

Г. А. Скороход¹, Е. И. Гудкова¹, Ж. Ф. Циркунова¹,
В. В. Слизень¹, Т. А. Канашкова¹, М. П. Королевич², А. Г. Чистый¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ СТАФИЛОКОККОВ К АНТИСЕПТИЧЕСКИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Минская центральная районная больница»²

Изучена *in vitro* чувствительность клинических изолятов *S. aureus*, в том числе метициллинрезистентного (MRSA) и метициллинчувствительного (MSSA), *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* к 7 различным антисептическим лекарственным средствам: хлоргексидину, мукосанину, септомирину, бетадину, фукорцину, бриллиантовому зеленому и диоксидину. Определение чувствительности исследуемых бактериальных культур выполняли в 96-луночных планшетах методом разведений антисептических средств в триптиказосоевом бульоне (ТСБ) с применением редоксиндикатора 2,3,5-трифенил-тетразолий-хлорида (ТТХ). Антисептические средства разводили пошагово от исходных рабочих концентраций. Для оценки антимикробной активности антисептиков вместо МИК (минимальная ингибирующая концентрация) использовали основной универсальный показатель МИР (максимальное ингибирующее разведение), а для оценки чувствительности популяции в целом – МИР среднее (МИР_{ср.}) и МИР₁₀₀. Величины МИР₁₀₀ зависели от вида антисептика и находились в диапазоне значений 4–256. Наибольшую активность в отношении *S. aureus* проявляли фукорцин и бриллиантовый зеленый (МИР₁₀₀ = 128), а также хлоргексидин и мукосанин (МИР₁₀₀ = 64 и 32, соответственно) и значительно меньшую – септомирин, бетадин (МИР₁₀₀ = 8) и диоксидин (МИР₁₀₀ = 4). Значения МИР₁₀₀ антисептиков в отношении MRSA и MSSA не различались.

Согласно значениям МИР₁₀₀, *S. aureus* был в 2–4 раза более устойчивым к 4 из исследованных 7 антисептиков по сравнению с коагулазоотрицательными стафилококками. Значения МИР₁₀₀ антисептиков в отношении исследуемых популяций *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* не различались.

Ключевые слова: антисептики, стафилококки, показатели чувствительности.

**G. A. Skorokhod, E. I. Gudkova, Zh. F. Tsyrukunova,
V. V. Slizen, T. A. Kanashkova, M. P. Korolevich, A. G. Chistyh**

SUSCEPTIBILITY OF STAPHYLOCOCCI CLINICAL ISOLATES TO ANTISEPTICS

*The study represents results on susceptibility detection to antiseptics of *S. aureus* clinical isolates, including methicillin-resistant and sensitive (MRSA and MSSA), *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*. Susceptibility to seven different antiseptics (chlorhexidine, mucosanin, septomyrin, betadin, fucorcin, brilliant green, dioxidine) was studied by dilution method in 96-wells plates. Two-fold dilutions of antiseptics were performed in trypticase-soy broth (TSB) containing 2,3,5-triphenyl-tetrazolium chloride (TTX) as redox indicator to determine maximum inhibitory dilution (MID) – maximal antiseptics' dilution inhibiting bacterial growth that may be revealed by redox indicator color change.*

*For the assessment of the population susceptibility there were MIDmedium and MID100 used. The values of MID100 depended on the antiseptic type and ranged from 4 to 256 folds. The highest activity against *S. aureus* was displayed by fucorcin and brilliant green (MID100 = 128), as well as by chlorhexidine and mucosanin (MID100 = 64 and 32, respectively) and the lowest activity – by septomyrin, betadine (MID100 = 8) and dioxidine (MID100 = 4). All antiseptics were identically active against both MRSA and MSSA since there was no difference in MID100 values for antiseptics detected. According to the results of the MID100 values detection for *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci, *S. aureus* was 2–4 times more resistant to 4 of the 7 antiseptics tested, but no difference in susceptibility was detected between *S. epidermidis* and *S. haemolyticus*.*

Key words: antiseptics, staphylococci, sensitivity indicators.

Эффективная антимикробная химиотерапия послеоперационных, ожоговых, посттравматических и других гнойно-септических инфекций (ГСИ) остается актуальной проблемой хирургии, имея свою специфику в силу особенностей течения раневого процесса, различных сроков госпитализации, изменения этиологии раневых инфекций, нарастания числа осложнений со стороны операционной и ожоговых ран с возможностью перехода в тяжелый сепсис [6, 8, 10].

Наиболее частым возбудителем ГСИ кожи и мягких тканей является золотистый стафилококк, на долю которого в структуре этих заболеваний, по результатам проведения эпидемиологического исследования «МАРАФОН» (Россия), приходится 43,7 % [1].

В последние годы во всем мире отмечается увеличение значимости в этиологии ГСИ метициллин-резистентного золотистого стафилококка, обладающего устойчивостью к бета-лактамам антибиотикам, которая часто ассоциируется с устойчивостью к другим классам антибактериальных препаратов, в частности, макролидам, аминогликозидам, линкозамидам, фторхинолонам. Если раньше MRSA оценивались как внутрибольничный патоген, то в последние годы они стали выделяться и от пациентов с внебольничными инфекциями, главным образом, кожи и мягких тканей [7].

Согласно данным литературы, коагулазонегативные стафилококки, в особенности *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*, являются типичными нозокомиальными патогенами, вызывающими трудности в лечении указанных инфекций, что обусловлено высокой

частотой распространения среди них метициллин-резистентных [3, 7, 9].

В связи с этим, приоритет в лечении и профилактике местных инфекций должен принадлежать антисептическим лекарственным средствам. Многие антисептики обладают более широким спектром и механизмами действия по сравнению с антибиотиками, в том числе деструктивным. К ним реже формируются устойчивые клинические варианты микроорганизмов, особенно множественнорезистентные. Низкая растворимость антисептиков в тканевых жидкостях, слабая и медленная резорбция позволяют создать на необходимое время стабильную и достаточную для подавления микроорганизмов концентрацию в местном очаге. Кроме того, антисептические лекарственные средства можно использовать в различных галеновых формах, создавать на их основе многоцелевые и комплексные лекарственные средства [2, 4, 15].

Цель настоящего исследования – оценить *in vitro* чувствительность *S. aureus*, в том числе MRSA и MSSA, *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* к антисептическим лекарственным средствам и, соответственно, оценить степень активности антисептических средств в отношении стафилококков исследуемых видов.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили клинические изоляты *S. aureus* (22 изолята – метициллинрезистентных (MRSA) и 28 – метициллинчувствительных (MSSA)), *S. epidermidis* – 22 изолята и *S. haemolyticus* – 24 изолята, а также антисепти-

ческие лекарственные средства производства фармацевтических предприятий Республики Беларусь, Украины, Венгрии и Российской Федерации: хлоргексидина биглюконат (РУП «Белмедпрепараты»); мукоcанин (ЗАО «Беласептика»); септомирин (РУП «Белмедпрепараты»); бетадин (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» Будапешт-Венгрия), фукоpcин (ООО «Тернофарм», Украина); бриллиантовый зеленый (РУП «Белмедпрепараты»); диоксидин (хиндиокс) (ОАО «Новосибхимфарм», Россия).

Оценку чувствительности-устойчивости культур стафилококков выполняли в 96-луночных пластиковых планшетах методом разведений антисептиков в триптиказо-соевом бульоне (ТСБ) с применением редоксиндикатора 2,3,5-трифенил-тетразолий-хлорида (ТТХ).

Для оценки чувствительности стафилококков к антисептическим лекарственным средствам, в том числе имеющим сложный состав (содержащих несколько АДВ), вместо МИК (минимальной ингибирующей концентрации) предложено использовать основной, универсальный показатель МИР (максимальное ингибирующее разведение) – максимальное разведение антисептического средства от его рабочей концентрации, при котором отмечается задержка роста тест-культуры. Для оценки чувствительности популяции в целом – МИР среднее (МИР_{ср.}) и МИР₁₀₀.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 с применением ряда показателей представлены результаты оценки чувствительности к антисептикам клинических изолятов *S. aureus*.

Как следует из таблицы, значения МИР каждого из исследуемых антисептиков в отношении клини-

ческих изолятов *S. aureus* варьировали в определенной степени, что связано с неоднородностью популяции по признаку чувствительности-устойчивости. Наименьшие значения МИР антисептиков соответствовали МИР₁₀₀ для данной популяции бактерий. Величины МИР₁₀₀ зависели от вида антисептика и находились в диапазоне 4–128. Исходя из значений МИР₁₀₀, наибольшую активность в отношении *S. aureus* проявляли фукоpcин и бриллиантовый зеленый (МИР₁₀₀ = 128), а также хлоргексидин и мукоcанин (МИР₁₀₀ = 64 и 32, соответственно) и значительно меньшую – септомирин, бетадин (МИР₁₀₀ = 8) и диоксидин (МИР₁₀₀ = 4).

Значения МИР_{ср.} позволяют сравнить степень активности различных антисептиков в отношении исследованной популяции стафилококка при равных значениях МИР₁₀₀. Так, при одинаковых значениях МИР₁₀₀ фукоpcина и бриллиантового зеленого (128 и 128), септомирина и бетадина (8 и 8) МИР среднее бриллиантового зеленого было значительно выше, чем фукоpcина (278,2 ± 17,1 против 205,1 ± 8,56), а септомирина – выше, чем бетадина (29,4 ± 0,82 против 17,1 ± 1,73), следовательно, и выше степень активности. В обоих случаях различия статистически значимы.

В таблице 2 дана сравнительная оценка результатов определения чувствительности к антисептикам метициллинрезистентного и метициллинчувствительного *S. aureus*.

Как видно из таблицы, степень антимикробной активности антисептиков в целом не зависела от принадлежности изолятов *S. aureus* к MRSA или MSSA. Однако, согласно значениям МИР_{ср.}, MRSA были более чувствительны к бетадину

Таблица 1. Чувствительность клинических изолятов *S. aureus* (n = 50) к антисептикам

Антисептик	Показатели чувствительности:			
	МИР	чувствительные изоляты		МИР _{ср.}
		абсолютное число	%	
Хлоргексидин	64	9	18,0±5,43	113,0 ± 3,51
	128	41	82,0±5,43	
Мукоcанин	32	4	8,0 ± 3,84	79,9 ± 4,07
	64	36	72,0 ± 6,35	
Септомирин	8	3	6,0 ± 3,36	29,4 ± 0,82
	32	47	94,0 ± 3,36	
Бетадин	8	21	42,0 ± 6,98	17,1 ± 1,73
	16	3	6,0 ± 3,36	
Фукоpcин	32	26	52,0 ± 7,07	205,1 ± 8,56
	128	16	32,0 ± 6,60	
Бриллиантовый зеленый	256	34	68,0 ± 6,60	278,2 ± 17,1
	128	5	10,0 ± 4,24	
Диоксидин (хиндиокс)	512	11	22,0 ± 5,86	8,7 ± 0,66
	4	10	20,0 ± 5,66	
	8	24	48,0 ± 7,07	
	16	16	32,0 ± 6,60	

Таблица 2. Сравнительная оценка чувствительности клинических изолятов метициллинрезистентного (MRSA) и метициллинчувствительного *S. aureus* (MSSA) к антисептикам

Антисептик	Показатели чувствительности:							
	MRSA (n = 22)				MSSA (n = 28)			
	МИР	чувствительные изоляты		МИР _{ср}	МИР	чувствительные изоляты		МИР _{ср}
абс		%	абс			%		
Хлоргексидин	64	6	27,3 ± 9,50	106,0 ± 6,29	64	3	10,7 ± 5,85	118,8 ± 3,83
	128	16	72,7 ± 9,50		128	25	89,3 ± 5,85	
Мукосанин	32	1	4,5 ± 4,44	79,8 ± 5,85	32	3	10,7 ± 5,85	80,0 ± 5,82
	64	17	77,3 ± 8,93		64	19	67,8 ± 8,83	
	128	4	18,2 ± 8,22		256	6	21,4 ± 7,75	
Септомирин	8	1	4,5 ± 4,44	30,0 ± 1,08	8	2	7,1 ± 4,87	29,0 ± 1,2
	32	21	95,5 ± 4,44		32	26	92,9 ± 4,87	
Бетадин	8	7	31,8 ± 9,93	19,9 ± 2,56	8	14	63,6 ± 9,45	15,2 ± 2,32
	16	1	4,5 ± 4,44		16	2	7,1 ± 4,87	
	32	14	63,6 ± 10,26		32	12	42,8 ± 9,35	
Фукорцин	128	3	13,6 ± 7,32	232,9 ± 9,66	128	13	46,4 ± 9,42	185,5 ± 12,47
	256	19	86,4 ± 7,32		256	15	53,6 ± 9,42	
Бриллиантовый зеленый	128	3	13,6 ± 7,32	248,1 ± 19,3	128	2	7,1 ± 4,87	304,4 ± 25,45
	256	17	77,3 ± 8,93		256	17	60,7 ± 9,23	
	512	2	9,1 ± 6,13		512	9	32,1 ± 8,83	
Диоксидин (хиндиокс)	4	6	27,3 ± 9,50	7,5 ± 0,86	4	4	14,4 ± 6,61	9,8 ± 0,9
	8	12	54,5 ± 10,62		8	12	42,8 ± 9,35	
	16	4	18,2 ± 8,22		16	12	42,8 ± 9,35	

(МИР_{ср} 19,9 ± 2,56 против 15,2 ± 2,32), и фукорцину (232,9 ± 9,66 против 185,5 ± 12,47). В последнем случае эти различия были статистически значимы. Напротив, согласно МИР_{ср} хлоргексидина и хиндиокса, MRSA были более устойчивы к этим антисептикам (106,0 ± 6,29 против 118,8 ± 3,83) и (7,5 ± 0,86 против 9,8 ± 0,9) соответственно, (различия статистически не значимы). Однако, значения МИР₁₀₀ антисептиков для MRSA и MSSA не различались.

Результаты исследования чувствительности-устойчивости к антисептикам коагулазоотрицательных стафилококков представлены в таблицах 3–5.

Как следует из результатов таблиц 3 и 4, значения МИР₁₀₀ антисептиков в отношении исследованных популяций *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* не различались.

Согласно значениям МИР₁₀₀ (таблица 5), изоляты *S. aureus* были в 2–4 раза более устойчивыми к 4 (хлоргексидину, септомирину, бриллиантовому зе-

Таблица 3. Чувствительность клинических изолятов *S. epidermidis* (n = 22) к антисептикам

Антисептик	Показатели чувствительности				
	МИР	Чувствительные изоляты		МИР ₁₀₀	МИР _{ср}
		абс	%		
Хлоргексидин	128	13	59,1 ± 10,48	128	170,0 ± 13,92
	256	9	40,9 ± 10,48		
Мукосанин	128	13	59,1 ± 9,48	128	170,0 ± 13,92
	256	9	40,9 ± 9,48		
Септомирин	16	11	50,0 ± 10,66	16	22,6 ± 1,76
	32	11	50,0 ± 10,66		
Бетадин	8	5	22,7 ± 8,93	8	17,6 ± 2,14
	16	9	40,9 ± 10,48		
	32	8	36,4 ± 10,26		
Фукорцин	128	5	22,7 ± 8,93	128	329,4 ± 37,73
	256	4	18,2 ± 8,22		
	512	13	59,1 ± 10,48		
Бриллиантовый зеленый	256	3	13,6 ± 7,32	256	528,4 ± 51,16
	512	15	68,2 ± 9,93		
	1024	4	18,2 ± 8,22		
Диоксидин (хиндиокс)	4	5	22,7 ± 8,93	4	8,8 ± 1,05
	8	9	40,9 ± 10,48		
	16	8	36,4 ± 10,26		

Таблица 4. Чувствительность клинических изолятов *S. haemolyticus* (n = 24) к антисептикам

Антисептик	Показатели чувствительности				
	МИР	чувствительные изоляты		МИР ₁₀₀	МИР _{ср}
		абс	%		
Хлоргексидин	128	18	75,0 ± 8,84	128	152,2 ± 11,67
	256	6	25,0 ± 8,84		
Мукосанин	128	20	83,3 ± 7,61	128	143,7 ± 10,1
	256	4	16,7 ± 7,61		
Септомирин	16	22	91,7 ± 5,64	16	17,0 ± 0,9
	32	2	8,3 ± 5,64		
Бетадин	8	5	20,8 ± 8,29	8	16,0 ± 1,69
	16	14	58,4 ± 10,06		
	32	5	20,8 ± 8,29		
Фукорцин	128	12	50,0 ± 10,21	128	191,8 ± 23,12
	256	10	41,7 ± 10,06		
	512	2	8,3 ± 5,64		
Бриллиантовый зеленый	256	5	20,8 ± 8,29	256	443,2 ± 21,92
	512	19	79,2 ± 8,29		
Диоксидин (хиндиокс)	4	7	29,2 ± 9,28	4	8,0 ± 0,99
	8	10	41,6 ± 10,06		
	16	7	29,2 ± 9,28		

Таблица 5. Чувствительность (МИР₁₀₀) клинических изолятов стафилококков к антисептикам

Антисептики	Значения МИР ₁₀₀		
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. haemolyticus</i>
Хлоргексидин	64	128	128
Мукосанин	32	128	128
Септомирин	8	16	16
Бетадин	8	8	8
Фукорцин	128	128	128
Бриллиантовый зеленый	128	256	256
Диоксидин (хиндиокс)	4	4	4

леному, мукосанину) из 7 исследованных антисептиков по сравнению с изолятами коагулазонегативных стафилококков *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*, а по чувствительности к бетадину, фукорцину и диоксидину – не различались.

Выводы

1. Среди изученных изолятов стафилококков, возбудителей ГСИ, не выявлено вариантов, устойчивых к применяемым в клинической практике концентрациям антисептических лекарственных средств.
2. Наибольшую активность в отношении *S. aureus* проявляли фукорцин и бриллиантовый зеленый (МИР₁₀₀ = 128), а также хлоргексидин и мукосанин (МИР₁₀₀ = 64 и 32, соответственно) и значительно меньшую – септомирин, бетадин (МИР₁₀₀ = 8) и диоксидин (МИР₁₀₀ = 4).
3. Значения МИР₁₀₀ антисептиков в отношении MRSA и MSSA не различались.
4. Согласно значениям МИР₁₀₀, изоляты *S. aureus* были в 2–4 раза более устойчивыми к 4 из 7 исследованных антисептиков по сравнению

с изолятами коагулазонегативных стафилококков *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*.

5. Значения МИР₁₀₀ антисептиков в отношении исследованных популяций *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* не различались.

Литература

1. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 / А. В. Романов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 57–62.
2. Белобородов, В. Б. Практические подходы к повышению эффективности подавления резистентной грамотрицательной флоры / В. Б. Белобородов // Consilium medicum. Хирургия. – 2014. – № 12. – С. 58–63.
3. Гостев, В. В. Антибиотикорезистентность коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы / В. В. Гостев, О. С. Калиногорская, А. Н. Круглов, С. В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60. – С. 23–28.
4. Морозова, Н. С. Современный взгляд на роль антисептиков в профилактике и лечении гнойно-септических осложнений у пациентов хирургического профиля / Н. С. Морозова, Ю. И. Налапко // Украинський журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 6–9.
5. Некоторые антисептики в лечении гнойных ран / А. Ю. Григорьян [и др.] // Международный академический вестник – 2014. – № 4. – С. 6–8.
6. Особенности инфицирования ожоговых ран / В. А. Самарцев [и др.] // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 199–206.
7. Результаты исследования чувствительности к ванкомицину метициллинорезистентных стафилококков в клинических отделениях крупного многопрофильного стацио-

нара и рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии вызванной ими инфекции / В. А. Вериковский, О. Е. Минаков, О. И. Денисова, Е. В. Бондаренко // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60. – С. 35–38.

8. *Современные* тенденции антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области / О. Ю. Куцепалова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63. – С. 25–29.

9. *Структурный* полиморфизм геномных островов, кодирующих резистентность к бета-лактамам антибио-

Оригинальные научные публикации

тикам, у коагулазонегативных стафилококков, выделенных в стационарах Российской Федерации / О. А. Дмитриенко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60. – С. 3–10.

10. *Этиологическая* характеристика возбудителей внутрибольничных инфекций в г. Ростове-на-Дону / О. Ю. Куцевалова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2014. – № 1. – С. 29–32.

Поступила 17.09.2019 г.