

Е.И. Гудкова, А.А. Адарченко, И.Н. Слабко, Т.М. Ласточкина, Л.И. Симоненко
**Формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам
возбудителей внутрибольничных инфекций и её
микробиологический мониторинг**

В проблемной статье представлены данные о формировании устойчивости к антисептикам и дезинфектантам основных возбудителей внутрибольничных инфекций (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Staphylococcus spp.*) и зависимости частоты выделения устойчивых штаммов от вида и экологического (госпитальный, внегоспитальный) варианта бактерий, типа и масштабов применения препаратов, периода исследований. Обоснована необходимость и принципы проведения в больничных стационарах мониторинга чувствительности-устойчивости бактерий к антисептикам и дезинфектантам. Ключевые слова: антисептики, дезинфектанты, устойчивость, мониторинг, госпитальный.

Эффективность борьбы с внутрибольничными (ятрогенные, госпитальные, нозокомикальные) инфекциями (ВБИ) зависит от своевременности и качественно проведенных противоэпидемических мероприятий, к совершенствованию которых необходимо подходить дифференцированно, с учётом биологических особенностей возбудителей, определяющих их эпидемиологическую значимость. Развитие устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у госпитальных штаммов микроорганизмов снижает эффективность терапевтических и профилактических мероприятий в стационарах и является важным фактором, способствующим распространению ВБИ. Это указывает на необходимость установления контроля за устойчивостью микроорганизмов не только к антибиотикам, но и к антисептикам и дезинфектантам и разработки и внедрения в практику здравоохранения методов, тормозящих это опасное явление.

Выяснение закономерностей формирования и распространения устойчивости возбудителей ВБИ к антисептикам и дезинфектантам должно стать основой для повышения эффективности антисептических и дезинфекционных мероприятий в стационарах, важной составной частью эпиднадзора за ВБИ.

В клинической практике, как правило, не проводится предварительное (перед терапевтической антисептикой) определение чувствительности к антисептикам возбудителей местных и системных гнойно-воспалительных заболеваний и выбор препарата производится на основании данных о природной (естественной) чувствительности выделенного (этиотропная терапия) или предполагаемого (эмпирическая терапия) возбудителя, без учёта его возможной приобретённой устойчивости. Вероятно, что ранее частота встречаемости устойчивых к антисептикам вариантов была низкой и тактика практического здравоохранения, не учитывающая этого явления, была оправданной. В 80 – 90-ые годы XX века положение изменилось. В литературе приведены многочисленные данные о выделении устойчивых к антисептикам вариантов бактерий от больных с

различными нозологическими формами гнойно-септических заболеваний, из объектов больничной среды, включая рабочие растворы антисептиков, а также наблюдения о снижении терапевтического эффекта или его полном отсутствии в ряде случаев применения антисептиков [8; 15; 16].

Методы определения и оценки чувствительности-устойчивости бактерий к антисептикам.

Изучение устойчивости бактерий к антисептикам и её значения в практике тормозится, прежде всего, отсутствием унифицированных методов определения и несовершенством показателей оценки чувствительности-устойчивости бактерий к этой группе препаратов, особенно отсутствием критерия «клиническая устойчивость» микроорганизмов. В связи с этим, в лаборатории были разработаны стандартные методы определения чувствительности-устойчивости бактерий к антисептикам терапевтического назначения и комплекс показателей оценки этого явления, пригодных для внедрения в практическое здравоохранение [11].

Для изучения устойчивости микроорганизмов к терапевтическим антисептикам предложена методика разведений препаратов в плотной питательной среде и комплекс показателей оценки чувствительности-устойчивости бактерий, включающий:

- 1) индивидуальную минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для культуры, МИК 50, МИК 90, среднюю и амплитуду МИК для группы штаммов, популяции, эковара, вида;
- 2) индекс активности антисептиков (ИАА) – количественный показатель антимикробной активности препаратов в отношении возбудителя (ей) заболевания, представляющий собой частное от деления величины рабочей концентрации антисептика для ран и слизистых оболочек на МИК для штамма или $X+2d$ МИК для группы штаммов. Чем больше величина ИАА, тем активнее при прочих равных условиях препарат или чувствительнее культура бактерий, ИАА равный 4 и менее, указывает на устойчивость культуры или неэффективность препарата в случаях его использования для терапевтической антисептики;
- 3) биологическую устойчивость - устойчивость бактерий к концентрациям антисептика, равной или более $X+2d$ МИК для внегоспитальных штаммов;
- 4) клиническую устойчивость – устойчивость бактерий к терапевтическим концентрациям антисептика, т.е. тем, которые создаются в ране и на слизистых после внесения рабочих концентраций.

Показатель клинической устойчивости был предложен на основании экспериментальных исследований, которые показали, что активность антисептиков в ранах и на слизистых оболочках в результате разбавления, резорбции, инактивации и ингибиции снижается в среднем в 4 раза. Исходя из этого, терапевтическая концентрация составляет 1/4 рабочей, которая и является дифференцирующей бактерии на клинически чувствительные и устойчивые.

Распространение устойчивых к антисептикам вариантов бактерий и их клиническое значение.

Сотрудники лаборатории ВБИ ЦНИЛ БГМУ совместно с клиницистами [1; 4; 9; 14] исследовали частоту и динамику распространения устойчивых к 15 антисептикам вариантов у этиологически значимых бактерий при различных нозологических формах (абсцессы, флегмоны, маститы, инфекции области хирургического вмешательства, ожоги, перитониты и др.) инфекций, внутрибольничном и внебольничном происхождении заболеваний, в различных типах отделений. Установлено широкое распространение устойчивых к антисептикам вариантов бактерий и нарастание их доли среди госпитальных экovarов во времени. Частота, уровни и спектры приобретённой устойчивости к антисептикам зависели от вида и эковара (госпитальный и внегоспитальный) бактерий, препарата, нозологической формы заболеваний, типа отделения, периода исследований, масштабов применения препаратов [2; 7; 16]. Устойчивые к антисептикам варианты выявлены у всех исследованных видов бактерий (золотистый и коагулазоотрицательные стафилококки, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) – синегнойная палочка и другие виды псевдомонад, алкалигенес, акинетобактерии и др., энтеробактерии – эшерихии, клебсиеллы, энтеробактер, цитробактер, протеи, серрации и др.), по отношению к большинству испытанных препаратов, однако, в величинах значительно меньших, чем к антибиотикам. Динамические исследования показали нарастание частоты устойчивости к антисептикам у госпитальных экovarов стафилококков, энтеробактерий и псевдомонад – основных возбудителей ВБИ и увеличение числа антисептических препаратов, к которым обнаруживаются устойчивые варианты. Так, 80-100% штаммов энтеробактерий и НГОБ, включая синегнойную палочку, выделенных в хирургических и ожоговых стационарах в 1998 – 1999 годах, проявили клиническую устойчивость к риванолу, фурациллину, хлорамину, цетилпиридинийхлориду, этонию и декаметоксину, 77 – 88% штаммов золотистого и коагулазоотрицательных стафилококков – к фурациллину и хлорамину. Полную клиническую чувствительность энтеробактерии и НГОБ сохранили лишь к резорцину, борной кислоте и первомуру, золотистый и коагулазоотрицательные стафилококки, кроме вышеуказанных антисептиков – к хлоргексидину, йодопирону, цетилпиридинийхлориду, этонию, декаметоксину.

На основании полученных данных по устойчивости возбудителей ВБИ к антисептикам выдвинуто и обосновано ряд стратегических и тактических предложений, направленных на совершенствование лечебных и противоэпидемических мероприятий при гнойно-септических и внутрибольничных инфекциях:

1) Выдвинуто положение о том, что при всех формах антимикробной профилактики и в большинстве случаев антимикробной терапии местных инфекционных процессов приоритет следует отдавать антисептике. Это положение основывалось, прежде всего, на меньших, по сравнению с антибиотиками, частоте обнаружения устойчивых к антисептикам вариантов бактерий – возбудителей ВБИ и более низких темпах повышения их устойчивости к этим препаратам.

2) Предложено при проведении терапевтической антисептики ВБИ устанавливать (как в химиотерапии) этиологический агент и его чувствительность к антисептическим препаратам.

3) Обоснована необходимость и разработаны методики проведения микробиологического мониторинга устойчивости к терапевтическим антисептикам возбудителей ВБИ.

Эти предложения включены в Методические указания по эпидемическому надзору за ВБИ (1988) и Национальную программу профилактики ВБИ в РБ на 1999-2005 годы.

Методы определения и оценки чувствительности-устойчивости бактерий к дезинфектантам.

В связи с распространением в больничных стационарах устойчивых к дезсредствам бактерий и снижением эффективности дезинфекционных мероприятий возникла необходимость установления контроля за циркуляцией устойчивых к дезинфектантам вариантов микроорганизмов как составной части эпиднадзора за ВБИ [10]. Однако введению контроля за устойчивостью бактерий к препаратам препятствует отсутствие унифицированных методов определения и показателей, дающих возможность объективной и комплексной оценки этого явления.

В результате проведенных сотрудниками лаборатории ВБИ ЦНИЛ исследований [6] была разработана методика испытания чувствительности-устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам с использованием металлического штампа-

репликатора, характеризующаяся высокой производительностью и воспроизводимостью. Оценку чувствительности-устойчивости бактерий было предложено проводить с помощью комплекса показателей (минимальная бактерицидная концентрация (МБК) для культуры, популяции, вида, клиническая устойчивость, индекс активности дезинфектантов) позволяющих давать количественную оценку активности препарата и чувствительности к нему (культуры, популяции, вида) бактерий. Основным дискретным параметром, устанавливаемым с помощью разработанной методики, является величина МБК препарата для конкретной культуры за фиксированный промежуток времени. На основании сопоставления этой величины с наименьшей концентрацией, рекомендованной для практической дезинфекции, культуры дифференцируются на клинически чувствительные и устойчивые. К клинически чувствительным относят культуры, погибающие при воздействии концентрации препарата, равной или меньшей его минимальной рабочей концентрации в течение наименьшей из рекомендуемых экспозиций, к устойчивым – не погибающие при таких условиях.

Предложенная методика определения МБК дезинфектантов и показатель клинической устойчивости к ним бактерий рекомендуются для внедрения в практические баклаборатории при проведении мониторинга устойчивости к дезинфектантам возбудителей ВБИ.

Вторым показателем, который мы предлагаем определять для количественной оценки активности препаратов к чувствительности популяции бактерий, является индекс активности дезинфектантов – ИАД. ИАД (по аналогии с ИАА) представляет собой отношение МБК, рекомендованной для практического использования, к его МБК для штамма или $X+2d$ МБК для популяции. ИАД, равный 1 или меньше, указывает на неэффективность препарата или устойчивость культуры. Чем выше ИАД, тем активнее препарат или чувствительнее культура.

В мировой практике изучения дезинфектантов широко используются также суспензионные методы оценки их антимикробной активности, методика проведения которых и критерии оценки для РБ были отработаны в лаборатории ВБИ [13].

Распространение устойчивых к дезинфектантам вариантов бактерий в больничных стационарах.

Распространение устойчивых к дезинфектантам вариантов бактерий изучено в различных типах больничных стационаров (хирургический, ожоговый, реанимационный), к большому числу (более 20) дезинфектантов отечественного и зарубежного производства, содержащих в качестве активно действующих

веществ гуанидин, четвертично аммонивые соединения, спирты, хлоргексидин, глютаральдегид и др., среди ведущих возбудителей ВБИ – энтеробактерий, НГОБ, стафилококков, грибов. Среди штаммов микроорганизмов – возбудителей ВБИ выявлены устойчивые к различным дезсредствам варианты, частота выделения которых зависела от таксономической группы микроорганизмов, места их обитания, типа дезинфицирующего препарата. Ко многим препаратам, используемым в РБ для дезинфекции инструментария и поверхностей в больничных отделениях, среди возбудителей ВБИ выявлена значительная доля устойчивых вариантов. Так, среди госпитальных штаммов стафилококков устойчивых к Асфену 381 оказалось 30% вариантов, Дезомиксу П – 40%, Микробаку форте – 20%, Полидезу – 63%. Среди энтеробактерий устойчивые варианты выявлены по отношению к Асфену 381 (90%), Дезомиксу П (92%), Микробаку форте (40%), Полидезу (10%), Дезомиксу ИМ (10%). В изученной госпитальной популяции синегнойных бактерий обнаружены варианты, устойчивые к Дезомиксу П (100%), Асфену 381 (90%), Микробаку форте (24%), Полидезу (19%), Дезомиксу ПМ (17%).

Для всех испытанных популяций микроорганизмов – стафилококков, псевдомонад и энтеробактерий была характерна неоднородность по признаку чувствительности – устойчивости к большинству испытанных дезинфектантов, что является важным фактором селекции и формирования устойчивых к ним вариантов бактерий.

Мониторинг устойчивости к антисептикам и дезинфектантам возбудителей ВБИ.

Мониторинг устойчивости возбудителей ВБИ к антисептикам и дезинфектантам, наряду с мониторингом устойчивости к антибиотикам – необходимое условие повышения эффективности антимикробных мероприятий (антисептики, дезинфекции, химиотерапии) в стационаре. Микробиологический мониторинг должен включать установление в динамике этиологической структуры и устойчивости к антимикробным препаратам (антибиотики, антисептики, дезинфектанты) возбудителей ВБИ, дифференцированные по видам (родам) микроорганизмов, типам препаратов, нозологическим формам заболеваний, отделениям (стационарам), клиникам и регионам [14].

При проведении мониторинга устойчивости возбудителей ВБИ к антимикробным препаратам необходимо:

- 1) установить ведущих возбудителей этих инфекций при различных нозологических формах или группах заболеваний (дыхательные пути, мочевыводящая система, желудочно-кишечный тракт, инфекции области хирургического вмешательства, крови и др.) в конкретном отделении;

2) изучить с помощью стандартных (унифицированных) методов и показателей чувствительность микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам;

3) определить (исходя из возможностей идентификации возбудителей в конкретной лаборатории) принципы группирования микроорганизмов (видовой, родовой, семейство);

4) выяснить закономерности динамики устойчивости к антимикробным препаратам основных возбудителей ВБИ (по данным ежемесячного, квартального, полугодового и годового анализа показателей) и установить сроки наблюдений для периодического обобщения данных по каждой группе препаратов – антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам. Это наиболее сложный и ответственный этап микробиологического мониторинга, что обусловлено выраженными различиями в темпах и уровнях формирования, сроках сохранения, а также снижения показателей устойчивости в зависимости от вида бактерий, типа антимикробного препарата и масштабов его применения;

5) выдать результаты мониторинга (информационные листки, бюллетени, формуляры), дифференцированные по отделениям, нозологическим формам заболеваний, этиологической значимости микроорганизмов, отдельным препаратам.

Определённые методические сложности представляет в ряде случаев дифференциация внутри – и внебольничного происхождения заболеваний, экзогенного (госпитальные экovarы и штаммы) и эндогенного (госпитальные и/или внегоспитальные экovarы и штаммы) инфицирования [3]. Поэтому, при ведении мониторинга устойчивости к антибиотикам и антисептикам возбудителей ВБИ, следует ориентироваться на заболевания с внутрибольничным происхождением, которые чаще вызываются высокоустойчивыми госпитальными вариантами бактерий. Антимикробные препараты, подавляющие госпитальные популяции микроорганизмов, несомненно, будут эффективны при тех же нозологических формах инфекций, но вызванных внегоспитальными вариантами.

Проведение мониторинга устойчивости к антисептикам и дезинфектантам, (наряду с мониторингом устойчивости к антибиотикам) возбудителей ВБИ обеспечивает:

- 1) установление ведущих возбудителей основных нозологических форм ВБИ в различных отделениях и их устойчивости к антимикробным препаратам, что необходимо для организации целенаправленных мероприятий;
- 2) рациональный выбор антибиотиков и антисептиков при проведении эмпирической антибиотико - и антисептикотерапии гнойно-септических

заболеваний и профилактической антисептики слизистых оболочек, свежих ран, ожогов и др.;

3) определение наиболее активных дезинфектантов и антисептиков в отношении госпитальных экovarов микроорганизмов и, следовательно, повышение эффективности дезинфекции и профилактической антисептики (хирургическая антисептика рук и операционного поля, гигиеническая антисептика рук медперсонала и пациентов);

4) проведение обоснованной политики закупки и распределения антимикробных препаратов (антибиотики, антисептики, дезинфектанты) для отделений больницы.

Для рационального приобретения антибиотиков и антисептиков (наряду с фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами) необходимо использовать результаты микробиологического мониторинга этиологии (ранжированная частота выделения этиологически значимых микроорганизмов) отдельных нозологических форм заболеваний (группы заболеваний) и устойчивости их возбудителей к этим препаратам, а также учитывать количество случаев заболеваний ВБИ в течение предыдущего года. При использовании такого подхода к приобретению антибиотиков и антисептиков будет необходима регистрация всех случаев ВБИ в отделениях, что (вольнo или невольнo) позволит также иметь более объективные данные по заболеваемости ВБИ в ЛПУ РБ, оценивать экономические затраты на лечение и экономическую эффективность противоэпидемических мероприятий.

При выборе дезинфектантов для закупки в ЛПУ необходимо учитывать, прежде всего, их антимикробную активность и частоту устойчивости к ним определённых микроорганизмов, преобладающих в экосистеме отделения (возбудители туберкулёза, вирусных и бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей, урологических, желудочно-кишечных, гнойно-септических и др. заболеваний), а также частоту и массивность контаминации потенциально опасными микроорганизмами объектов больничной среды, подлежащих дезинфекции.

Данные микробиологического мониторинга устойчивости возбудителей внутрибольничной инфекции к антисептикам и дезинфектантам являются важным элементом эпидемиологического надзора для построения рациональной системы мер борьбы и профилактики этой группы заболеваний.

Литература

1. Абаев Ю.К., Адарченко А.А. Динамика устойчивости к антисептикам возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у детей // Вестник хирургии. – 1996. - №4. – С.35-37.
2. Адарченко А.А., Красильников А.П., Собошук О.П. Чувствительность к антисептикам у клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa* // Антибиотики и химиотерапия. – 1989. –Т. 34, №2. – С.902 – 907.

3. Адарченко А.А. Внутрибольничные инфекции: определения понятия, критерии диагностики, классификация// Здравоохранение. – 2000. - №8. – С. 41-43.
4. Будевская Т.В., Адарченко А.А., Соснин Г.Г. Показатели чувствительности микроорганизмов к антисептикам при апикальном периодонтите.//Стоматология. – 1989. - №3. – С. 23-25.
5. Гудкова Е.И., Адарченко А.А., Ласточкина Т.М., Симоненко Л.И., Слабко И.Н. Чувствительность к новым дезинфектантам клинических штаммов микробов. Методы определения.// Актуальные проблемы современной медицины: матер. юбил. Научн. конф. посвящ. 80-летию БГМУ. / Под ред. С.Л. Кабака. – Минск. БГМУ, 2001. – 4. 1.-С.89-91.
6. Королевич М.П., Слабко И.Н., Адарченко А.А., Собошук О.П.. Чувствительность выделенных от больных с послеоперационной раневой инфекцией микроорганизмов к антисептикам.// Здравоохранение. – 1986.- №6.- С.16-18.
7. Красильников А.П., Адарченко А.А., Собошук О.П., Чувствительность к антисептикам клинических штаммов *Staphylococcus aureus* // Ж.микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 1989. -№7. – С.30-36.
8. Красильников А.П. Справочник по антисептике.//Минск.: Выш. Шк., 1995. – 267с
9. Леонович С.С. Клиническая и микробиологическая оценка открытого метода лечения ожоговой раны.// Внутрибольничные инфекции – проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. Росс. Науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 1999. – С. 137-138.
10. Методические указания по эпидемиологическому надзору за внутрибольничными инфекциями. – М., 1988. - 20с.
11. Методика определения чувствительности-устойчивости бактерий к антисептикам: Метод. рекомендации //– Сост. А.А.Адарченко, А.П. Красильников, О.П. Собошук – Минск. 1989. – 20с.
12. Методы испытания противомикробной активности антисептиков профилактического назначения: Метод. указания МЗ РБ.– //Сост.: Е.И. Гудкова, А.П. Красильников, А.А. Адарченко. – Минск. 1997. – 11с.
13. Методы испытания противомикробной активности дезинфицирующих средств: Временная инструкция МЗ РБ.–//Сост.: Е.И.Гудкова, А.П. Красильников, А.А. Адарченко, Т.М. Ласточкина, Л.П. Симоненко. – Минск., 1998. – 8с.
14. Титов Л.П., Адарченко А.А., Гудкова Е.И., Микробиологический мониторинг устойчивости возбудителей внутрибольничных инфекций к антимикробным препаратам.//Мед. новости. – 1999. - №8. – С. 8-10.
15. Handbuch der Antiseptik: in 3 Bd/ - Berlin : Veb. Verlag Volk und Gesundheit, 1984 – 1987.
16. Krasilnikov A.P., Adarchenko A.A., Gudkova E.I. Klinische Bedeutung der Empfindlichkeit nosokomialer bakteriellen Krankenhfuserreger gegen Antiseptika// Klinische Antiseptik.- Berlin, 1992. – Kap. 21. - P.401 – 404.