверно выше, чем среди пациентов ОРИТ ($2,3 \pm 0,3$), хирургических ($2,7 \pm 0,3$) и терапевтического ($0,3 \pm 0,02$) отделений ($\chi^2 = 17,5 - 66,7$, $p = 0,005 - 0,006$). Заболеваемость ГСИ среди больных хирургического и реанимационного профилей не различалась ($\chi^2 = 0,5$; $p = 0,5$), но по сравнению с терапией были достоверно выше ($\chi^2 = 25,8$ и $30,9$; $p = 0,005$ в обоих случаях). Несколько иные результаты были получены при оценке фактической заболеваемости ГСИ по результатам анализа медицинской документации. Максимальный показатель заболеваемости ГСИ отмечен в ОРИТ ($433,8 \pm 19,3$ на 1000 пациентов) (табл.3.12), который достоверно превышал показатель заболеваемости в акушерских ($21,9 \pm 1,6$), хирургических ($18,2 \pm 1,9$) и терапевтическом ($0,9 \pm 0,2$) стационарах ($\chi^2 = 2599,8 - 7218,2$, $p = 0,0005$ во всех случаях) (рис. 3). Фактическая заболеваемость в акушерских стационарах не отличалась от заболеваемости в хирургии ($\chi^2 = 2,2$, $p = 0,134$), но в обоих стационарах заболеваемость была выше, чем в терапии ($\chi^2 = 333,6$ и $241,6$, $p = 0,0005$ в обоих случаях). Доминирующими возбудителями ГСИ были: в ОРИТ и хирургии - *P. aeruginosa*, в акушерстве - *S. haemolyticus*, в терапии - *K. pneumoniae*, т. е. те, которые по результатам лабораторных исследований были наиболее устойчивыми к ДС. При этом коэффициент линейной корреляции между уровнем фактической заболеваемости ГСИ и количеством устойчивых и не полностью чувствительных возбудителей к ДС на тест-объектах и в растворе на 100 штаммов составил $0,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

Таблица 3.12 - Официально зарегистрированная и фактическая заболеваемость ГСИ в изучаемых отделениях МО за 2010-2013 гг.

Отделения МО	Зарегистрированная заболеваемость			*Фактическая заболеваемость по данным анализа документации (на 1000)	Доминирующий возбудитель
	кол-во случаев	кол-во пациентов всего	Заболеваемость на 1000		
Акушерские (новорожденные)	233	49726	4,7±0,3	21,9 ± 1,6	S. haemolyticus
Хирургические	72	27122	2,7 ± 0,3	18,2 ± 1,9	P. aeruginosa
Реанимационные	69	29589	2,3 ± 0,3	433,8 ± 19,3	P. aeruginosa, K. pneumoniae
Терапевтическое	6	17356	0,3 ± 0,02	0,9 ± 0,2	K. pneumoniae

Примечание*. Фактическая заболеваемость ГСИ в МО разного профиля взята из работ В.И. Сергеевича и соав. [78, 81, 92].

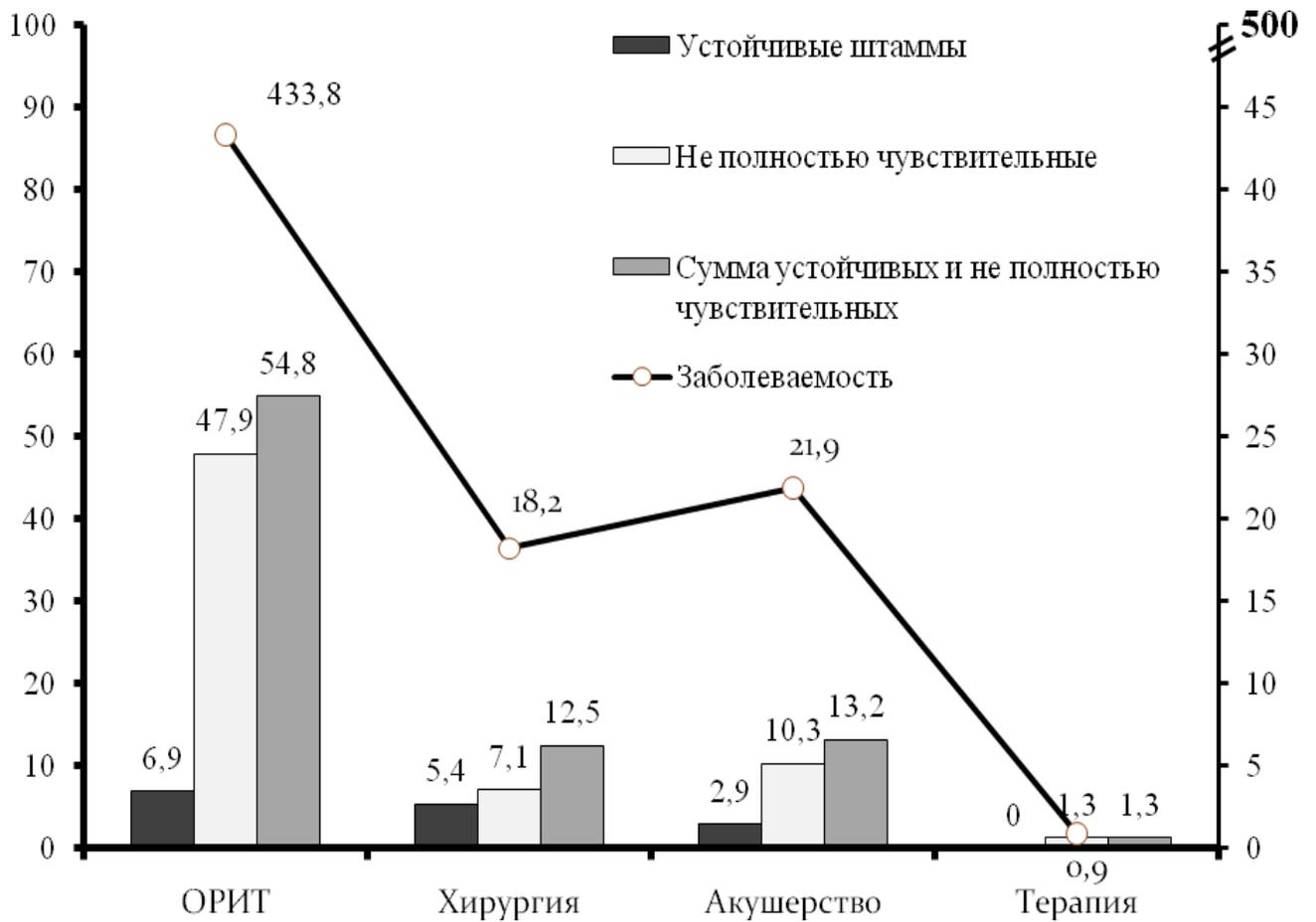


Рисунок 3 - Чувствительность возбудителей к дезинфектантам и заболеваемость ГСИ пациентов медицинских организаций разного профиля за 2010-2013 гг.

По оси ординат – показатели чувствительности на 100 штаммов (слева) и заболеваемость на 1000 пациентов (справа).

Подтверждением связи между заболеваемостью пациентов МО внутрибольничными ГСИ и частотой формирования устойчивости возбудителей к дезинфектантам явились результаты оценки устойчивости к ДС *S. haemolyticus* и *K. pneumoniae*, выделенных при конкретных эпидемических ситуациях в акушерском стационаре.

При первой вспышке в течение мая – декабря 2010 г. от новорождённых акушерского стационара было выделено 8 штаммов *S. haemolyticus*. Кроме того, 10 штаммов было изолировано в смывах с объектов больничной среды. Анализ медицинской документации с использованием стандартных определений случаев ГСИ позволил установить, что у 8 детей, выделивших *S. haemolyticus*, имелись признаки ГСИ. У двух новорожденных были отмечены симптомы типичной пневмонии, у трех - донозологической формы пневмонии, у одного – ГСИ кожи, у двух – донозологической формы конъюнктивита [87]. При исследовании смывов с объектов внешней среды акушерского стационара штаммы *S. haemolyticus* были выделены с локтевого дозатора, пеленального стола, весов, детской кроватки. В трех случаях *S. haemolyticus* были изолированы с рук медицинского персонала.

Все штаммы *S. haemolyticus*, выделенные от новорожденных (табл. 3.13) и из больничной среды (табл. 3.14) во время первой вспышки ГСИ, оказались резистентными к оксациллину, ципрофлоксацину, гентамицину, эритромицину, чувствительны к линкомицину и ванкомицину. При этом различия в зоне задержки роста разных штаммов стафилококка в отношении большинства антибиотиков не

превышали 4 мм. Исключение составил лишь линкомицин, по отношению к которому этот диапазон составил 7 мм.

Все 26 штаммов *K. pneumoniae*, выделенные в период второй вспышки ГСИ, оказались резистентными к ампициллину, амоксиклаву, цефотаксиму, цефепиму и ципрофлоксацину, обладали промежуточной устойчивостью к цефоперазону/сульбактаму и амикацину и были чувствительны к имипенему. Различия в зоне задержки роста разных штаммов *K. pneumoniae* в отношении антибиотиков не превышали 4 мм (табл. 3.16).

Таблица 3.13 - Антибиотикочувствительность штаммов *S. haemolyticus*, изолированных от новорожденных

Антибиотики	Кол-во штаммов (n = 8)			Зона задержки роста, мм
	резистентных	с промежуточной устойчивостью	чувствительных	
1	2	3	4	5
Оксациллин	8	0	0	6
Гентамицин	8	0	0	6
Эритромицин	8	0	0	6
Ципрофлоксацин	8	0	0	12-13
Линкомицин	0	0	8	21-28*
Ванкомицин	0	0	8	18-20

Примечание*: зона задержки роста бактерий к линкомицину у пяти штаммов составила 25-28 мм, у трех – 21-22 мм.

Таблица 3.14 - Антибиотикочувствительность штаммов *S. haemolyticus*,
изолированных из больничной среды

Антибиотики	Кол-во штаммов (n = 10)			Зона задержки роста, мм
	резистентных	с промежуточной устойчивостью	чувствительных	
1	2	3	4	5
Оксациллин	10	0	0	6
Гентамицин	10	0	0	6
Эритромицин	10	0	0	6
Ципрофлоксацин	10	0	0	12-14
Линкомицин	0	0	10	24-27
Ванкомицин	0	0	10	17-21

Чувствительность к ДС внутрибольничных штаммов *S. haemolyticus*, несмотря на сходство антибитикофенотипа, была неодинаковой. К Амиксидину $5,5 \pm 5,5$ % штаммов *S. haemolyticus* оказались устойчивыми (на клеенке) и столько же штаммов отличались неполной чувствительностью. По отношению к Фрисепт-гамма и Экобриз-окси среди *S. haemolyticus* были обнаружены штаммы с неполной чувствительностью – в $27,8 \pm 10,9$ и $16,7 \pm 2,2$ % случаев соответственно. В целом количество устойчивых и не полностью чувствительных штаммов *S. haemolyticus* составило $55,6 \pm 12,6$ %, что достоверно выше, чем средний показатель устойчивости и неполной чувствительности к ДС всех изученных штаммов возбудителей ГСИ - $21,7 \pm 1,4$ % ($\chi^2 = 9,7$, $p = 0,003$) (табл. 3.15).

**Таблица 3.15 - Оценка чувствительности *S. haemolyticus*
к дезинфектантам в показателях на 100 исследованных штаммов**

Дезинфектант	Кол-во изученных штаммов	Кол-во устойчивых штаммов		Кол-во штаммов с неполной чувствительностью		В том числе.			
		абс	на 100±m	абс	на 100±m	с неполным бактерицидным действием ДС		с суббактерицидным действием ДС	
						абс	на 100±m	абс	на 100±m
Амиксидин (ЧАС+амин+гуанидин)	18	1	5,5±5,5	1	5,5±5,5	1	5,5±5,5	0	0
Фрисепт-гамма (ЧАС+амин+гуанидин)	18	0	0	5	27,8±10,9	4	22,2±10,0	1	5,5±5,5
Экобриз-окси (кислородо-держаций)	18	0	0	3	16,7±2,2	3	16,7±2,2	0	0
Всего	18	1	5,5±5,5	9	50,0±12,1	8	44,4±	1	5,5±5,5

В течение 2011 г. от новорожденных было выделено 20 штаммов *K. pneumoniae*, в смывах с объектов больничной среды - 6 штаммов. Ретроспективная оценка ситуации позволила установить, что у всех 20 детей, выделивших *K. pneumoniae*, имелись признаки ГСИ: у 9 чел. отмечались симптомы пневмонии, у 7 – ГСИ кожи, у 4 – конъюнктивита. *K. pneumoniae* была обнаружена в смывах с локтевого дозатора, пеленального стола, кувеза, емкости для дезинфицирующих растворов, а также с рук медицинской сестры. В результате генетического типирования 9 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от больных и из внешней среды в разные периоды времени второй вспышки, было установлено, что все микроорганизмы имели идентичные электрофоретические профили и являлись единым клоном.

Таблица 3.16 - Антибиотикочувствительность штаммов *K. pneumoniae*

Антибиотики	Кол-во штаммов (n = 22)			Зона задержки роста клебсиеллы, мм
	резистентных	с промежуточной устойчивостью	чувствительных	
Ампициллин	26	0	0	6 - 10
Амоксициллин/ клавуланат	26	0	0	6 - 10
Цефотаксим	26	0	0	6 - 8
Цефепим	26	0	0	6 - 10
Ципрофлоксацин	0	26	0	6 - 9
Цефоперазон/ сульбактам	0	26	0	18- 20
Амикацин	0	26	0	15 - 16
Имипенем	0	0	26	22 – 26

Чувствительность к ДС внутрибольничных штаммов *K. pneumoniae*, несмотря на сходство антибиотикофенотипа, была неодинаковой. Штаммы *K. pneumoniae* оказались устойчивыми (на клеенке) к ЗД-септу и Фрисепт-гамма - в $20,0 \pm 17,9$ и $4,5 \pm 4,5$ % случаев и не полностью чувствительными к ЗД-септу, Амиксидину, Экобриз-окси и Фрисепт-гамма в $20,0 \pm 17,9$; $9,1 \pm 6,1$; $4,5 \pm 4,4$ и $13,6 \pm 7,3$ % (табл. 3.17). В целом количество устойчивых и не полностью чувствительных штаммов *K. pneumoniae* составило $40,9 \pm 10,6$ %, что достоверно выше, чем средний показатель устойчивости и неполной чувствительности к ДС всех изученных штаммов возбудителей ГСИ - $21,7 \pm 1,4$ % ($\chi^2 = 3,8, p = 0,05$).

Таблица 3.17 - Оценка чувствительности *K. pneumoniae* к дезинфектантам в показателях на 100 исследованных штаммов

Дезинфектант	Кол-во изученных штаммов	Кол-во устойчивых штаммов		Кол-во штаммов с неполной чувствительностью		В том числе			
		абс	на 100±m	абс	на 100±m	с неполным бактерицидным действием ДС		с суббактерицидным действием ДС	
						абс	на 100±m	абс	на 100±m
Амиксидин (ЧАС в комбинации с амином и гуанидином)	22	0	0	2	9,1±6,1	1	4,5±4,4	1	4,5±4,4
Фрисепт-гамма (ЧАС в комбинации с амином и гуанидином)	22	1	4,5±4,5	3	13,6±7,3	2	9,1±6,1	1	4,5±4,4
Экобриз-окси (кислородсодержащий)	22	0	0	1	4,5±4,4	0	0	1	4,5±4,4
ЗД-септ (ЧАС)	5	1	20,0±17,9	1	20,0±17,9	0	0	1	20,0±17,9

Сходство антибиотикофенотипа штаммов *S. haemolyticus* и антибиотикофенотипа штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от новорожденных, из больничной среды и с рук персонала акушерского стационара на фоне эпидемических ситуаций по ГСИ указывает на то, что циркулирующие штаммы (клоны) возбудителей были госпитальными. При этом устойчивость к ДС госпитальных штаммов микроорганизмов оказалась более высокой, чем штаммов возбудителей, выделенных в МО при отсутствии вспышечной заболеваемости. Однако среди госпитальных клонов было много представителей, чувствительных к ДС.

Таким образом, устойчивость возбудителей ГСИ к дезинфектантам коррелирует с уровнем внутрибольничной заболеваемости и широтой распространения госпитального клона микроорганизмов и чаще выявляется у тех микроорганизмов, которые оказываются доминирующими в развитии эпидемического процесса ГСИ в конкретной стационаре. Из числа изученных возбудителей внутрибольничных ГСИ в конкретных МО наиболее устойчивыми к дезинфектантам оказались *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, доминирующие и вызывающие высокую заболеваемость ГСИ в реанимационных отделениях, и у *S. haemolyticus*, определяющих этиологическую структуру и заболеваемость ГСИ в акушерских стационарах.

ГЛАВА 4. УСТОЙЧИВОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ К ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИМ СРЕДСТВАМ И АНТИБИОТИКАМ. ФОРМИРОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ENTEOVAETER SLOASAE К ЧЕТВЕРТИЧНО-АММОНИЕВЫМ СОЕДИНЕНИЯМ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ БАКТЕРИЦИДНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ

4.1. Соотношение устойчивости возбудителей гнойно-септических инфекций к дезинфицирующим средствам и антибиотикам

Изучение чувствительности к ДС и антибиотикам 209 штаммов возбудителей внутрибольничных ГСИ (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. haemolyticus*) показало (табл. 4.1), что в целом достоверно чаще встречались штаммы, чувствительные к антибиотикам и одновременно чувствительные к ДС. Доля таких возбудителей составила $70,8 \pm 3,2$ %. Количество штаммов, полирезистентных к антибиотикам и одновременно чувствительных к ДС, оказалась равной $15,3 \pm 2,5$ %. Доля штаммов, чувствительных к большинству антибиотиков, но с устойчивых и не полностью чувствительных к ДС, составила $4,3 \pm 1,4$ %. Наконец, доля антибиотикорезистентных и одновременно устойчивых и не полностью чувствительных культур равнялась $9,6 \pm 1,9$ %. Для *K. pneumoniae* эти показатели составили соответственно $62,1 \pm 5,9$ - $21,2 \pm 5,0$ - $3,0 \pm 2,1$ - $13,6 \pm 4,2$; для *S. haemolyticus* - $72,2 \pm 6,1$ - $9,3 \pm 3,9$ - $7,4 \pm 3,5$ - $15,4 \pm 4,9$, для *P. aeruginosa* - $76,4 \pm 4,7$ - $14,6 \pm 3,7$ - $3,4 \pm 1,8$ - $6,4 \pm 2,5$.

Таблица 4.1 - Количество штаммов возбудителей ГСИ с разными вариантами соотношения устойчивости к антибиотикам и ДС

Вид микроорганизмов	Характеристика штаммов по устойчивости к антибиотикам и дезинфектантам	Кол-во штаммов	
		абс.	%±m
<i>K. pneumoniae</i>	Штаммы, резистентные к антибиотикам и одновременно	9	13,6±4,2

	устойчивые и не полностью чувствительные к ДС		
	Штаммы, резистентные к антибиотикам и одновременно полностью чувствительные к ДС	14	21,2±5,0
	Штаммы, чувствительные к антибиотикам и одновременно устойчивые и не полностью чувствительные к ДС	2	3,0±2,1
	Штаммы, чувствительные к антибиотикам и одновременно чувствительные к ДС	41	62,1±5,9
	Всего	66	100
<i>S. haemolyticus</i>	Штаммы, резистентные к антибиотикам и одновременно устойчивые и не полностью чувствительные к ДС	6	15,4±4,9
	Штаммы, резистентные к антибиотикам и одновременно полностью чувствительные к ДС	5	9,3±3,9
	Штаммы, чувствительные к антибиотикам и одновременно устойчивые и не полностью чувствительные к ДС	4	7,4±3,5
	Штаммы, чувствительные к антибиотикам и одновременно чувствительные к ДС	39	72,2±6,1
	Всего	54	100
<i>P. aeruginosa</i>	Штаммы, резистентные к антибиотикам и одновременно устойчивые и не полностью чувствительные к ДС (с перекрестной устойчивостью)	5	6,4±2,5
	Штаммы, резистентные к антибиотикам и одновременно полностью чувствительные к ДС	3	14,6±3,7
	Штаммы, чувствительные к антибиотикам и одновременно устойчивые и не полностью чувствительные к ДС	3	3,4±1,8
	Штаммы, чувствительные к антибиотикам и одновременно чувствительные к ДС	68	76,4±4,7
	Всего	89	100
Итого	Штаммы, резистентные к антибиотикам и одновременно устойчивые и не полностью чувствительные к ДС	20	9,6±1,9
	Штаммы, резистентные к антибиотикам и одновременно полностью чувствительные к ДС	32	15,3±2,5
	Штаммы, чувствительные к антибиотикам и одновременно устойчивые и не полностью чувствительные к ДС	9	4,3±1,4
	Штаммы, чувствительные к антибиотикам и одновременно чувствительные к ДС	148	70,8±3,2

	чувствительные к ДС		
	Всего	209	100

В целом среди микроорганизмов, чувствительных к ДС, доля антибиотикорезистентных штаммов составила $18,7 \pm 2,9$ %, а среди устойчивых и не полностью чувствительных к ДС – $66,7 \pm 9,1$ %, т. е. в 3,6 раза больше (табл. 4.2). В структуре чувствительных к антибиотикам микроорганизмов количество устойчивых и не полностью чувствительных к ДС штаммов оказалось равным только $7,0 \pm 2,0$ %, а среди устойчивых к АБ микроорганизмов - $31,4 \pm 6,5$ % (табл. 4.3) (в обоих случаях $\chi^2 = 26,4$; $p = 0,0005$).

Таблица 4.2 - Количество резистентных и чувствительных к антибиотикам штаммов микроорганизмов среди чувствительных и устойчивых к ДС

Вид микроорганизмов	Параметры чувствительности штаммов к ДС	Кол-во штаммов	Из них			
			антибиотико-резистентных		антибиотико-чувствительных	
			абс.	%	абс.	%
K. pneumonia	Чувствительные	57	16	$28,1 \pm 5,9$	41	$71,9 \pm 5,9$
	Устойчивые и не полностью чувствительные	9	7	$77,8 \pm 14,6$	2	$22,2 \pm 14,6$
S. haemolyticus	Чувствительные	44	5	$11,4 \pm 4,7$	39	$88,6 \pm 4,7$
	Устойчивые и не полностью чувствительные	10	6	$60,0 \pm 15,5$	4	$40,0 \pm 15,5$
P. aeruginosa	Чувствительные	81	13	$17,1 \pm 4,2$	68	$84,0 \pm 4,2$
	Устойчивые и не полностью чувствительные	8	5	$62,5 \pm 18,3$	3	$37,5 \pm 18,3$

Всего	Чувствительные	182	34	18,7±2,9	148	81,3±2,9
	Устойчивые и не полностью чувствительные	27	18	66,7±9,1	9	33,3±9,1

Оценка отдельных видов микроорганизмов показала (табл. 4.2), что среди чувствительных к ДС *K. pneumoniae* доля антибиотикорезистентных штаммов составила 28,1 %, а среди устойчивых и не полностью чувствительных к ДС – 77,8 %. Из числа чувствительных к антибиотикам штаммов *K. pneumoniae* количество устойчивых и не полностью чувствительных к ДС оказалось равным 4,7 %, а среди устойчивых к антибиотикам – 30,4 % (в обоих случаях $\chi^2 = 6,4$; $p = 0,01$).

Таблица 4.3 - Количество устойчивых и чувствительных к ДС штаммов микроорганизмов среди резистентных и чувствительных к антибиотикам

Вид микроорганизмов	Параметры антибиотико-чувствительности штаммов	Кол-во штаммов	Кол-во штаммов, устойчивых и не полностью чувствительных к ДС		Кол-во штаммов, чувствительных к ДС	
			абс.	%	абс.	%
<i>K. pneumoniae</i>	Чувствительные	43	2	4,7±3,3	41	95,3±3,3
	Резистентные	23	7	30,4±9,8	16	69,6±9,8
<i>S. haemolyticus</i>	Чувствительные	43	4	9,3±4,3	39	90,7±4,3
	Резистентные	11	6	54,5±15,7	5	45,5±15,7
<i>P. aeruginosa</i>	Чувствительные	71	3	4,2±2,3	68	95,8 ±32,3
	Резистентные	18	5	27,8±10,9	13	72,2 ±31,9
Всего	Чувствительные	158	11	7,0±2,0	147	93,0±32,0
	Резистентные	51	16	31,4±6,5	35	68,6±36,5

Среди чувствительных к ДС *S. haemolyticus* доля антибиотикорезистентных штаммов составила 11,4 %, а среди устойчивых и не полностью чувствительных к ДС – 60,0 %. В структуре антибиотикочувствительных *S. haemolyticus* устойчивых и не полностью чувствительных к ДС было 9,3 %, а среди устойчивых к антибиотикам микроорганизмов - 54,5 % (в обоих случаях $\chi^2 = 9,0$; $p = 0,003$).

В структуре чувствительных к ДС *P. aeruginosa* доля антибиотикорезистентных штаммов составила 16,0 %, а в структуре устойчивых и не полностью чувствительных к ДС – 62,5 %. Среди чувствительных к антибиотикам *P. aeruginosa* доля устойчивых и не полностью чувствительных к ДС была 4,2 %, а среди устойчивых к антибиотикам - 29,4 % (в обоих случаях $\chi^2 = 7,0$; $p = 0,008$).

Как было отмечено, антибиотикорезистентность и устойчивость к ДС одни авторы рассматривают как две независимые характеристики штамма микроорганизма, другие указывает, что у возбудителей ГСИ могут быть общие механизмы формирования устойчивости к ДС и антибиотикам.

Представленные в настоящей подглаве данные свидетельствуют, что среди устойчивых к ДС возбудителей ГСИ доля антибиотикорезистентных штаммов выше, чем среди чувствительных к ДС микроорганизмов, а среди антибиотикорезистентных бактерий количество устойчивых к ДС штаммов выше, чем среди антибиотикочувствительных. Следовательно, устойчивость возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфектантам и антибиотикам может формироваться как независимо друг от друга, так и сочетанно, обеспечивая комбинированную резистентность.

4.2. Экспериментальная оценка возможности формирования устойчивости *Enterobacter cloacae* к дезинфицирующим средствам под воздействием бактерицидных концентраций четвертично-аммониевых соединений в эксперименте

В эксперименте был использован штамм *E. cloacae* с неполной устойчивостью к четырем ДС, выявленной на дереве и пластике (табл. 4.4).

Таблица 4.4 - Чувствительность исходного штамма *E. cloacae* к дезинфектантам

ДС	Кол-во колоний бактерий на тест-объектах	
	дерево	пластик
1	2	3
Миродез универ	$2,7 \pm 0,8$	$80,7 \pm 13,2$
Амиксан	$19,0 \pm 2,3$	$10,0 \pm 1,9$
Фрисепт гамма	$7,3 \pm 2,2$	$149,7 \pm 16,3$
Бетадез	$39,3 \pm 5,9$	-

Оценка влияния на *E. cloacae* препарата Миродез универ показала (табл. 4.4), что на тест-объекте из дерева уже после 2-го воздействия по сравнению с фоном отмечено достоверное увеличение количества выросших колоний - с $2,7 \pm 0,8$ до $24,7 \pm 5,8$ КОЕ ($p < 0,05$). После 3-го и 4-го воздействий количество бактерий ($6,7 \pm 1,6$ и $10,0 \pm 3,2$) также статистически значимо превышало фоновый показатель, но бактерицидное действие оставалось неполным. После 5 - го воздействия ДС на питательной среде выросло > 300 КОЕ, т. е. *E. cloacae* приобрел устойчивость. Контрольные исследования через сутки, 2 недели и месяц выявили > 300 КОЕ, что подтвердило

результат. На пластике уже после 2-го воздействия возбудитель приобрел устойчивость - количество колоний составило > 300 . При контрольных исследованиях также обнаружено > 300 КОЕ.

Таким образом, *E. cloacae*, обладающий неполной чувствительностью к рабочему раствору препарата Миродез универ, приобрел устойчивость к дезинфектанту на тест-объекте из дерева после 5-го воздействия, на тест-объекте из пластика – после 2-го воздействия.

Изучение действия на *E. cloacae* препарата Амиксан выявило (табл. 4.5), что на тест-объекте из дерева уже после 2-го воздействия по сравнению с фоном отмечено достоверное увеличение количества выросших колоний бактерий - с $19,0 \pm 2,3$ до $45,3 \pm 8,3$ КОЕ ($p < 0,05$). После 3-го – 9-го воздействий количество бактерий ($39,7 \pm 2,6 - 110,0 \pm 14,2$) продолжало статистически значимо превышать количество колоний фона при неполном бактерицидном действии. Сходные результаты были получены и на пластике. После 2-го воздействия произошло увеличение количества колоний с $10,0 \pm 1,9$ (фон) до $56,3 \pm 6,1$ ($p < 0,05$). После 3 - 9-го воздействий количество бактерий ($42,3 \pm 6,2 - 91,7 \pm 18,3$) сохранялось повышенным, но бактерицидное действие препарата оставалось неполным. После 10-го воздействия ДС на дереве и пластике выросло соответственно > 300 КОЕ. Контрольные исследования выявили > 300 КОЕ. Таким образом, *E. cloacae* с неполной чувствительностью к препарату Амиксан приобрел устойчивость к дезинфектанту на тест-объектах из дерева и пластика после 10-го воздействия.

Таблица 4.5 - Результаты многократных воздействий на *E. cloacae* рабочих растворов дезинфицирующих препаратов Миродез универ и Амиксан

Сроки исследования	Кол-во КОЕ микроорганизма, выявленных на
--------------------	--

обработанных тест-объектов	обработанных дезинфектантом тест-объектах, М±m			
	Миродез универ		Амиксан	
	дерево	пластик	дерево	пластик
До обработки (фон)	2,7±0,8	80,7±13,2	19,0±2,3	10,0±1,9
После 1-го воздействия	3,0±1,2	75,7±4,6	24,0±2,6	9,0±3,3
После 2-го воздействия	24,7±5,8	> 300	45,3±8,3	56,3± 6,1
После 3-го воздействия	10,0±3,2	-	47,0±2,6	45,3±2,9
После 4-го воздействия	6,7±1,6	-	52,3±10, 7	51,3±5,8
После 5-го воздействия	> 300	-	39,7±2,6	42,3±6,2
После 6-го воздействия	-	-	43,3±11, 5	50,0±-9,4
После 7-го воздействия	-	-	96,7±17, 9	63,3±17,9
После 8-го воздействия	-	-	110,0±1 4,2	91,7±18,3
После 9-го воздействия	-	-	81,3± 10,3	86,0±12,7
После 10-го воздействия	-	-	> 300	> 300

Оценка действия на *E. cloacae* препарата Фрисепт гамма позволила установить (табл. 4.6), что на дереве количество колоний по сравнению с фоном возросло после 4-го воздействия с $7,3 \pm 2,2$ до $180,0 \pm 14,2$ ($p < 0,05$) и в дальнейшем после 5-го – 9-го воздействий держалось примерно на таком же уровне ($96,0 \pm 12,2$ - $172,0 \pm 6,5$). После 10-го воздействия и контрольных исследований количество микроорганизмов составило > 300 КОЕ. На пластике по сравнению с фоном ($149,7 \pm 16,3$) после 2-го – 8-го воздействий отмечено статистически значимое снижение количества

микроорганизмов до $10,0 \pm 4,8 - 77,3 \pm 12,9$. Однако после 9-го воздействия количество КОЕ возросло до $135,0 \pm 10,7$, т. е. до исходного уровня. После 10-го воздействия и контрольных исследований количество колоний оказалось > 300 . Таким образом, *E. cloacae* с неполной чувствительностью к препарату Фрисепт гамма оказался устойчивым к дезинфектанту на тест-объектах из дерева и пластика после 10-го воздействия.

Оценка влияния на *E. cloacae* препарата Бетадез показала (табл. 4.6), что на дереве в течение девяти воздействий количество бактерий колебалось от $1,0 \pm 1,1 - 8,0 \pm 2,6$ до $23,3 \pm 5,4 - 58,3 \pm 12,5$, оказываясь то ниже, то выше фонового показателя ($39,3 \pm 5,9$). После 10-го и 11-го воздействий количество микроорганизмов возросло до $216,7 \pm 28,6$ и $258,3 \pm 11,4$ соответственно. После 12-го и контрольных исследований количество колоний составило > 300 . Таким образом, *E. cloacae* с неполной чувствительностью к препарату Бетадез приобрел устойчивость к дезинфектанту на тест-объекте из дерева после 12-го воздействия.

Таблица 4.6 - Результаты многократных воздействий на *E. cloacae* рабочих растворов дезинфицирующих средств Фрисепт гамма и Бетадез

Сроки исследования обработанных тест-объектов	Кол-во КОЕ микроорганизма, выявленных на обработанных дезинфектантом тест-объектах, $M \pm m$		
	Фрисепт гамма		Бетадез
	дерево	пластик	дерево
До обработки (фон)	$7,3 \pm 2,2$	$149,7 \pm 16,3$	$39,3 \pm 5,9$
После 1-го воздействия	$10,0 \pm 4,8$	$178,0 \pm 11,3$	$23,3 \pm 5,4$
После 2-го воздействия	$10,7 \pm 6,2$	$52,0 \pm 6,5$	$1,0 \pm 1,1$

После 3-го воздействия	4,7±1,9	38,3±2,5	10,3±7,8
После 4-го воздействия	180,0±14,2	10,0±4,8	26,7±5,8
После 5-го воздействия	170,0±32,7	25,0±3,6	3,7±3,9
После 6-го воздействия	111,7±12,5	35,0±8,4	23,7±5,6
После 7-го воздействия	96,0±12,2	77,3±12,9	58,3±12,5
После 8-го воздействия	151,3±5,7	73,3±8,3	8,0±2,6
После 9-го воздействия	172,0±6,5	135,0±10,7	8,0±2,6
после 10-го воздействия	> 300	> 300	216,7±28,6
после 11-го воздействия	-	-	258,3±11,4
после 12-го воздействия	-	-	> 300

Полученные данные свидетельствуют, что устойчивость возбудителей ГСИ к дезинфектантам может происходить не только под воздействием низких концентраций препаратов, но и при использовании средств дезинфекции в бактерицидной концентрации. Установлено, что по отношению к различным дезинфектантам группы ЧАС в антибактериальных концентрациях, предусмотренных инструкциями, штамм *E. cloacae*, исходно обладающий неполной чувствительностью, приобретает устойчивость на тест-объектах из дерева и пластика после 2 - 12-го воздействий препаратов.

ГЛАВА 5. МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ЗАКУПОК СРЕДСТВ ДЕЗИНФЕКЦИИ ДЛЯ НУЖД МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ И ОЦЕНКА ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

5.1. Маркетинговое исследование структуры закупок дезинфицирующих и антисептических средств для нужд медицинских организаций

Результаты оценки структуры ДС показали (табл. 5.1), что практическое здравоохранение изучаемой территории располагает препаратами всех основных химических групп: ЧАС, полигуанидины, амины, альдегид-, кислород-, спирт-, хлор-, фенолсодержащие. Общее количество торговых наименований ДС составляет 168. Объем ДС в целом за анализируемый период времени оказался равным 379034 кг (л).

Наибольшую долю в структуре ДС занимают комплексы на основе ЧАС – 40,2 % и хлорсодержащие препараты - 35,0 %. Комплексы ЧАС представлены четырьмя вариантами препаратов: на основе нескольких ЧАС (42,4 % от суммы всех ЧАС), ЧАС+гуанидин (10,0 %), ЧАС+амин (6,0 %), ЧАС+амин+гуанидин (41,6 %). Количество альдегидсодержащих ДС составляет 16,4 %, кислородсодержащих - 6,0 %. Минимальный удельный вес в структуре ДС занимают амины, спирты, гуанидины, фенолы – 2,4 % в сумме.

Таблица 5.1 - Структура закупаемых ДС по группам химических соединений за
2008-2012 гг.

Группа ДС по химическому составу	Объем ДС, кг/л	
	абс.	группа ДС по химическому составу

ЧАС и комплексы на основе ЧАС	152329	ЧАС и комплексы на основе ЧАС
Хлорсодержащие	132578	Хлорсодержащие
Альдегидсодержащие	62227	Альдегидсодержащие
Кислородсодержащие	23033	Кислородсодержащие
Амины	5414	Амины
Спирты	3317	Спирты
Гуанидины	89	Гуанидины
Фенолы	47	Фенолы
Всего	379034	Всего

В структуре АС наибольший удельный вес занимает группа препаратов на основе спиртов - 94,0 % (табл. 5.2). Доля безспиртовых АС (на основе ЧАС, гуанидинов, аминов) составляет лишь 6,0 %. В структуре спиртсодержащих АС доля изопропанолсодержащих составляет 96,0 %, этанолсодержащих - лишь 4,0 %. В группе спиртсодержащих АС доля препаратов с содержанием спирта 60 % и более составляет 77,1 %, менее 60 % - 22,9 % (табл. 5.3).

Таблица 5.2 - Структура закупаемых АС по группам химических соединений за 2008-2012 гг.

Группы АС	Объем АС, кг (л)	
	абс.	%
Спиртсодержащие (содержащие этанол, изопропанол)	80433	94,0
Безспиртовые (содержащие ЧАС, амины,	5164	6,0

гуанидины)		
Итого	85597	100

Таблица 5.3 - Структура спиртсодержащих АС по виду и концентрации АДВ

Группа АС по виду АДВ	Концентрация АДВ, %	Объем АС, кг (л)	
		абс.	%
Этанолсодержащие АС	Более 70	3203	100
	Менее 70	0	0
	Всего	3203	100
Изопропанолсодержащие АС	Более 60	58830	76,2
	Менее 60	18400	23,8
	Всего	77230	100
Итого	Более 60	62033	77,1
	Менее 60	18400	22,9
	Всего	80 433	100

В целом в пределах разных групп лидирующими ДС оказались:

- ЧАС - Ника Полицид, 3Д септ, Клиндезин экстра;
- ЧАС+гуанидин - Барьер+, Миродез базик, Энзимодез;
- ЧАС+амины - Аминоцид, Дезомикс, Экобриз концентрат;
- ЧАС+амины+гуанидины - Амиксан, Амиксидин, Триасепт люкс;
- альдегидсодержащие: Клиндезин специаль, Эригид форте, Клиндезин 3000;
- кислородсодержащие: Бебидез ультра, Экобриз окси, Клиндезин окси;
- хлорсодержащие: Сульфохлорантин, Ньюжавель, Жавель абсолют.

Среди АС ведущее положение заняли спиртсодержащие Клинекс, Септоцид Р и Альфасептин.

Всего за изучаемый период МО региона закупали ДС и АС у 45 производителей. Большинство ДС и АС были произведены отечественными предприятиями - 87,8 %, препараты импортного производства составили лишь 12,2 % (табл. 5.4).

Таблица 5.4 - Объемы ДС и АС, поставляемые отечественными и зарубежными производителями за 2008-2012 гг.

Производители	Количество производителей	Объем ДС и АС, кг (л)	
		абс.	%
Отечественные	29	407946	87,8
Зарубежные	16	56685	12,2
Итого	45	464631	100

Коммерческие препараты, выпускаемые в России, были представлены всеми основными химическими группами ДС и АС (всего 8 групп, а с учетом композиционных средств на основе ЧАС - 11). Чаще всего встречается продукция предприятий «Оргсинтез ОКА» (21,8 % всего объема отечественной продукции), «Лизоформ» (13,2 %), «Спецсинтез» (8,8 %), «Медлекс» (8,5 %) «Полисепт&МД» (7,1 %), «Интерсен» (6,5 %), «Росхим»(5,5 %), «Аквилон»(4,9 %), «Геникс»(4,6 %), «Континент» (4,4 %), «Алдез» (3,5 %). Доля препаратов остальных 18 отечественных производителей минимальна и составляет в сумме лишь 11,2 %.

Импортная продукция была представлена производителями Белоруссии («Беласептика», «Фармасепт») – 50 %, Финляндии («Фармос») – 21 %, Франции («Аниос», «Ижбен э Натюр», «Жазол») - 14 %, Германии («Боде Хеми», «Шульке&Маер», «Эколаб», «Б. Браун», «Др. Шумахер», «Антисептика») -12 %, Великобритания («Дж. и Джонсон») - 1, 5%, Ирландии («Медентек») -0,9 %, Польши («Кловин») – 0,4 %, Японии («Сарая») - 0,2 %.

По ассортименту ДС и АС наиболее разнообразна продукция «Полисепт&МД» - 22 наименования шести химических групп препаратов (композиции на основе ЧАС+гуанидины и ЧАС+амины+гуанидины, хлор-, альдегид-, спирт-, кислородсодержащие) – 13,0 % всех ДС. Второе место по насыщенности ассортимента ДС и АС имела фирма «Лизоформ» - 13 наименований четырех химических группы ДС (ЧАС, спирт-, кислород-, альдегидсодержащие) - 7,7 % всех ДС. Третье место по объему и ассортименту имела продукция фирмы «Спецсинтез» - 8 наименований ДС шести химических группы (ЧАС, композиции на основе ЧАС+гуанидин и ЧАС+амин+гуанидин, спирт-, альдегид-, кислородсодержащие) - 4,8 % всех ДС.

Оценка многолетней динамики закупа ДС за 2008–2012 гг. показала (табл. 5.5), что объемы приобретения препаратов в последние годы сохраняются. В 2008-2010 гг. среднегодовой объем закупаемых ДС составлял 77114 кг (л), в 2011-2012 гг. - 73821 кг (л).

Изучение закупа ДС по отдельным группам химических соединений выявило, что ежегодно приобретаются ДС на основе ЧАС, хлор-, спирт-, альдегид- и кислородсодержащих соединений. В то же время ДС на основе аминов, гуанидинов, фенолов, а также АС на безспиртовой основе приобретаются не ежегодно. Количество закупаемых альдегид- и кислородсодержащих препаратов в течение всего пятилетнего периода времени относительно невелико и стабильно. Объем закупаемых хлорсодержащих препаратов снижается. Если среднегодовое количество хлорсодержащих ДС в 2008-2010 гг. составило 34343 ± 7400 кг (л), то в 2011-2012 гг. этот показатель снизился до 14774 ± 387 ($p < 0,05$). В то же время в последние годы наблюдается увеличение закупа ДС на основе ЧАС. Среднегодовой объем ЧАС в первом периоде составил 24873 ± 2128 кг (л), во втором - 38840 ± 5045 ($p < 0,05$).

Таблица 5.5 - Многолетняя динамика количества закупаемых ДС разных групп химических групп

Группа ДС	Объемы ДС, кг (л)					
	2008	2009	2010	2011	2012	всего
ЧАС и комплексы на основе ЧАС	29616	24203	20830	31776	45904	152329
Хлорсодержащие	27565	67020	8445	15317	14231	132578
Альдегидсодержащие	9502	16803	10122	9561	16239	62227
Кислородсодержащие	123	5213	6020	3699	7978	23033
Амины	0	5133	0	48	233	5414
Спирты	92	253	403	567	2002	3317
Гуанидины	0	0	0	79	10	89
Фенолы	30	17	0	0	0	47
Итого	66928	118642	45820	61047	86597	379034

Анализ многолетней динамики закупа АС показал (табл. 5.6), что среднегодовой объем закупок АС в 2008 - 2010 гг. составил 15456 кг (л), в 2011 - 2012 гг. – 19614. При этом в структуре закупа спиртсодержащих АС наблюдается тенденция к снижению приобретения АС с содержанием спирта выше 60 %. Среднегодовой объем закупа АС с концентрацией спирта 60 % и более уменьшился с 14202 ± 3777 кг (л) в 2008 - 2010 гг. до 9712 ± 810 кг (л) в 2011 - 2012 гг. ($p < 0,05$). Если в 2008 - 2010 гг. доля АС с содержанием спирта выше 60 % от общего объема спиртсодержащих препаратов составляла 96,9 %, то в 2011 - 2012 гг. этот показатель снизился до 52,2 %. Соответственно оказалось, что почти половина закупаемых спиртсодержащих АС в последние годы составляют препараты с низким (менее 60 %) содержанием спирта.

Таблица 5.6 - Многолетняя динамика закупаемых АС по группам химических соединений за 2008-2012 гг.

Группы АС	Объем АС, кг/л					
	2008	2009	2010	2011	2012	всего
Спиртсодержащие, в т. ч. изопропанол более 60 %, этанол более 70 %	15221	18560	10190	11806	24655	80432
Безспиртовые (содержащие ЧАС, амины, гуанидины)	0	0	2396	1571	1197	5164
Итого	15221	18560	12586	13377	25852	85596

Таким образом, по данным маркетингового исследования, госпитальный сегмент рынка ДС и АС г. Перми характеризуется широким ассортиментом препаратов. Среди ДС лидируют соединения на основе ЧАС, среди АС – соединения на основе изопропанолов. Большинство закупаемых ДС и АС произведены отечественными предприятиями. В последние годы отмечено увеличение закупок препаратов на основе ЧАС и, напротив, снижение закупок, в частности, хлорсодержащих препаратов. Это следует рассматривать как неблагоприятную тенденцию, поскольку известно, что ЧАС недостаточно эффективны в отношении вирусов и спор [32]. Кроме того, как отмечено выше именно по отношению к препаратам на основе ЧАС чаще, чем к другим группам ДС, формируется устойчивость внутрибольничных штаммов возбудителей ГСИ. Объем закупа АС в последние годы увеличивается. Вместе с тем наблюдается неблагоприятная тенденция в виде увеличения в структуре приобретаемых спиртосодержащих АС доли препаратов с содержанием

спирта менее 60 %, антимикробная активность которых, как известно [92], невысока.

5.2 Оценка антибактериальной эффективности дезинфицирующих и антисептических средств, поступающих в медицинские организации

Проведено обобщение результатов бактерицидной активности 30 ДС по отношению к эталонным штаммам. Кроме того, изучена бактерицидная эффективность к эталонным штаммам 31 АС, поступивших в МО г. Перми в 2010-2013 гг.

Из 30 испытанных ДС в отношении эталонных бактерий не эффективными оказались 3 препарата (10,0 %): ЧАС-содержащий препарат М, кислородсодержащие препараты Г и Х (табл. 5.7). Так, после обработки тест-объектов ЧАС-содержащим препаратом М на клеенке обнаружено > 300 КОЕ *E. coli*. Кроме того, *E. coli* была выявлена на дереве в количестве $154,6 \pm 34,4$ КОЕ. После обработки тест-объектов кислородсодержащим препаратом Г *E. coli* была обнаружена на дереве в количестве > 300 КОЕ, на клеенке - $201,7 \pm 30,4$, на пластике - $200,0 \pm 7,1$. Наиболее низким качеством обладал кислородсодержащий препарат Х - на всех тест-объектах выросло > 300 КОЕ *S. aureus*.

Помимо не эффективных были выявлены 9 ДС (30,0 %), обладающих неполной бактерицидной активностью. Такими оказались препараты, содержащие ЧАС и гуанидин; ЧАС, амин и гуанидин; ЧАС и альдегид. В одном случае (препарат С, содержащий ЧАС, амин и гуанидин) выявлено суббактерицидное действие - на пластике, дереве и клеенке выявлено $166,7 \pm 21$, $228,3 \pm 23,8$ и $238,3 \pm 172,9$ *E. coli* соответственно. В остальных случаях отмечено неполное бактерицидное действие препаратов - количество *E. coli* на пластике, дереве и клеенке колебалось от $4,0 \pm 1,1$ до $41,6 \pm 15,1$, а количество *S. aureus* - от $1,0 \pm 0,4$ до $28,7 \pm 4,8$.

Таблица 5.7 - Примеры недостаточного антибактериального действия дезинфектантов

ДС, концентрация, экспозиция	Тест-культуры	Кол-во выросших колоний на тест-объектах (по результатам трех исследований на каждом)				
		пластик	дерево	клеенка	металл	стекло
ЧАС и гуанидин содержащий препарат Н, 0,5%-5 мин.	<i>E. coli</i> 1257	24,0±4,7	20,7±8,5	32,0±9,4	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	8,0±4,3	17,0±2,2	28,7±4,8	нет роста	нет роста
ЧАС и гуанидин содержащий препарат П, 0,1% - 60 мин.	<i>E. coli</i> 1257	нет роста	18,3±6,2	4,7±2,3	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
ЧАС, амин и гуанидин содержащий препарат С, 0,01% - 45 мин.	<i>E. coli</i> 1257	166,7±21,7	228,3±23,8	238,3±172,9	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
ЧАС, амин и гуанидин содержащий препарат Э, 0,01% - 60 мин.	<i>E. coli</i> 1257	5,6±1,6	33,6 ±2,8	4,0±1,1	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
Кислородсодержащий препарат Г, 0,25%, - 60 мин.	<i>E. coli</i> 1257	200,0±7,1	>300	201,7±30,4	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
ЧАС и гуанидин содержащий препарат А, 0,2 % - 60 мин.	<i>E. coli</i> 1257	32,7±4,9	41,6±9,0	нет роста	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
ЧАС и альдегид содержащий препарат Л, 0,25 % - 30 мин.	<i>E. coli</i> 1257	32,7±3,2	15,0±3,0	нет роста	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
ЧАС, амин и гуанидин содержащий препарат С, 0,05 % - 30 мин.	<i>E. coli</i> 1257	нет роста	41,6±15,1	нет роста	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
ЧАС и гуанидин	<i>E. coli</i> 1257	5,7±2,3	8,7±6,5	38,3±25,4	нет роста	нет роста

содержащий препарат Э, 0,01% - 45 мин.	<i>S. aureus</i> 906	8,7±3,5	7,7±2,9	14,0±3,2	нет роста	нет роста
ЧАС и гуанидин содержащий препарат М, 0,05% - 60 мин.	<i>E. coli</i> 1257	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	1,0±0,4	6,0±4,6	нет роста	нет роста	нет роста
Кислородсодержащий препарат Х, 0,25% - 60 мин.	<i>E. coli</i> 1257	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	> 300	>300	>300	> 300	> 300
ЧАС содержащий препарат М, 0,5%, - 15 мин.	<i>E. coli</i> 1257	нет роста	154,6±34,4	> 300	нет роста	нет роста
	<i>S. aureus</i> 906	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста	нет роста

Из 31 исследованного АС не соответствовал заявленной активности 1 препарат (3,2 %). Им оказался водный антисептик Б, содержащий ЧАС и амин, эффективность которого в отношении *E. coli* составила лишь 99,1 %.

Представленные материалы собственных исследований свидетельствуют, что из числа изученных дезинфицирующих и антисептических средств, поступивших в МО, 10 % препаратов соответственно не обладают заявленным антибактериальным эффектом, 30 % дезинфектантов характеризуются неполным бактерицидным действием. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности внедрения на региональном уровне входного контроля качества поступающих для нужд МО средств дезинфекции и антисептики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время следует считать доказанным возможность приобретения возбудителями ГСИ устойчивости к дезинфицирующим средствам (ДС). В то же время многие вопросы этой проблемы остаются недостаточно изученными. Представленные в научной литературе данные оценки резистентности разных видов возбудителей ГСИ к разным группам ДС, как правило, не учитывают эпидемиологическую ситуацию, на фоне которой были отобраны микроорганизмы. Различаются точки зрения авторов относительно механизмов формирования комбинированной (сочетанной) устойчивости к ДС и антибиотикам. Остается неясным вопрос о возможности формирования устойчивости возбудителей внутрибольничных ГСИ к ДС в концентрации, являющейся согласно инструкции к препарату бактерицидной. Маркетинговые исследования относительно госпитального сегмента региональных рынков ДС единичны. Отсутствуют работы, оценивающие бактерицидную эффективность ДС и антисептиков, поступающих в медицинские организации (МО), по отношению к эталонным штаммам микроорганизмов.

В связи с изложенным целью работы явилось изучение чувствительности возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфицирующим средствам при разных уровнях заболеваемости.

Оценка чувствительности 661 штаммов возбудителей ГСИ 17 видов к 27 дезинфектантам показала, что на тест-объектах количество штаммов, устойчивых к ДС, составило $4,2 \pm 0,8$ %, не полностью чувствительных – $22,2 \pm 1,6$ %, в растворе – $1,1 \pm 0,8$ и $2,8 \pm 1,2$ % соответственно. Неполная чувствительность чаще проявлялась в неполном бактерицидном действии ДС – в отношении $18,2 \pm 1,5$ % всех штаммов на тест-поверхностях и $2,8 \pm 0,4$ % – в растворе, реже – в суббактерицидном – в $4,1 \pm 0,8$ и 0 % соответственно. В целом показатель

устойчивости и неполной чувствительности изученных культур на тест-поверхностях и в растворе составил $21,7 \pm 1,4$ на 100 штаммов. Устойчивые и не полностью чувствительные штаммы были обнаружены на клеенке – в $2,0 \pm 0,5$ и $8,2 \pm 1,1$ % опытов, на пластике – в $0,6 \pm 0,3$ и $5,1 \pm 0,9$ % и на дереве $1,7 \pm 0,5$ и $8,9 \pm 1,1$ % случаев. На поверхности металла и стекла все исследованные штаммы микроорганизмов оказались чувствительными к ДС. Следовательно, при проведении лабораторных исследований по оценке устойчивости возбудителей ГСИ к дезинфектантам желательно исключить из тест-объектов стекло и металл. В целом полученные данные в значительной степени совпадают с результатами многолетних исследований, полученных сотрудниками кафедры эпидемиологии Нижегородской государственной медицинской академии [5].

Максимальные показатели устойчивости и неполной чувствительности микроорганизмов на поверхностях были обнаружены по отношению к ДС, содержащим ЧАС в чистом виде или в сочетании с другими активными веществами. В целом к препаратам, содержащим ЧАС, доля устойчивых и не полностью чувствительных штаммов на тест-поверхностях и в растворе оказалась равной $26,3 \pm 1,9$, тогда как к хлорсодержащим и кислородсодержащим ДС составила $16,2 \pm 3,7$ и $9,2 \pm 2,2$ % (в первом случае $\chi^2 = 21,6$, $p = 0,0005$, во втором $\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$). По-видимому, следует ограничить применение ДС на основе ЧАС и шире использовать те препараты ДС (хлорсодержащие, кислородсодержащие), к которым устойчивость вырабатывается реже.

Из числа изученных микроорганизмов устойчивость и одновременно неполная чувствительность к ДС на тест-поверхностях выявлена у *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. haemolyticus*. В целом доля устойчивых и не полностью чувствительных штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. haemolyticus* на поверхностях и в растворе составила соответственно 25,0 – 25,9 – 44,2 %, тогда как остальных возбудителей в среднем оказалась равной лишь 11,5 % (по отношению к

К. pneumoniae $\chi^2 = 12,5$, $p = 0,0001$; к P. aeruginosa - $\chi^2 = 20,7$, $p = 0,005$; к S. haemolyticus - $\chi^2 = 47,7$, $p = 0,0005$). Возможно, что повышенная резистентность указанных микроорганизмов к ДС связана с их биологическими особенностями. Но нельзя исключить и того, что на формирование резистентности возбудителей ГСИ к ДС оказывает влияние та эпидемиологическая ситуация в МО, на фоне которой были выделены микроорганизмы. В этой связи представляло интерес изучить чувствительность возбудителей ГСИ в МО разного профиля при разных уровнях внутрибольничной заболеваемости.

Результаты оценки устойчивости к ДС возбудителей ГСИ, выделенных в МО разного профиля, показали, что в целом доля устойчивых и не полностью чувствительных штаммов к ДС на поверхностях и в растворе составила в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) $54,8 \pm 3,4$ %, в акушерстве - $13,2 \pm 4,6$ %, в хирургии - $12,5 \pm 4,3$ %, в терапии - $1,3 \pm 0,9$ %. Коэффициент линейной корреляции между уровнем фактической заболеваемости ГСИ, выявленной по данным первичной медицинской документации, и количеством устойчивых и не полностью чувствительных возбудителей к ДС на тест-объектах и в растворе на 100 штаммов составил $0,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

Особенности формирования устойчивости возбудителей ГСИ к ДС были прослежены на примере двух вспышек ГСИ среди новорожденных, сопровождающихся широким распространением госпитального штамма микроорганизмов.

Во время первой эпидемической ситуации от новорожденных акушерского стационара с признаками ГСИ было выделено 8 штаммов S. haemolyticus. Кроме того, 10 штаммов было изолировано в смывах с объектов больничной среды. Во время второй вспышки от новорожденных было изолировано 20 штаммов K. pneumoniae, в смывах с объектов больничной среды - 6 штаммов.

Все штаммы *S. haemolyticus*, выделенные от новорожденных и из больничной среды во время первой вспышки ГСИ, оказались резистентными к оксацилину, ципрофлоксацину, гентамицину, эритромицину, чувствительны к линкомицину и ванкомицину. При этом различия в зоне задержки роста разных штаммов стафилококка в отношении большинства антибиотиков не превышали 4 мм. Исключение составил лишь линкомицин, по отношению к которому этот диапазон составил 7 мм. Все 26 штаммов *K. pneumoniae*, выделенные в период второй вспышки ГСИ, оказались резистентными к ампициллину, амоксиклаву, цефотаксиму, цефепиму и ципрофлоксацину, обладали промежуточной устойчивостью к цефоперазону/сульбактаму и амикацину и были чувствительны к имипенему. Различия в зоне задержки роста разных штаммов *K. pneumoniae* в отношении антибиотиков не превышали 4 мм.

В результате генетического типирования 9 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от больных и из внешней среды в разные периоды времени второй вспышки, было установлено, что все микроорганизмы имели идентичные электрофоретические профили и являлись единым клоном.

Оценка чувствительности микроорганизмов к используемым в стационаре дезинфектантам показала, что в целом количество устойчивых и не полностью чувствительных штаммов *S. haemolyticus* и *K. pneumoniae* составило соответственно $55,6 \pm 12,6$ и $40,9 \pm 10,6$ %, что оказалось достоверно выше, чем средний показатель устойчивости и неполной чувствительности к ДС всех изученных штаммов возбудителей ГСИ - $21,7 \pm 1,4$ % ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Сходство антибиотикофенотипа штаммов *S. haemolyticus*, антибиотикофенотипа и генотипа штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от новорожденных, из больничной среды и с рук персонала акушерского стационара на фоне эпидемических ситуаций по ГСИ безусловно указывает на то, что циркулирующие штаммы (клоны) возбудителей были госпитальными. При этом устойчивость к ДС госпитальных

штаммов микроорганизмов оказалась более высокой, чем штаммов возбудителей, выделенных в МО в целом.

Таким образом, устойчивость возбудителей ГСИ к дезинфектантам коррелирует с уровнем внутрибольничной заболеваемости и широтой распространения госпитального клона микроорганизмов и чаще выявляется у тех микроорганизмов, которые оказываются доминирующими в развитии эпидемического процесса ГСИ в конкретной стационаре. Вместе с тем полученные результаты указывают, что резистентность возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфицирующим средствам все же не является безусловным признаком госпитального штамма (клона). Эти данные следует учитывать при расследовании причин заболеваемости внутрибольничных ГСИ.

Изучение чувствительности к антибиотикам возбудителей внутрибольничных ГСИ (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. haemolyticus*), чувствительных и устойчивых к ДС, показало, что в целом достоверно чаще встречались штаммы, чувствительные к антибиотикам и одновременно чувствительные к ДС. Доля таких возбудителей составила $70,8 \pm 3,2$ %. Количество штаммов, полирезистентных к антибиотикам и одновременно чувствительных к ДС, оказалась равной $15,3 \pm 2,5$ %. Доля штаммов, чувствительных к большинству антибиотиков, но устойчивых и не полностью чувствительных к ДС, составила $4,3 \pm 1,4$ %. Наконец, доля антибиотикорезистентных и одновременно устойчивых и не полностью чувствительных культур равнялась $9,6 \pm 1,9$ %. Таким образом, среди устойчивых к ДС возбудителей ГСИ доля антибиотикорезистентных штаммов выше, чем среди чувствительных к ДС микроорганизмов, а среди антибиотикорезистентных бактерий количество устойчивых к ДС штаммов выше, чем среди антибиотикочувствительных. Следовательно, у возбудителей внутрибольничных ГСИ может формироваться комбинированная (сочетанная) устойчивость к ДС и антибиотикам.

Оценка возможности формирования устойчивости возбудителей ГСИ к ДС под воздействием бактерицидных концентраций ЧАС в эксперименте показала, что *E. cloacae*, обладающий неполной чувствительностью к рабочему раствору препарата Миродез универ, приобрел устойчивость к дезинфектанту на тест-объекте из дерева после 5-го воздействия, на тест-объекте из пластика – после 2-го воздействия. К препарату Амиксан устойчивость изучаемого штамма появилась на тест-объектах из дерева и пластика после 10-го воздействия, к Фрисепт гамма - на тест-объектах из дерева и пластика после 10-го воздействия, к Бетадез - на тест-объекте из дерева после 12-го воздействия. Таким образом, устойчивость возбудителей ГСИ к дезинфектантам может происходить не только под воздействием низких концентраций препаратов, но и при использовании средств дезинфекции в бактерицидной концентрации.

Маркетинговое исследование структуры закупок ДС и антисептиков (АС) для нужд МО региона позволило установить, что в последние годы отмечено увеличение закупок ДС на основе ЧАС и, напротив, снижение закупок, в частности, хлорсодержащих препаратов. Это следует рассматривать как неблагоприятную тенденцию, поскольку известно, что ЧАС недостаточно эффективны в отношении вирусов и спор. Кроме того, как показано выше, именно по отношению к препаратам на основе ЧАС чаще, чем к другим группам ДС, формируется устойчивость внутрибольничных штаммов возбудителей ГСИ. Объем закупок АС в последние годы увеличивается. Вместе с тем наблюдается неблагоприятная тенденция в виде увеличения в структуре приобретаемых спиртосодержащих АС доли препаратов с содержанием спирта менее 60 %, антимикробная активность которых, как известно, невысока.

Обобщение результатов бактерицидной активности 30 ДС по отношению к эталонным штаммам выявило 3 препарата (10 %), не обладающих необходимым бактерицидным эффектом. Ими оказались: ЧАС-содержащий препарат М и

кислородсодержащие препараты Г и Х. Так, после обработки тест-объектов ЧАС-содержащим препаратом М на клеенке обнаружено > 300 КОЕ *E. coli*. Кроме того, *E. coli* была выявлена на дереве в количестве $154,6 \pm 34,4$ КОЕ. После обработки тест-объектов кислородсодержащим препаратом Г *E. coli* была обнаружена на дереве в количестве > 300 КОЕ, на клеенке - $201,7 \pm 30,4$, на пластике - $200,0 \pm 7,1$. Наиболее низким качеством обладал кислородсодержащий препарат Х - на всех тест-объектах выросло > 300 КОЕ *S. aureus*.

Изучение бактерицидной эффективности к эталонным штаммам 31 АС, поступивших в МО г. Перми в 2010-2013 гг. выявило, что не соответствовал заявленной активности 1 препарат (3,2 %). Им оказался водный антисептик Б, содержащий ЧАС и амин, эффективность которого в отношении *E. coli* составила лишь 99,1 %.

ВЫВОДЫ

1. Показатели устойчивости и неполной чувствительности возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфицирующим средствам, обладающим бактерицидным эффектом в отношении эталонных штаммов бактерий, составили на тест-поверхностях и в растворе в целом $21,7 \pm 1,4$ на 100 штаммов или $5,3 \pm 0,4$ на 100 опытов. Устойчивые и не полностью чувствительные штаммы обнаружены на тест-поверхностях из клеенки, пластика и дерева. На поверхности металла и стекла все исследованные штаммы микроорганизмов оказались чувствительными.

2. Устойчивость возбудителей внутрибольничных ГСИ чаще формируется к препаратам, содержащим четвертично-аммониевые соединения. В целом к препаратам, содержащим ЧАС, доля устойчивых и не полностью чувствительных штаммов на тест-поверхностях и в растворе оказалась равной $26,3 \pm 1,9$, тогда как к другим группам ДС в среднем составила $12,1 \pm 1,9$ % ($\chi^2 = 21,3$, $p = 0,0005$).

3. Резистентность возбудителей ГСИ к дезинфектантам коррелирует с уровнем внутрибольничной заболеваемости и шириной распространения госпитального клона микроорганизмов. Из числа микроорганизмов, выделенных в медицинских организациях разного профиля, наиболее устойчивыми к дезинфектантам оказались *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, доминирующие и вызывающие высокую заболеваемость ГСИ в реанимационных отделениях, и у *S. haemolyticus*, определяющих этиологическую структуру и заболеваемость ГСИ в акушерских стационарах.

4. Экспериментально установлено, что штамм *E. cloacae*, обладающий неполной чувствительностью к дезинфектантам, содержащим четвертично-аммониевые соединения, после 2-12 воздействий препаратов в антибактериальных концентрациях, предусмотренных инструкциями, приобретает устойчивость.

5. Устойчивость возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфектантам и антибиотикам может формироваться как независимо друг от друга, так и сочетанно,

обеспечивая комбинированную резистентность. Среди устойчивых и не полностью чувствительных к дезинфектантам возбудителей ГСИ доля антибиотикорезистентных штаммов ($66,7 \pm 9,1 \%$) выше, чем среди чувствительных к дезинфектантам микроорганизмов ($18,7 \pm 2,9 \%$), а среди антибиотикорезистентных бактерий количество устойчивых к ДС штаммов ($31,4 \pm 6,5 \%$) выше, чем среди антибиотикочувствительных ($7,0 \pm 2,0 \%$) ($\chi^2 = 26,4$, $p = 0,0005$ в обоих случаях).

6. В структуре закупаемых медицинскими организациями Пермского края дезинфицирующих средств в последние годы отмечено увеличение доли препаратов на основе четвертично-аммониевых соединений, к которым чаще вырабатывается устойчивость микроорганизмов, и антисептиков с низким (менее 60 %) содержанием спирта.

7. Из числа изученных дезинфицирующих и антисептических средств, поступивших в медицинские организации региона, 10 и 3 % препаратов соответственно не обладали бактерицидным эффектом по отношению к эталонным штаммам микроорганизмов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мониторинг устойчивости возбудителей ГСИ к ДС целесообразно ориентировать прежде всего на микроорганизмы, доминирующие в конкретном отделении МО и вызывающие донозологические и манифестные формы инфекции. При проведении лабораторных исследований по оценке устойчивости возбудителей ГСИ к ДС желательно исключить из тест-объектов стекло и металл.

2. При расследовании причин заболеваемости внутрибольничными ГСИ следует иметь в виду, что резистентность соответствующих возбудителей к ДС хотя и является признаком госпитального штамма (клона) микроорганизмов, но не обязательным.

3. При изучении факторов риска формирования устойчивости возбудителей ГСИ к дезинфектантам принять к сведению, что:

- резистентность микроорганизмов может формироваться не только при применении препаратов заниженных (суббактерицидных) концентраций, но и средств дезинфекции в бактерицидной концентрации;

- устойчивость возбудителей внутрибольничных ГСИ к дезинфектантам и антибиотикам может формироваться как независимо друг от друга, так и сочетанно, обеспечивая комбинированную резистентность.

4. В МО целесообразно организовать выборочный входной контроль поступающих дезинфектантов и антисептиков на предмет их бактерицидной эффективности с использованием эталонных штаммов микроорганизмов.

5. Считать целесообразным на территориях осуществлять региональный мониторинг закупок дезинфицирующих и антисептических средств для нужд МО с целью выявления неблагоприятных тенденций и их коррекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ - антибиотики

АС - антисептики

ГСИ - гнойно-септические инфекции

ДС - дезинфицирующие средства

ИСМП - инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

КОЕ - колониеобразующие единицы

МЗ - министерство здравоохранения

МО - медицинские организации

МР - методические рекомендации

МУ - методические указания

ОРИТ - отделения реанимации и интенсивной терапии

УПМ - условно-патогенные микроорганизмы

ФЗ - федеральный закон

ЧАС – четвертично - аммониевые соединения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимкин, В.Г. Группы внутрибольничных инфекций и системный подход к их профилактике в многопрофильном стационаре / В.Г. Акимкин // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - № 5. - С.15 - 19.
2. Акимкин, В.Г. Концептуальная модель организации эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями в системе социально-гигиенического мониторинга / В.Г. Акимкин // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. – № 2. - С.11 - 16.
3. Акимкин, В.Г. Основные направления дезинфекционных мероприятий в лечебно-профилактических учреждениях / В.Г. Акимкин // Дезинфекционное дело. - 2003. - № 4. - С. 39 - 43.
4. Алексеева, И.Г. Особенности формирования устойчивости условно-патогенных микроорганизмов к дезинфектантам: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30 / Алексеева Ирина Григорьевна. - Н. Новгород , 2009. - 23 с.
5. Аржаков, В.Н. Оценка резистентности микроорганизмов к дезинфицирующим препаратам / В.Н. Аржаков, М.М. Ермакович, Л.В. Аржаков // Достижения науки и практики АПК. 2004. - № 10. - С. 44 - 46.
6. Афиногенов, Г.Е., Афиногенова, А.Г. Современные подходы к гигиене рук медицинского персонала / Г.Е. Афиногенов, А.Г. Афиногенова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2004; Т.6. № 1. С. 65 - 70.
7. Афиногенов, Г.Е. Сравнение методов оценки эффективности дезинфектантов и антисептиков / Г.Е. Афиногенов, М.В. Краснова, А.Г. Афиногенова // Дезинфекционное дело. - 2008. - № 4. - С. 40 - 44.
8. Благонравова, А.С. Научные, методические и организационные основы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам в

рамках эпидемиологического надзора: автореф. дис. ...док. мед. наук: 14.02.02 / Благодравова Анна Сергеевна. - Н.Новгород, 2012.- 48 с.

9. Благодравова, А.С. Маркетинговое исследование госпитального сегмента регионального рынка средств дезинфекции в медицинских учреждениях А.С. Благодравова, О.В. Ковалишена, Н.В. Саперкин // Медицинский альманах. – 2011. - № 4 (17) – С. 143 - 145.

10. Благодравова, А.С. Проблемные вопросы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам / А.С. Благодравова, О.В. Ковалишена // Медицинский альманах. – 2013. - № 2 (26). –С. 103 – 107.

11. Большакова, Л.В. К вопросу мониторинга чувствительности госпитальной микрофлоры к дезинфицирующим средствам в условиях многопрофильной клиники / Л.В. Большакова, Г.В. Ющенко, Т.А. Дружинина // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям (Москва, 23 - 24 ноября 2011 г.). - М., 2011. - С. 13.

12. Брусина, Е.Б., Рычагов И.П. Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций в хирургии / Е.Б. Брусина, И.П. Рычагов // Новосибирск, 2006. - 176 с.

13. Брусина, Е.Б. Внутрибольничные инфекции, обусловленные формированием госпитального штамма / Е.Б. Брусина, И.П. Рычагов // Стерилизация и госпитальные инфекции. - 2006. - № 2. - С. 32 - 34.

14. Владимиров, Н.И. Концепция микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за ВБИ / Н.И. Владимиров, Н.Ю. Куприянова, С.Н. Дроздов // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям (Москва, 23 - 24 ноября 2011 г.). - М., 2011. - С. 15 - 16.

15. Внутрибольничные инфекции: пер. с англ. / под ред. Р. Венцела. – 2 - е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2004. - 840 с.

16. Вспышка синегнойной инфекции среди новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии / Н.И. Маркович, В.И. Сергеевич, Е.В. Сармометов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2010. - № 3 (52). - С. 5 - 10.
17. Гаврилова, И. А. Устойчивость госпитальных изолятов стафилококков и синегнойной палочки к дезинфицирующим средствам / И. А. Гаврилова, Л. П. Титов // Здравоохранение. — 2011. — № 11. — С. 18 - 20.
18. Голубкова, А.А. Внутрибольничный сепсис у пациентов ОРИТ клиники абдоминальной хирургии / А.А. Голубкова, Ю.А. Богушевич // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям (Москва, 23 - 24 ноября 2011 г.). - М., 2011. - С. 23.
19. Гончаров, А.Е. Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом реанимационном отделении: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гончаров Артемий Евгеньевич. – Санкт – Петербург, 2005. - 21 с.
20. Горбунов, В.А. Сравнительная активность некоторых дезинфектантов в отношении клинических штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в стационарах Республики Беларусь / В.А. Горбунов // Военная медицина. - 2010. - № 3. - С. 46 - 50.
21. Гудкова, Е.И. Исследование чувствительности энтеробактерий к дезинфектантам / Е.И. Гудкова, А.П. Красильников // Журнал микробиологии. - 1993. - № 5. - С. 22 - 28.
22. Гудкова, Е. И., Красильников, А. П. Методика определения и показатели чувствительности (устойчивости) бактерий к дезинфектантам / Е. И. Гудкова, А. П. Красильников // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. - № 6. – С. 48 - 50.

23. Гудкова, Е. И. Прошлое, настоящее и будущее четвертичных аммонийных соединений / Е.И. Гудкова, А.А.Красильников, Н.Л. Рябцева // Дезинфекционное дело. - 2002. - № 4. - С. 51 - 53.
24. Гудкова, Е.И. Распространение и свойства устойчивых к дезинфектантам форм клинических штаммов бактерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гудкова Елена Ивановна. - Минск, 1990. - 18 с.
25. Гудкова, Е.И. Распространение устойчивых к дезинфектантам вариантов среди *Pseudomonas spp.* / Е.И. Гудкова, А.П. Красильников // Гигиена и санитария. - 1993. – № 8. - С. 62 - 65.
26. Ефремов, Н.Н. Значение устойчивости к антисептикам и выживаемости на объектах медицинского назначения *Pseudomonas aeruginosa* для эпидемиологии синегнойной инфекции / Н.Н. Ефремов, В.В. Бельский // Материалы IX съезда Всероссийского научно–практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов – М., 2007. – Т.2. - С. 31.
27. Зуева, Н.Г. Пути улучшения качества антиинфекционной обработки и защиты рук персонала акушерского стационара: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Зуева Наталья Геннадьевна. – Пермь, 2012. – 25 с.
28. Иванова, Н.Ю. Оценка эффективности мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам / Н.Ю. Иванова, О.В. Ковалишена, А.С. Благоданова // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям (Москва, 23 - 24 ноября 2011 г.). - М., 2011. - С. 46 - 47.
29. Изучение фенотипов и генотипов *Pseudomonas aeruginosa*, циркулирующих в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / Т.И. Карпунина, М.В. Кузнецова, В.И. Сергеев [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2008. – № 6. – С. 268 – 271.

30. Информационная подсистема эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи: новые решения старых проблем / И.В. Фельдблюм, В.И. Сергевнин, Н.И. Маркович [и др.] // Материалы III международного конгресса по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи – М., 2013. - С. 138 – 139.
31. Канищев, В.В. Опасные для здоровья пациентов и персонала ЛПУ тенденции в разработке рекомендаций по применению дезинфицирующих средств, регистрируемых в России [Электронный ресурс] / Канищев В.В. // <http://www.petrospirt.ru/files/file/doklad>.
32. Канищев, В.В. Опасные тенденции в разработке рекомендаций по применению дезинфицирующих средств, регистрируемых в Российской Федерации. / В.В. Канищев, В.П. Пустырский // Дезинфекция. Антисептика. - 2011. - № 1. - С. 48 – 55.
33. Кафтырева, Л.А. Резистентность к дезинфектантам энтеробактерий - возбудителей зооантропонозных инфекций. / Л.А. Кафтырева, С.А. Егорова, М.А. Макарова // Дезинфекционное дело. – 2008. - № 3 – С. 43 – 45.
34. К вопросу мониторинга чувствительности госпитальной микрофлоры к дезинфицирующим средствам в условиях многопрофильной клиники / Л.В. Большакова, Г.В. Ющенко, Т.А. Дружинина [и др.] // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям (Москва, 23-24 ноября 2011 г.). - М., 2011. - С. 13.
35. Козлов, З.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / З.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. - № 1. С. 16 – 30.
36. Косякова, К.Г. Адаптационные возможности клинических изолятов *P.aeruginosa* К.Г. Косякова // Труды VIII Всероссийского научно – практической

конференции с международным участием (Санкт – Петербург, 21 – 23 ноября 2013г). – 2013. – С. 565 – 569.

37. Ковалишена, О.В. Принципы определения и динамического наблюдения за устойчивостью к дезинфектантам / Ковалишена О.В. // Ремедиум. Приволжье - 2006. - № 5. - С. 41 - 43.

38. Ковалишена, О.В. Характеристика возбудителей госпитальных инфекций и их устойчивости к дезинфекционным средствам / О.В. Ковалишена // Дезинфекционное дело. - 2005. – № 3. - С. 33 - 39.

39. Ковалишена, О.В. Эколого-эпидемиологические особенности госпитальных инфекций и многоуровневая система эпидемиологического надзора: автореф. дис.... док. мед. наук: 14.00.30 / Ковалишена Ольга Васильевна. - Н. Новгород, 2009. – 50 с.

40. Колосовская, Е.Н. Современное состояние выбора дезинфекционных средств в лечебно-профилактических учреждениях / Е.Н. Колосовская, И.Г. Терехова // TERRA MEDICA. - 2010. - № 1. – С. 13 – 18.

41. Косякова, К.Г. Методы определения чувствительности микроорганизмов к дезинфектантам и антисептикам: учеб. пособие. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – 34 с.

42. Красильников, А.П. Справочник по антисептике / А.П. Красильников. - Минск, 1995. - 367 с.

43. Красильников, А.П. Исследование чувствительности энтеробактерий к дезинфектантам / А.П. Красильников, Е.И. Гудкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1993. - № 5. - С. 22 - 28.

44. Кривошеева, Н.В. Анализ результатов мониторинга резистентности и чувствительности к дезинфицирующим средствам штаммов *Klebsiella pneumoniae* в многопрофильном хирургическом стационаре / Н.В. Кривошеева, Л.Н. Дмитриева,

- Е.А. Шевчук // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013.- № 6 (73). - С.76 - 77.
45. Кузин, А.А. Современные аспекты химической дезинфекции и санитарно-бактериологического контроля её эффективности в лечебно-профилактических организациях / А.А. Кузин // Дезинфекционное дело. - 2011. – № 1. - С. 30 - 36.
46. Куликовский, А.В. Структурные изменения E.coli после воздействия хлорамина / А.В. Куликовский // Микробиология. – 1969. – Т. 46, № 3. - С. 139 – 142.
47. Лебедева, Г.Г. Проблемы микробиологического мониторинга госпитальных штаммов в лечебном учреждении / Г.Г. Лебедева, Н.Н. Краснощекова, М.И. Романова // Инфекция и иммунитет. – 2012. - Т. 2, № 1–2. С. 485 - 486.
48. Леви, М.И. Ускоренный и упрощенный способ определения антибактериальной активности дезинфекционных средств / М.И. Леви, Ю.Г. Сучков // Дезинфекционное дело. - 1999. - № 3. - С. 30 - 33.
49. Мальцев, С.В., Мансурова, Г.Ш. Что такое биопленка? [Электронный ресурс] // С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова <http://pmarchive.ru/chto-takoe-bioplenka>.
50. Марченко, А.Н. Научно-организационное обоснование профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, путём совершенствования дезинфекционных мероприятий: автореф. дис. ...док. мед. наук: 14.02.02 / Марченко Александр Николаевич. – Иркутск, 2013. – 41 с.
51. Мельникова, Г.Н. Кожные антисептики для обеззараживания рук медицинского персонала в целях оптимизации профилактики внутрибольничных инфекций в медицинских учреждениях / Г.Н. Мельникова, Л.И. Анисимова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012.– № 1.– С. 51– 59.
52. Мельникова, О.А. Мониторинг рынка дезинфицирующих средств на примере Свердловской области. / О.А. Мельникова, Т.Ю. Кубрина, Н.Л. Струин // Дезинфекционное дело. - 2011. - № 4. - С. 7 - 10.

53. Мельникова, Г.Н. Исследование чувствительности микрофлоры, выделенной в гематологическом стационаре, к дезинфектантам, антисептикам и антибиотикам / Г.Н. Мельникова // Активные проблемы нозокомиальных инфекций и лекарственной устойчивости микроорганизмов: тез. докл. 1 Всесоюз. конф. (Москва, 16 - 17 октября 1986 г.). - М., 1986 - С. 318.
54. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями: методические рекомендации / В.И. Сергевнин, Т.И. Карпунина, Н.А. Зубарева [и др.] - Пермь, 2006. - 23 с.
55. Митрофанова, Н.Н. Анализ данных микробиологического мониторинга в многопрофильном стационаре / Н.Н. Митрофанова, В.Л. Мельников, М.М. Слётов // Медицинский альманах. – 2009. - № 2 (7). С. 90 – 92.
56. Можно ли считать токсическую эритему и слезотечение донозологическими формами гнойно-септических инфекций новорожденных? / Н.И. Маркович, В.И. Сергевнин, И.С. Шарипова [и др.] // Медицинский альманах. - 2009. №2 (7). - С. 80 – 81.
57. Научные и организационно-методические принципы мониторинга устойчивости к дезинфектантам микрофлоры в различных ЛПУ и на территориальном уровне / В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, А.С. Благоданова [и др.] // Стерилизация и госпитальные инфекции. – 2008.– 1(7). – С. 39 - 44.
58. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. – М., 2011. – 29 с.
59. Обоснование мониторинга чувствительности к дезинфектантам микроорганизмов, циркулирующих в стационарах / Л.П. Зуева, Е.Н. Колосовская, А.В. Любимова [и др.] // Дезинфекционное дело. – 2011. - № 2. С. 45 – 48.

60. Определение чувствительности микроорганизмов к дезинфектантам и антисептикам методом диффузии в агар с использованием дисков. МР 1100/25-0-17. Сост. Н.В. Зубчонок, Е.С. Ясная [и др.], утв. МЗ РФ от 10.01.2000г.
61. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам // Методические указания МУК 4.2. 1890 - 04.
62. Опыт организации мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам на территории Нижегородской области / В.В. Шкарин, С.А. Разгулин, О.В. Ковалишена [и др.] // Медицинский альманах. - 2011. - № 4 (17). - С. 11 - 13.
63. Особенности резистентности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам на различных объектах внешней среды ЛПУ / В.В. Шкарин, А.С. Благоданова, О.В. Ковалишена [и др.] // Жизнь без опасностей. Здоровье, профилактика, долголетие. – 2007. - № 2. – С. 60 – 63.
64. Пантелеева, Л.Г. Научно-методические основы разработки и оценки перспективных средств дезинфекции при вирусных инфекциях / Л.Г. Пантелеева // Поликлиника. – 2008. - № 6. – С. 78 – 79.
65. Пантелеева, Л.Г. Современные антимикробные дезинфектанты. Основные итоги и перспективы разработки новых средств / Л.Г. Пантелеева // Дезинфекционное дело. – 2005. - № 2. – С. 49 – 56.
66. Перекрестная устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, сопряженная с резистентностью к дезинфектантам / В.Б. Родин, Е.Н. Кобзев, Е.В. Детушева [и др.] // Дезинфекционное дело. – 2011. - № 4.- С. 20 - 26.
67. Принципы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам в рамках эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями / В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, А.С. Благоданова [и др.] // Дезинфекционное дело. - 2010. - № 1.- С. 46 - 50.

68. Пхакадзе, Т.Я. Активность антисептиков и дезинфектантов в отношении отдельных видов неферментирующих грамотрицательных бактерий / Т.Я. Пхакадзе // Лабораторное дело. - 1991. – № 10. - С. 58 - 61.
69. Пхакадзе, Т.Я. Антисептические и дезинфицирующие средства в профилактике нозокомиальных инфекций / Т.Я. Пхакадзе // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2002. - Т. 1, № 4. - С. 42- 48.
70. Пхакадзе, Т.Я. Современные дезинфицирующие и антисептические средства в анестезиологии и реаниматологии / Т.Я. Пхакадзе, Н.С. Богомолова, А.А. Еременко // Анестезиология и реаниматология. - 1999. - № 5. - С. 81 - 85.
71. Пхакадзе, Т.Я. Стратегия и тактика применения новых антисептиков и дезинфектантов в хирургии / Т.Я. Пхакадзе, Н. С. Богомолова, Л.В. Большаков // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998. - № 1. - С. 26 - 30.
72. Региональный мониторинг устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам: итоги и перспективы / В.В. Шкарин, Н.В. Сапёркин, О.В. Ковалишена [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. - № 3. - С. 122 – 125.
73. Рекомендации по мытью и антисептике рук. Перчатки в системе инфекционного контроля / Под ред. акад. РАЕН Л.П. Зуевой. – СПб.: Санкт – Петербургский метод. Центр инфекционного контроля, 2000. – 21 с.
74. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. Руководство Р 4.2.2643 – 10, М., 2010. – 740 с.
75. Сапёркин, Н.В. Выявление устойчивости госпитальных штаммов к хлорсодержащим дезинфектантам / Н.В. Сапёркин, Н.Н. Сидорова, И.Г. Алексеева // Ремедиум. – 2007. - № 3. – С. 26 – 27.
76. Сапёркин, Н.В. Комплексная характеристика чувствительности возбудителей различных инфекций к хлорсодержащим дезинфицирующим средствам: автор.

автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Сапёркин Николай Валентинович. – Н. Новгород, 2010. – 26 с.

77. Сапёркин, Н.В. Оценка эпидемиологической ситуации в отделениях хирургического профиля. / Н.В. Сапёркин, О.В. Ковалишена // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям (Москва, 23 - 24 ноября 2011 г.). - М., 2011. - С. 96 - 97.

78. Сергевнин, В.И. Внутрибольничные гнойно-септические инфекции новорожденных и родильниц (микробиологические и эпидемиологические аспекты) / В.И. Сергевнин, Э.С. Горовиц, Н.И. Маркович. Пермь, 2010. - 280 с.

79. Сергевнин, В.И. Внутрибольничные инфекции и направления микробиологического мониторинга / В.И. Сергевнин, Н.И. Маркович // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2008. – № 2. – С. 25 – 28.

80. Сергевнин, В.И. Гнойно-септические инфекции новорожденных и родильниц: современные эпидемиологические особенности, пути оптимизации эпидемиологического надзора и контроля / В.И. Сергевнин, Н.И. Маркович, Н.Г. Зуева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011.– № 3. С. 32 – 34.

81. Сергевнин В.И. Проявлении эпидемического процесса ГСИ среди пациентов реанимационного отделения многопрофильной больницы и антибиотикочувствительность возбудителей / В.И. Сергевнин, Н.М. Ключарева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2013. - № 1 (68). С. 23 - 29.

82. Сергевнин, В.И. Роль госпитального штамма возбудителей и рук медицинского персонала в формировании эпидемического процесса ГСИ новорожденных / В.И. Сергевнин, Н.Г. Зуева // Медицинский альманах. - 2012. - № 2. - С. 44 - 46.

83. Соколова, Н.Ф. Современные направления создания дезинфицирующих средств / Н.Ф. Соколова // Материалы VII съезда Всероссийского научно-практического

- общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 28 – 31 января 1997г.) / под редакцией М.С. Балаяна. – М.: Санэпидмедиа, 1997. –Т. 2 – С. 56 - 57.
84. Соколова, Н.Ф. Современные проблемы организации и проведения дезинфекционных мероприятий в ЛПУ в целях профилактики внутрибольничных инфекций / Н.Ф. Соколова // Дезинфекционное дело. 2005. - № 4. – С. 31 - 40.
85. Способ определения чувствительности микроорганизмов к дезинфицирующему средству (варианты). Пат. 2378363 Российская Федерация. / В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, А.С. Благоданова [и др.]; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО НижГМА - № 2008123115; заявл. 10.06.2008; зарег. 10.01.2010. – 1 с.
86. Стандартное эпидемиологическое определение случая пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных / П.С. Гусманова, В.И. Сергеевнин, Р.В. Хохряков [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2. – С. 43 – 45.
87. Стандартное эпидемиологическое определение случая и факторы риска внутрибольничной пневмонии доношенных и недоношенных новорожденных / В.И. Сергеевнин, П.С. Гусманова, Р.В. Хохряков [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - № 2. - С.4 - 8.
88. Уатаева, А.К. Свойства сальмонелл, подвергшихся действию дезинфектантов, и значение патогенности выживших форм для развития инфекции: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 03.00.07 / Уатаева Айнур Кадыровна. - Астана, 2005. - 97 с.
89. Ускоренное определение устойчивости бактерий к дезинфекционным средствам. МР 1100-26-0-117. Сост. М.И. Леви, Ю.Г. Сучков, Ю.Г., утв. руководителем департамента ГСЭПН Минздрава РФ А.А. Монисовым 10.01.2000.
90. Устойчивость к антисептикам энтеробактерий и стафилококков, выделенных от пациентов Урологического и ЛОР - отделений / Е.И. Гудкова, Г.А. Скороход, А.А. Адарченко [и др.] // Материалы международного Евро - Азиатского конгресса по инфекционным болезням (Витебск, 5 – 6 июня 2008 г.). — В., 2008. — С. 259 – 260.

91. Устойчивость госпитальных и негоспитальных штаммов микроорганизмов к хлорсодержащим дезинфектантам / Н.В. Саперкин, О.В. Ковалишена, А.С. Благоднравова, Н.Н. Сидорова // Стерилизация и госпитальные инфекции. – 2008. – № 1. – С. 26 – 31.
92. Устойчивость к дезинфектантам и антисептикам *Klebsiella pneumoniae*, выделенной в акушерском стационаре при неединичной заболеваемости новорожденных гнойно - септическими инфекциями / В.И. Сергевнин, Н.Г. Зуева, П.Б. Азанов [и др.] // Дезинфекционное дело. - 2011. - № 1. - С. 41 - 45.
93. Фельдблюм, И.В. Информационная подсистема эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи / И.В. Фельдблюм, И.В. Сергевнин, Ю.А. Захарова // Медицинский алфавит. Серия эпидемиология и гигиена. – 4 / 2014. - № 1. – С. 5 – 8.
94. Формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам возбудителей внутрибольничных инфекций и её микробиологический мониторинг / Е.И. Гудкова, А.А. Адарченко, И.Н. Слабко [и др.] // Медицинский журнал. - 2003. - № 3. - С. 57 - 60.
95. Формирование устойчивости бактерий к четвертично - аммониевым соединениям в экспериментальных условиях / В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, А.С. Благоднравова [и др.] // Медицинский Альманах. – 2012. - № 3 (22) . С. 129 – 133.
96. Формирование устойчивости *Enterobacter cloacae* к дезинфектантам под воздействием бактерицидных концентраций четвертично-аммониевых соединений в эксперименте / В.И. Сергевнин, Т.В. Ключкина, Э.О. Волкова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2014. - № 5. - С. 95 – 98.
97. Характеристика устойчивости микроорганизмов к хлорсодержащим дезинфектантам и ее эпидемиологическая значимость / В.В. Шкарин, Н.В. Саперкин, О.В. Ковалишена, О.М.Сутырина // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2009. - № 5. - С. 27 - 31.

98. Чанышева, Р.Ф. Оптимизация технологий борьбы со стафилококковыми инфекциями: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Чернышева Римма Фанильевна. – Н.Новгород, 2014. – 138 с.
99. Чистякова А.Ю. Современные технологии обработки рук [Текст] / А.Ю. Чистякова, И.В. Капба // Поликлиника. – 2006. – № Специальный выпуск. - С. 39 – 43.
100. Чувствительность к дезинфектантам энтеробактерий и стафилококков, выделенных от пациентов с хроническими инфекциями верхних дыхательных путей / Е.И. Гудкова, Г.А. Скороход, А.А. Адарченко [и др.] // Материалы IX съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов: в 3 т. [под ред. А.Л. Гинцбурга]; Минздравсоцразвития России; Роспотребнадзор; РАМН; ВНПОЭМП; - М.: Санэпидмедиа, 2007. - Т.2. - С. 226 - 227.
101. Шандала, М.Г. Актуальные вопросы общей дезинфектологии. Избранные лекции – М., Медицина, 2009 – 111 с.
102. Шандала, М.Г. Субклеточные механизмы действия дезинфектантов. Влияние йода и хлорамина – Б на рибосомы бактерий / М.Г. Шандала, Н.Н. Лищенко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней. – 1999. - № 4. – С. 7 – 10.
103. Шарипова, И.С. Опыт практического применения методики оценки устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам. / И.С. Шарипова, О.В. Черникова, В.И. Сергевнин // Инфекция и иммунитет. – 2012. Т.2, - № 1 - 2. С. 233.
104. Шкарин, В.В. Дезинфекция. Дезинсекция. Дератизация: руководство для студентов мед. вузов и врачей / В.В. Шкарин - Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2006. - 580 с.

105. Шкарин, В.В. Исследование различий чувствительности к дезинфицирующим средствам штаммов микроорганизмов / В.В. Шкарин, А.С. Благодрава, И.Г. Алексеева // Стерилизация и госпитальные инфекции. – 2008. - № 1. – С. 16 – 19.
106. Шкарин, В.В. Принципы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам в рамках эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями / В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, А.С. Благодрава, С.А. Разгулин // Дезинфекционное дело. - 2010. - № 1. – С. 46 – 50.
107. Шкарин, В.В. Современные представления о механизмах устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам / В.В. Шкарин, А.С. Благодрава, О.В. Ковалишена // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2011. - № 3. - С. 48 – 53.
108. Эволюция госпитальных штаммов - роль бактериофагов / Б.И. Асланов, А.С. Долгий, Л.П. Зуева [и др.] // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям (Москва, 23-24 ноября 2011 г.). - М., 2011. - С. 8 - 9.
109. Экономический ущерб от ведущих внутрибольничных гнойно-септических инфекций новорожденных и родильниц / Н.И. Маркович, В.И. Сергеев, Р.Р. Шарафутдинова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 26 – 29.
110. Aarestrup, F.M. Susceptibility of different bacterial species isolated from food animals to copper sulphate, zinc chloride and antimicrobial substances used for disinfection / F.M. Aarestrup, H. Hasman // Veterinary Microbiology - 2004. - Vol. 100, Is.1 - 2. - P. 83 - 89.
111. Aase, B. Occurrence of and a Possible Mechanism for Resistance to a Quaternary Ammonium Compound in *Listeria monocytogenes* / B. Aase, G. Sundheim, S. Langsrud, L.M. Rorvik // International Journal of Food Microbiology. - 5 December 2000. – Vol. 62, No. 1 – 2. - P. 57 – 63.

112. Aiello, A., Larson, E. Antibacterial cleaning and hygiene products as an emerging risk factor for antibiotic resistance in the community / A. Aiello, E. Larson // *Lancet Infect. Dis.* 2003, 3: 501 – 506.
113. Alekshun, M.N., Levy, S.B. The mar regulon multiple resistance to antibiotics and other toxic chemicals / M.N. Alekshun, S.B. Levy // *Trends in Microbiol.*, 1999. – V.7. – № 10. – P.410 – 413.
114. Anderson, G.G., O'Toole, G.A. Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms / G.G. Anderson, G.A. O'Toole // *J. Curr Top Microbiol Immunol.* – 2008; 322: 85 - 105.
115. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. // *Clinical Microbiology Reviews.* - Jan. 1999. - Vol. 12, № 1, - P. 147 – 179.
116. APIC guideline for selection and use of disinfectants. 1994, 1995, and 1996. APIC Guidelines Committee. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, INC. // *American Journal of Infection Control.* - August 1996. - V. 24, - № 4, - P. 313 - 342.
117. Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides: Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) // The SCENIHR adopted this opinion at the 28th plenary on 19 January 2009 public consultation [электронный ресурс]. Режим доступа: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/risk_en.htm.
118. Bacterial resistance: a sensitive issue complexity of the challenge and containment strategy in Europe / W. Jansen, J. van der Bruggen, J. Verhoef [et al.] // *Drug. Resist. Updat.*, 2006. - V. 9. - P. 123 - 133.
119. Braoudaki, M., Hilton, A.C. Adaptive resistance in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and cross - resistance to antimicrobial agents / M. Braoudaki, A.C. Hilton // *J. Clin. Microbiol.* 2004, 42: 73 - 78.
120. Chapman, J.S. Biocide resistance mechanisms // *International Biodeterioration & Biodegradation.* - 2003. – Vol. 51. – Is. 2, P. 133 - 138 (6).

121. Chapman, J.S. Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance and co-resistance / J.S. Chapman // *International Biodeterioration & Biodegradation*. - 2003. - V. 51. – 1.4. – P. 271 - 276.
122. Chloroxylenol – and triclosan – tolerant bacteria from industrial sources / Lear J.C., Maillard J – Y., Dettmar P.W. [et.al.] // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, 2002. – V. 29. P. 238 – 242.
123. Chopra, I. Microbial resistance to veterinary disinfectants and antiseptics / I. Chopra, A.H. Linton, W. B. Hugo, A. D. Russell // *Disinfection in veterinary and farm animal practice*. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd.; 1987. P. 43 - 65.
124. Cloete, T. E. Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds / T. E. Cloete // *International Biodeterioration & Biodegradation*. - 2003. – V. 51, 1s. 4. - P. 277 - 282.
125. Commonly used farm disinfectants can select for mutant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium with decreased susceptibility to biocides and antibiotics without compromising virulence / L.P. Randall, S.W. Cooles, N.G. NColdham [et. al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, 60: 1273 - 1280.
126. Cookson, B.D., Bolton, M.C., Platt, J.H. Chlorhexidine resistance in methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* or just an elevated MIC. An in vitro and in vivo assessment / B.D. Cookson, M.C. Bolton, J.H. Platt // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1991; 35: 1997 - 2002.
127. Cookson, B.D Clinical significance of emergence of bacterial antimicrobial resistance in the hospital environment / B.D. Cookson // *J. Appl. Microbiol.* – 2005. – Iss. 5. Vol. 99. – P. 989 – 996.
128. Cross - resistance between triclosan and antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by multidrug efflux pumps: exposure of a susceptible mutant strain to triclosan selects nfxB mutants overexpressing MexCD - Opr. / R. Chuanchuen, K. Beinlich, T.T. Hoang [et al.] // *J. Antimicrob. Agents. Chemother.* 2001; 45: 428 – 32.

129. Denyer, S. P., Hugo, W. B. Biocide - induced damage to the cytoplasmic membrane. (Soc Appl Bacteriol) / S. P. Denyer, W. B. Hugo. - Tech Ser. – 1991; 27: 171 – 187.
130. Denyer, S. P., Hugo, W. B. Mechanisms of Action of Chemical Biocides: Their Study and Exploitation (Soc Applied Bacteriology) / S. P. Denyer, W. B. Hugo. – Jan. 15. – 1991. – 27: 319 – 329.
131. Development of bacterial resistance to several biocides and effects on antibiotic susceptibility / S.E. Walsh, J. - Y. Maillard, A.D. Russell [et al.] // J. Hosp. Infect. - 2003; 55: 98 – 107.
132. Effect of chlorination on antibiotic resistance profiles of sewage-related bacteria / Murray G., Tobins R., Junkins B. [et al.] // Appl. Environ. Microbiol., 1984. – V. 48. – P. 73 – 77.
133. Falagas, M.E., Bliziotis, I.A. Pandrug - resistant Gramnegative bacteria: the dawn of the post - antibiotic era? / M.E. Falagas, I.A. Bliziotis // Int. J. Antimicrob. Agents, 2007. - V. 29. - P. 630 - 636.
134. Gomez Escalada, M., Harwood, J.L. Triclosan inhibition of fatty acid synthesis and its effect on growth of *E. coli* and *P. aeruginosa* // J. Antimicrob. Chemother. - 2005. Vol. 55. P. 879 - 882.
135. Heir, E., Sondheim, G., Hoick, A. L. Resistance to quaternary ammonium compounds in *Staphylococcus* spp. Isolated from the food industry and nucleotide sequence of the resistance plasmid pST 827 J. Appl. Bacteriol. - № 79. - P. 149 -156.
136. Huey B. Hypervariable DNA fingerprinting in *Escherichia coli*: minisatellite probe from bacteriophage M13 / B. Huey, J. Hall // J. Bacteriol. – 1989. – V. 171(5). – P. 2528 - 2532.
137. Jones, M.V. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to amphoteric and quaternary ammonium biocide / M.V. Jones, T.M. Herd, H.J. Christie // Microbios. - 1989. - № 58. - P. 49 - 61.

138. Karatzas, K. Prolonged treatment of Salmonella enteric serovar Typhimurium with commercial disinfectants selects for multiple antibiotic resistance, increased efflux and reduced invasiveness / K. Karatzas, M. Webber, F. Jorgensen // J. Antimicrob. Chemother. 2007; 60: 947 - 951.
139. Kaulfers, P., Marquardt, A. Demonstration of formaldehyde dehydrogenase activity in formaldehyde-resistant Enterobacteriaceae // FEMS Microbiol. Letters, 2007. V. 79. – № 2 – 3. – P. 335 – 338.
140. Langsrud, S. Bacterial disinfectant resistance - a challenge for the food industry / S. Langsrud, M.S. Sidhu, E. Heir, A.L. Holck // Int. Biodeter. Biodegrad. - 2003. - Vol. 51. P. 283 - 90.
141. Levy S.B. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance // Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol. 2002. V. 92. P. 65S –71S.
142. Maillard J.- Y. Bacterial resistance to biocides in the health care environment: should it be of genuine concern? J. Hosp. Infect. 2007. Vol. 65 (Suppl. 2). P. 60 - 72.
143. McDonnel, G., Russel, A.D. Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance / G. McDonnel, A.D. Russel, J. Clin. Microbiol. Rev. – 1999; 1: 158–160.
144. McMurry, L.M., Oethinger, M., Levy, S.B. Overexpression of marA, soxS or acrAB produces resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of Escherichia coli / L.M. McMurry, M. Oethinger, S.B. Levy // FEMS Microbiol. Lett. 1998; 166: 305 - 9.
145. Nomura, K. Antibiotic susceptibility of glutaraldehyde - tolerant Mycobacterium chelonae from bronchoscope washing machines / K. Nomura, M. Ogawa, H. Miyamoto et al. // Am. J. Infect. Control. 2004. - Vol. 32, Is. 4. - P. 185 - 188.
146. Paul, H. Mc Cay, Alain, A. Ocampo-Sosa et al. Effect of subinhibitory concentrations of benzalkonium chloride on the competitiveness of Pseudomonas aeruginosa grown in continuous culture // Microbiology. - 2010. – V. 156. - P. 30- 38.
147. Poole, K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance / K. Poole // J. Appl. Microbiol. Symp. Suppl. – 2002. - V. 92. – P. 55 – 64.

148. Russell, AD. Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon. *J. Hosp. Infect.* 2004; 57: 97 - 104.
149. Russell, A.D. Biocides and pharmacologically active drugs as residues and in the environment: is there a correlation with antibiotic resistance? // *American Journal of Infection Control.* - 2002. - V. 30. - № 8. - P. 495 - 498.
150. Russell, A.D. Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations / A.D. Russell // *The Lancet Infectious Diseases.* - 2003. - Vol. 3, Is.12. - P. 794 - 803.
151. Russell, A D. Mechanisms of bacterial resistance to biocides. / A D. Russell. *J. Int. Biodeterior Biodegrad.* – 1995. – 36: 247 – 265.
152. Russell, A.D. Mechanism of bacterial resistance to non-antibiotics: food additives and food and pharmaceutical preservatives / A.D. Russell // *J. Appl. Bacteriol.* —1991. — Vol. 71. P. 191 – 201.
153. Russell, A.D. The role of plasmids in bacterial resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives / A.D. Russell // *J. Hosp Infect.* – 1985. – Mar № 6 (1). P. 9 - 19.
154. Sheldon, A.T. Antiseptic «resistance»: real or perceived threat? / A.T. Sheldon // *Clin. Infect. Dis.* 2005, 40: 1650 – 1656.
155. Smith, K., Hunter. I.S. Efficacy of common hospital biocides with biofilms of multi - drug resistant clinical isolates / K. Smith, I.S. Hunter // *J. Med. Microbiol.* - 2008; 57: 966 – 973.
156. Tambe, S.M., Sampath, L., Modak, S.M. In vitro evaluation of risk of developing bacterial resistance to antiseptics and antibiotics used in medical devices / S.M. Tambe, L. Sampath, S.M. Modak, J. // *Antimicrob. Chemother.* 2001. № 47. P. 589 - 598.
157. The biocide triclosan selects *Stenotrophomonas maltophilia* mutants that overproduce the SmeDEF multidrug efflux pump / P. Sanchez, J. Linares, E. Moreno [et. al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2005. - V. 49. - P. 781 - 782.

158. Thomas, L., Russell, A.D., Maillard, J. - Y. Antimicrobial activity of chlorhexidine diacetate and benzalkonium chloride against *Pseudomonas aeruginosa* and its response to biocide residues / L. Thomas, A.D Russell, J. - Y. Maillard // *J. Appl. Microbiol.* 2005, 98: 533 - 543.
159. Transposition of gentamicin resistance to Staphylococcal plasmids encoding resistance to cationic agents / D.E. Townsend, N. Ashdown, L.C. Greed [et al.] // *J. Antimicrob Chemother.* - 1984. - Vol. 14. - P. 115 - 124.
160. White, D.G. Biocides, drug resistance and microbial evolution / D.G. White, P.F. McDermott // *Current Opinion in Microbiology.*-2001. - Vol.4, Issue 3. - P. 313 - 317.