



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредитель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

**Издатель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

[www.iacmac.ru](http://www.iacmac.ru)

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

**Подписные индексы**

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

**82125** – для индивидуальных подписчиков;

**82126** – для организаций.

**Подписка на сайте издателя**

<https://service.iacmac.ru>

**Адрес для корреспонденции**

214019, г. Смоленск, а/я 5.  
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

Электронная версия журнала:  
[www.cmac-journal.ru](http://www.cmac-journal.ru)

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А.  
Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном

### Антимикробные препараты

- 21 Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С.  
Доксициклин в современной клинической практике
- 30 Багин В.А., Руднов В.А., Астафьева М.Н.  
Применение хлоргексидина для профилактики госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы

### Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Андреев В.А., Беккер Г.Г., Варганова А.Н., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кириллова Г.Ш., Кречикова О.И., Лазарева А.В., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Наговицина С.Г., Петрова Т.А., Рахманова О.А., Сало Е.А., Чернявская Ю.Л., Яранцева Н.З.
- 40 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
- 47 Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией
- Макаров Д.А., Карабанов С.Ю., Крылова Е.А., Поболелова Ю.И., Иванова О.Е., Гергель М.А., Куликовский А.В., Сухоедова А.В.
- 53 Опыт использования онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных бактерий

### Опыт работы

- Борисов А.М., Галанкин Т.Л., Божкова С.А., Вербицкая Е.В., Касимова А.Р., Королёва Е.М.
- 60 Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики
- Кузнецова М.В., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Афанасьевская Е.В., Гаврилов В.А., Самарцев В.А.
- 67 Влияние хирургического гемостатического препарата «Гемоблок»™ на бактериальную колонизацию *in vitro*
- Лукашик С.П., Карпов И.А., Синявская М.В., Даниленко Н.Г., Анисько Л.А., Давыденко О.Г., Красько О.В.
- 71 Оценка эффективности и безопасности препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и полиморфизмом UGT1A1\*28

## Применение хлоргексидина для профилактики госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы

Багин В.А.<sup>1,2</sup>, Руднов В.А.<sup>1,2</sup>, Астафьева М.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №40, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Контактный адрес:

Владимир Анатольевич Багин  
Эл. почта: baginvla@gmail.com

Ключевые слова: хлоргексидин, госпитальные инфекции, нозокомиальные инфекции, отделение реанимации и интенсивной терапии, ОРИТ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

В статье приведен анализ литературных данных об использовании различных форм хлоргексидина для профилактики госпитальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Использование 0,5–2,0% спиртового раствора хлоргексидина строго рекомендовано в качестве препарата первой линии для обработки операционного поля перед хирургической операцией или пункцией сосуда для снижения риска инфекций в области хирургического вмешательства и катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК). Следует рассмотреть возможность следующих мероприятий: ежедневная обработка кожи пациентов ОРИТ водным раствором хлоргексидина для снижения риска КАИК; использование повязок для сосудистых катетеров, импрегнированных хлоргексидином для снижения риска КАИК и колонизации катетера; обработка наружного отверстия мочеиспускательного канала водным раствором хлоргексидина для профилактики катетер-ассоциированных инфекций мочевых путей. Не оправданно рутинное использование хлоргексидина для обработки полости рта для профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии. Во всех случаях использования хлоргексидина следует учитывать вероятность развития контактного дерматита, анафилаксии и возможность появления резистентных к нему штаммов микроорганизмов.

Review

## Use of chlorhexidine for the prophylaxis of nosocomial infections in ICU

Bagin V.A.<sup>1,2</sup>, Rudnov V.A.<sup>1,2</sup>, Astafieva M.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital #40, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Contacts:

Vladimir A. Bagin  
E-mail: baginvla@gmail.com

Key words: chlorhexidine, nosocomial infections, intensive care unit, ICU.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

This review summarizes published data on the use of chlorhexidine for the prevention of nosocomial infections in the intensive care units (ICU). The use of a 0.5–2.0% alcohol solution of chlorhexidine is strongly recommended for the surgical site decontamination before surgical intervention or vascular puncture for the prevention of surgical site infections and catheter-associated bloodstream infections. The following measures could be considered: daily skin decontamination with water solution of chlorhexidine (chlorhexidine bathing) in ICU for the prevention of catheter-associated bloodstream infection; the use of impregnated with chlorhexidine dressing for the prevention of catheter-associated bloodstream infections and catheter colonization; cleaning of the urinary meatus with water solution of chlorhexidine for the prevention of catheter-associated urinary tract infections. A routine use of chlorhexidine solution for oral care to prevent ventilator-associated pneumonia is not reasonable. The risks of contact dermatitis, anaphylaxis and emergence of chlorhexidine-resistant microorganisms should be considered when using chlorhexidine.

### Введение

Хлоргексидина биглюконат был впервые синтезирован в 1950-х гг. в рамках создания нового эффективного препарата для борьбы с малярией [1]. С тех пор практика борьбы с госпитальными инфекциями привела к широкому распространению растворов хлоргексидина для гигиены рук медицинского персонала, обработки операционного поля, медицинских инструментов и устройств и др. [2]. В настоящее время известно, что данные по эффективности и безопасности хлоргексидина проти-

воречивы. С одной стороны, за счет длительной антибактериальной активности, сохраняющейся до 6 ч. после обработки, растворы хлоргексидина могут обладать большей эффективностью, чем, например, растворы спиртов [3]. С другой стороны, в ряде недавно проведенных исследований не было показано дополнительных преимуществ добавления в спиртовые растворы активных ингредиентов, в том числе хлоргексидина, а наоборот, были продемонстрированы потенциальные риски их

использования [4]. В данном обзоре обсуждаются преимущества и недостатки хлоргексидина, используемого для профилактики госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

### Механизм действия хлоргексидина

Хлоргексидин – молекула, состоящая из двух бигуанидных цепей, связанных гексамелитеновой цепью, – обычно используется в виде биглюконата для образования растворимых соединений (хлоргексидин биглюконат). Растворы хлоргексидина бесцветны, не имеют запаха и имеют чрезвычайно горький вкус [5]. При местном применении производные хлоргексидина ковалентно связываются с белками кожи или слизистой оболочки и дают стойкий антимикробный эффект с ограниченным системным всасыванием даже после перорального приема [6]. Хлоргексидин взаимодействует с фосфат-содержащими белковыми структурами в клеточной стенке бактерий, что приводит к смещению осмотического равновесия, повреждению цитоплазматической мембраны бактерии и потере цитоплазматических компонентов. В высоких концентрациях хлоргексидин проникает внутрь клетки и создает стойкие преципитаты с аденозинтрифосфатом и нуклеиновыми кислотами, что приводит к гибели клетки [5]. Помимо бактериостатического и бактерицидного действия, хлоргексидин обладает также фунгистатическим, фунгицидным и некоторым противовирусным эффектом, но мало активен в отношении кислотоустойчивых бактерий и бактериальных спор [5]. Более длительное воздействие хлоргексидина увеличивает бактерицидный эффект. В связи с тем что хлоргексидин имеет более высокий аффинитет к клеточной стенке грамположительных микроорганизмов, минимальная ингибирующая концентрация для грамположительных бактерий ниже, чем для грамотрицательных [5].

### Хлоргексидин для профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – одна из наиболее распространенных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В странах Юго-Восточной Азии (Таиланде, Вьетнаме, Филиппинах, Малайзии, Сингапуре и Индонезии) частота ВАП составляет 14,7 (95% ДИ: 11,7–17,7) случаев на 1000 дней искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [7]. По данным крупного многоцентрового российского исследования «ЭРГИНИ» (2016), доля инфекций нижних дыхательных путей, включая ВАП, составляет 42,2% от общего количества инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [8]. В странах с высоким уровнем доходов населения частота ВАП значительно ниже и, например, в США составляет от 0,0 в некоторых детских ОРИТ до 4,4 случаев на 1000 дней ИВЛ в ОРИТ ожогового профиля [9]. Развитие госпитальной пневмонии, особенно ВАП, обычно связано с микро- и макроаспирацией содержимого ротоглотки [10], в связи с чем обработка полости рта хлоргексидином может выглядеть привлекательной альтернативой классической селективной деконтаминации ЖКТ при помощи антибактериальных препаратов,

поскольку с меньшей вероятностью вызовет устойчивость к антибиотикам [11, 12]. Несколько квазиэкспериментальных и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировали приемлемую эффективность обработки полости рта хлоргексидином для профилактики ВАП и других госпитальных инфекций дыхательных путей, особенно у пациентов высокого риска [13–15]. Одно из первых рандомизированных исследований DeRiso A. и соавт. (1996), включавшее 353 кардиохирургических пациента, показало снижение общей частоты госпитальных инфекций на 65% (24/180 vs 8/173;  $p < 0,01$ ); также было отмечено снижение летальности с 5,56% до 1,16% ( $p < 0,05$ ) в группе пациентов, получавших обработку полости рта 0,12% водным раствором хлоргексидина биглюконата по сравнению с плацебо [13]. В рандомизированном исследовании Houston S. и соавт. (2002) сравнивалась эффективность обработки полости рта 0,12% водным раствором хлоргексидина и обработки «Листерином» (ополаскиватель для полости рта, также обладающий антибактериальным эффектом). Значимое снижение частоты госпитальной пневмонии на 71% получено только в группе пациентов с высоким риском ее развития (ИВЛ более 24 ч. и высокий уровень бактериальной колонизации) (2/10 vs 7/10;  $p = 0,02$ ) [14]. Наконец, в квазиэкспериментальном исследовании Nicolosi L. и соавт. (2014), также проведенном у кардиохирургических пациентов, показано более чем трехкратное снижение риска развития госпитальной пневмонии (2,7% [95% ДИ: 0,7–7,8] vs 8,7% [95% ДИ: 4,9–14,7],  $p = 0,04$ ) в группе пациентов, получивших деконтаминацию 0,12% водным раствором хлоргексидина, в сравнении с контрольной группой; никакого влияния на летальность не отмечалось [15]. По результатам проведенных клинических исследований, ряд авторитетных европейских и североамериканских экспертных групп (American Thoracic Society, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, The European VAP Care Bundle Contributors) рассматривали обработку полости рта хлоргексидином как важнейший компонент профилактики ВАП [16–18]. Тем не менее эффективность и безопасность рутинного использования раствора хлоргексидина для обработки полости рта у пациентов ОРИТ еще недостаточно изучены. В одном из крупных метаанализов, проведенных Klompas M. и соавт. (2014), снижение частоты госпитальных пневмоний было получено только для популяции кардиохирургических пациентов (OR = 0,56; 95% ДИ: 0,41–0,77), в то время как для общей популяции пациентов ОРИТ эффект был статистически не значим (OR = 0,88; 95% ДИ: 0,66–1,16) [19]. Кроме того, при стратификации исследований по методологии снижение частоты госпитальных пневмоний было показано только при метаанализе всех исследований, а при анализе «двойных слепых» – эффект отсутствовал, что свидетельствует о возможном наличии систематической ошибки [19]. Важно отметить, что в исследованиях используется раствор хлоргексидина в различных концентрациях – от 0,12% до 2%. Plantiga N. и соавт. (2016) зарегистрировали неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку рта (эрозии, изъязвления, кровоточивость) у 9,8% пациентов, получавших обработку полости рта 2% раствором хлоргексидина [20].

Вероятно, этот же механизм цитотоксичности может лежать в основе развития острого респираторного дистресс-синдрома при попадании хлоргексидина в нижние отделы дыхательных путей [21]. Как ни парадоксально, но существует вероятность того, что применение раствора хлоргексидина для обработки полости рта у пациентов может быть ассоциировано с повышением летальности. В эксперименте на крысах показано выраженное влияние раствора хлоргексидина на гематологические и биохимические показатели крови и патогистологические изменения в легких и печени после инстилляций его в трахею, причем изменения в легких прямо зависят от концентрации раствора [22]. Есть отдельные сообщения о развитии фатальных случаев острого респираторного дистресс-синдрома у людей при случайной аспирации раствора хлоргексидина [23]. В метаанализе Price R. и соавт. (2014) продемонстрировано увеличение летальности при применении обработки рта хлоргексидином (ОШ = 1,25; 95% ДИ: 1,05–1,50), при этом селективная орофарингеальная деконтаминация и деконтаминация ЖКТ неабсорбируемыми антибактериальными препаратами способствовали снижению летальности [24]. В крупнейшем когортном исследовании Descherper M. и соавт. (2018), включившем 82274 пациента, выявлена взаимосвязь между обработкой полости рта хлоргексидином и повышенным риском смерти (ОР = 2,92; 95% ДИ: 2,62–3,26), при этом ассоциация была тем сильнее, чем меньше был исходный риск неблагоприятного исхода [25]. Таким образом, на сегодняшний день кажется неоправданным рутинное использование хлоргексидина для обработки полости рта у пациентов на ИВЛ, пока не получены убедительные доказательства обратного. Разумной альтернативой представляется обычный уход за полостью рта без применения антисептиков.

### Хлоргексидин для профилактики катетер-ассоциированных инфекций кровотока

Госпитализированным пациентам, особенно в ОРИТ, часто требуется установка центрального венозного катетера (ЦВК) [26]. Установка ЦВК обеспечивает надежный сосудистый доступ при необходимости быстрой регидратации, введении вазоактивных препаратов, ирритантов и парентерального питания, но может увеличивать риски развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) [27]. Частота возникновения КАИК зависит от многих модифицируемых и не модифицируемых факторов, в том числе от качества оказания медицинской помощи: например, в Германии распространенность КАИК составляет 0,2 случая на 1000 дней стояния катетера [28], в странах Азиатско-Тихоокеанского региона – 4,7 случаев на 1000 дней стояния катетера [29]; по данным многоцентрового российского исследования «CASCAT» (2008), распространенность КАИК в России составляет 5 случаев на 1000 дней катетеризации [30]. Развитие КАИК сопровождается увеличением потребления антибиотиков, длительности пребывания в стационаре, затрат на лечение, а также увеличением атрибутивной летальности на 7–46% [7]. Кожа пациента в месте введения катетера является основным источником развития ранних инфекций кровотока, поэтому решающее значе-

ние для их профилактики играет оптимальная стратегия обработки кожи перед пункцией и при уходе за катетером [31]. Изопропиловый спирт и этанол обладают одним из самых мощных и быстрых антимикробных эффектов, но очень быстро испаряются и поэтому не обладают остаточным действием [32]. Продолжительность действия хлоргексидина значительно больше, хотя оно и не такое мощное [3]. Сочетание эффектов спиртов и хлоргексидина может оказаться оптимальным вариантом для обеспечения быстрого и продолжительного эффекта. В рекомендательных документах многих стран, в том числе США, Великобритании и России, 0,5% спиртовой раствор хлоргексидина биглюконата рассматривается как препарат первой линии для обработки кожи перед введением сосудистого катетера и при последующем уходе [33–36]. Препаратом второй линии, а в некоторых рекомендациях как равный по эффективности препарат, рассматривается спиртовой раствор повидон-йода [37]. В предыдущие десятилетия в различных исследованиях сравнивались спиртовые и водные растворы хлоргексидина, йодофоров, бензалкония хлорида, бензилового спирта и других антисептиков для обработки операционного поля. Но сравнивать напрямую эти данные сложно, поскольку исследования имели различный дизайн, а исследуемые антисептики имели различную концентрацию. Кроме того, в настоящий момент точно не известно, следует ли обрабатывать кожу пациента моющим средством перед нанесением антисептика. В одном из последних крупных рандомизированных исследований CLEAN (2015) сравнивались две самые популярные стратегии обработки кожи перед установкой сосудистого катетера: 2% раствор хлоргексидина в 70% изопропиловом спирте и 5% раствор повидон-йода в 69% этиловом спирте. В популяции, включавшей 2546 пациентов, использование хлоргексидина ассоциировалось с более низким риском развития КАИК по сравнению с повидон-йодом (ОР = 0,15; 95% ДИ: 0,05–0,41;  $p = 0,0002$ ). В этом же исследовании не получено дополнительных преимуществ обработки кожи моющими средствами [38]. Эффективный способ снижения риска КАИК – обработка соединений и безыгольных портов сосудистых катетеров антисептическими растворами перед инъекцией. В исследовании Rupp M. и соавт. (2012) продемонстрирована достаточно хорошая эффективность 5-секундной обработки портов катетера 70% изопропиловым спиртом [39], однако в настоящее время неизвестно, будет ли в этом случае добавление в спирт хлоргексидина иметь дополнительное преимущество.

Среди эффективных стратегий профилактики КАИК в последнее время активно изучается перевязочный материал, импрегнированный антисептиками. В метаанализе Safdar N. и соавт. (9 РКИ, 6067 пациентов) использование импрегнированной хлоргексидином повязки приводило к снижению риска КАИК (ОР = 0,57; 95% ДИ: 0,42–0,79;  $p = 0,002$ ). Частота колонизации катетера также была снижена в группе хлоргексидина (ОР = 0,51; 95% ДИ: 0,39–0,67;  $p < 0,001$ ). Положительный эффект повязок с хлоргексидином распространялся на все виды катетеров, включая артериальные и катетеры для гемодинамического мониторинга. Нежелательные явления в общей популяции пациентов были редкими

и незначительными, за исключением новорожденных с низкой массой тела при рождении [40]. В недавнем метаанализе Wei L. и соавт. (2019), включавшем данные о 6028 пациентах из 12 РКИ, также показано преимущество повязок, импрегнированных хлоргексидином, в профилактике КАИК (ОР = 0,60; 95% ДИ: 0,42–0,85) и колонизации венозных катетеров (ОР = 0,46; 95% ДИ: 0,36–0,58) [41]. Наконец, в крупнейшем кокрейновском обзоре [22 РКИ, 7436 пациентов] сравнивалось 9 различных типов перевязочных материалов (марлевые повязки, полиуретановые (Opsite™, OpSite IV3000™, Tegaderm™), гидроколлоидные (Comfeel™), импрегнированные серебром (Algidex Ag IV PATCH™), импрегнированные хлоргексидином биглюконатом (Biopatch™, Tegaderm CHG IV Securement Dressing™). Результаты исследования свидетельствуют о том, что повязки, импрегнированные каким-либо антисептиком, снижают частоту КАИК в сравнении с другими типами повязок (ОР = 0,60; 95% ДИ: 0,39–0,93). Повязки, импрегнированные хлоргексидином, снижают частоту КАИК (на 1000 дней стояния катетера) по сравнению со стандартными повязками из полиуретана (ОР = 0,51; 95% ДИ: 0,33–0,78) [42]. В актуальных в настоящее время рекомендациях Советательного комитета по мероприятиям инфекционного контроля в стационарах (HICSPAC), Американского общества больницы эпидемиологии (SHEA) и других экспертных сообществ использование импрегнированных хлоргексидином повязок для профилактики КАИК имеет категорию доказательности 1B [33, 34].

### Хлоргексидин для профилактики инфекций в области хирургического вмешательства

Инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются наиболее распространенными осложнениями, связанными с оказанием медицинской помощи, частота которых, согласно масштабному исследованию Petrosillo N. и соавт. (2008), достигает 5,2% от всех прооперированных пациентов, причем более высокие показатели наблюдались в колоректальной хирургии (18,9%), хирургии желудка (13,6%) и после аппендэктомии (8,6%) [43]. ИОХВ обычно локализуются в коже и мягких тканях в области хирургического разреза, но не только; около 1/3 всех инфекций затрагивают глубокие органы и пространства, в области которых производилось оперативное вмешательство [44]. Развитие ИОХВ приводит к увеличению длительности госпитализации и стоимости лечения и является важным фактором, увеличивающим летальность. В исследовании Coello R. и соавт. (2005), проведенном в 140 больницах Великобритании, показано, что послеоперационная инфекция в области глубоких тканей и органов является независимым фактором риска смерти в сосудистой хирургии (ОР = 6,8; 95% ДИ: 3,0–15,4;  $p = 0,001$ ), колоректальной хирургии (ОР = 1,8; 95% ДИ: 1,1–3,2;  $p = 0,04$ ) и при протезировании тазобедренного сустава (ОР = 2,5; 95% ДИ: 1,3–4,6;  $p = 0,005$ ) [45]. Профилактика ИОХВ, основанная на снижении контаминации кожи в пределах хирургического поля и в самой ране, включает в себя периоперационную антибиотикопрофилактику и применение антисептиков [44]. Дважды наиболее часто ис-

пользуемыми в хирургии антисептиками являются спиртовые растворы хлоргексидина и йодофоров. Изучению различных антисептиков для обработки операционного поля посвящено несколько обзоров. Крупнейший систематический обзор Kamel C. и соавт. (20 исследований, 9520 пациентов) не позволил сделать выводы о преимуществах хлоргексидина биглюконата, спирта или йодофоров для обработки операционного поля из-за крайней гетерогенности исследований [46]. Метаанализ Lee I. и соавт. (2010), включавший 7 РКИ, в котором сравнивался хлоргексидин (0,5–4% раствор) с повидон-йодом или другими йодофорами (0,7–10% растворы) для предоперационной обработки поля, продемонстрировал преимущества хлоргексидина в снижении количества положительных кожных культур (ОР = 0,44; 95% ДИ: 0,35–0,56) и частоты ИОХВ (ОР = 0,64; 95% ДИ: 0,51–0,80) и снижение стоимости лечения [47]. Метаанализ Noorani A. и соавт. (2010), включавший 6 РКИ, также продемонстрировал преимущества обработки операционного поля раствором хлоргексидина перед повидон-йодом в снижении риска ИОХВ (ОР = 0,68; 95% ДИ: 0,50–0,94;  $p = 0,019$ ) [48]. В последний крупнейший метаанализ Privitera G. и соавт. (2017) были включены 19 РКИ, в которых сравнивался хлоргексидин (0,5–4,0%) с йодофорами для обработки операционного поля. Результаты метаанализа были в пользу хлоргексидина: снижение риска ИОХВ (ОР = 0,70; 95% ДИ: 0,52–0,92) и снижение бактериальной колонизации кожи (ОР = 0,45; 95% ДИ: 0,36–0,55) [49]. В текущих рекомендательных документах Национального института по качеству в здравоохранении (NICE, 2019), ВОЗ (2018) и других экспертных групп приводятся следующие рекомендации: (1) спиртовой раствор хлоргексидина рассматривается как средство первой линии для обработки операционного поля вдали от слизистых оболочек; (2) для хирургических процедур вблизи слизистых оболочек допускается использование водного раствора хлоргексидина; (3) для пациентов с противопоказаниями к применению хлоргексидина может быть рекомендован спиртовой раствор повидон-йода; (4) препаратами с самой низкой эффективностью считаются водные растворы йодофоров. Оптимальный антисептик для новорожденных и детей младше 2 месяцев не определен [50, 51].

### Хлоргексидин для профилактики катетер-ассоциированных инфекций мочевых путей

Инфекции мочевых путей являются одними из самых распространенных госпитальных инфекций и обычно ассоциированы с установкой мочевого катетера (катетер-ассоциированные инфекции мочевых путей – КАИМП) [52]. Доля госпитализированных пациентов, нуждающихся в установке мочевого катетера, зависит от различных условий и, например, в Австралии достигает 26% [53]. Масштабное исследование, выполненное Magill S. и соавт. в США (2014), показало, что доля КАИМП достигает 8,7% от всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [54], а в России, по данным исследования «ЭРГИНИ» (2016), – 19% [8]. Частота КАИМП сильно варьирует: в странах Юго-Восточной

Азии достигает 8,9 случаев на 1000 дней катетеризации [7], а в Германии – 0,68 [55]. Эффективная профилактика КАИМП может уменьшать экономическую нагрузку на систему здравоохранения, снижая длительность госпитализации и заболеваемость [56]. Наиболее эффективным способом профилактики КАИМП является сокращение времени стояния катетера и своевременное его удаление [57]. Тем не менее неизбежно, что определенная часть пациентов будет нуждаться в длительном стоянии мочевого катетера, в связи с чем оправдано применение других стратегий профилактики. В исследовании Fasugba O. и соавт. (2019) показано значимое снижение частоты КАИМП (OR = 0,17; 95% ДИ: 0,05–0,55) и бессимптомной бактериурии (OR = 0,42; 95% ДИ: 0,33–0,53) при обработке наружного отверстия мочеиспускательного канала 0,1% водным раствором хлоргексидина перед катетеризацией мочевого пузыря [58]. Качественных доказательств, демонстрирующих целесообразность рутинного использования мочевых катетеров, импрегнированных каким-либо антисептиком, в настоящий момент недостаточно [59].

### Хлоргексидин в качестве антисептика для обработки кожи пациентов

Важным фактором, способствующим развитию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (особенно ИОХВ), является контаминация кожи пациента ОРПТ патогенными микроорганизмами. В связи с этим представляется целесообразным проводить ежедневную обработку кожных покровов пациента антисептиком широкого спектра действия, например, водным раствором хлоргексидина. В англоязычной литературе ежедневная обработка кожи пациентов хлоргексидином получила название «chlorhexidine bathing». В настоящее время опубликовано достаточное количество квазиэкспериментальных исследований, посвященных изучению влияния ежедневной обработки кожи пациента ОРПТ хлоргексидином на частоту развития госпитальных инфекций [60]. В одном из первых рандомизированных исследований Climo M. и соавт. (2013), включавшем 7727 пациентов, при ежедневной обработке кожи пациентов 2% водным раствором хлоргексидина в течение 6-месячного периода получено снижение частоты КАИК на 28% – с 6,60 до 4,78 случаев на 1000 дней стояния катетера ( $p = 0,007$ ), и снижение частоты инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами (метициллинорезистентными *Staphylococcus aureus* [MRSA] и ванкомицинорезистентными энтерококками [VRE]), на 23% – с 6,60 до 5,10 на 1000 дней госпитализации. Снижение частоты КАИК произошло в основном за счет снижения этиологической значимости коагулазонегативных стафилококков [61]. Напротив, в двух других рандомизированных исследованиях, проведенных в США (2015) и Таиланде (2015), какого-либо снижения частоты КАИК, КАИМП, ВАП и инфекции *Clostridium difficile* не наблюдалось [62, 63]. На сегодняшний день проведено несколько метаанализов и систематических обзоров, посвященных обработке кожи пациентов хлоргексидином, из которых два включали только рандомизированные и кластерно-рандомизиро-

ванные исследования [64–67]. В метаанализе Frost S. и соавт. (2018) ежедневная обработка кожи пациентов приводила к снижению частоты инфекций кровотока, включая КАИК (но не только), на 29% (OR = 0,71; 95% ДИ: 0,51–0,98) и инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, на 18% (OR = 0,82; 95% ДИ: 0,69–0,98), но не влияла на частоту ВАП (OR = 1,33; 95% ДИ: 0,81–2,18) и КАИМП (OR = 0,77; 95% ДИ: 0,52–1,15); снижение частоты КАИК было существенным, но статистически незначимым (OR = 0,60; 95% ДИ 0,34–1,04) [66]. В метаанализе Choi E. и соавт. (2015) в группе пациентов, получавших обработку хлоргексидином, была ниже частота нозокомиальных инфекций кровотока (OR = 0,69; 95% ДИ: 0,55–0,85;  $p < 0,001$ ) и особенно ниже частота грамположительных бактериемий (OR = 0,49; 95% ДИ: 0,41–0,58;  $p = 0,0001$ ) [67]. Наконец, в крупнейшем кокрейновском обзоре (2007), включавшем 10157 пациентов, показано, что предоперационная обработка кожи или душ с 4% раствором хлоргексидина не приводит к значимому снижению частоты ИОХВ (OR = 0,91; 95% ДИ: 0,80–1,04) [68]. Таким образом, клинически значимый положительный эффект от ежедневной обработки кожи пациента водным раствором хлоргексидина можно получить в основном за счет снижения частоты инфекций кровотока, вызванных грамположительными микроорганизмами, в связи с чем нельзя исключить, что частично эффект от обработки связан со снижением риска контаминации взятого для посева образца крови. Вероятно, стационары с высокими стандартами гигиенических операционных процедур и низкой частотой КАИК не будут нуждаться в рутинной обработке кожи пациентов хлоргексидином. В будущем стоит оценить экономическую эффективность обработки кожи водным раствором хлоргексидина в зависимости от качества выполнения базовых санитарно-гигиенических стандартов.

### Резистентность бактерий к хлоргексидину

Распространенная точка зрения, что к таким антисептикам, как хлоргексидин, и другим биоцидным агентам у микроорганизмов не формируется резистентность, может быть не верна. Еще в 1960–80-х гг. были зарегистрированы вспышки и псевдовспышки госпитальных инфекций, связанных с контаминацией растворов хлоргексидина различными микроорганизмами: *Pseudomonas* spp. [69], *Burkholderia cepacia* [70], *Flavobacterium meningosepticum* [71], *Serratia marcescens* [72], *Stenotrophomonas maltophilia* [73], что позволяет думать о возможном формировании у перечисленных микроорганизмов резистентности к хлоргексидину. В большинстве случаев инфицирование происходило при использовании растворов с низкой концентрацией хлоргексидина (менее 2%), однако есть единичные сообщения о контаминации 2–4% водных растворов хлоргексидина микроорганизмами и вспышках госпитальных инфекций [74]. Механизмы резистентности к биоцидным агентам весьма разнообразны: например, экспериментальные исследования показали, что формирование биопленок может многократно увеличивать резистентность микроорганизмов [75]. В работе Детушевой Е.В.

и соавт. (2015) показано, что экспериментальный метод, имитирующий пленкообразование у штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *P. mirabilis*, в 23–255 раз снижает чувствительность к хлоргексидину [76]. Исследования белков наружной мембраны (ОМР) и липополисахарида (ЛПС) в клетках *Pseudomonas stutzeri* показали, что резистентные штаммы имели измененные профили ОМР и ЛПС. Кроме того, некоторые штаммы с высоким уровнем устойчивости к хлоргексидину обладали «перекрестной» устойчивостью к полимиксинам, гентамицину и этилендиаминтетрауксусной кислоте [77]. Исследователями из Великобритании (2000) в экспериментальной работе была получена стабильная устойчивость штамма *P. aeruginosa* NCIMB 10421 путем поэтапного воздействия постепенно увеличивающихся концентраций хлоргексидина диацетата до достижения субингибирующей (резидуальной) концентрации. Резистентность также развивалась при однократном воздействии резидуальной концентрации хлоргексидина, однако не была стабильной. Подобные эксперименты со штаммами *Escherichia coli* не привели к значительному повышению устойчивости [78]. Также показано, что резистентность к хлоргексидину может быть связана с мутацией регуляторного гена *phoPQ* и репрессорного гена *smvR*, ответственных за работу эффлюксной помпы [79]. В будущем еще предстоит оценить клинические последствия формирования резистентности к хлоргексидину. Стоит отметить, что японскими исследователями выделен штамм *Pseudomonas* spp., который использует молекулу хлоргексидина в качестве источника азота, необходимого для своего метаболизма [80].

### Анафилаксия и контактный дерматит, связанные с применением хлоргексидина

Аллергия на хлоргексидин – нечастое явление, но истинная ее распространенность точно не изучена. Например, в метаанализе О’Ного J. и соавт. (2012), включавшем 67775 пациентов, получивших ежедневную обработку кожи 2% раствором хлоргексидина, выявлено только 6 случаев кожной сыпи, и лишь один из них исследователи связывали с применением хлоргексидина [64]. Тем не менее есть отдельные сообщения о повышении частоты анафилактических реакций на хлоргексидин, которые к тому же плохо распознаются, так как связаны с применением разнообразных импрегнированных медикаментами устройств, повязок и антисептических растворов [81]. В исследовании Antunes J. и соавт. (2014) показано, что анафилаксия на хлоргексидин встречается в 5,2% случаев от всех периоперационных аллергических реакций и занимает четвертое место после реакций на миорелаксанты, антибиотики и латекс [82]. Управление США по контролю за лекарствами и

продуктами питания (FDA) сообщило о 46 случаях тяжелых анафилактических реакций на хлоргексидин, в том числе о двух смертельных исходах, зарегистрированных с 1969 по 2015 г., причем более половины из них выявлено после 2010 г. [83]. Отдельные исследователи отмечают, что в большинстве случаев при тщательном сборе анамнеза у пациентов можно заранее предположить наличие непереносимости хлоргексидина, поскольку у них отмечались малые проявления аллергии или контактный дерматит при ранее проводимых операциях или процедурах [84]. Аллергическая реакция на хлоргексидин может иметь IgE-опосредованный характер, поэтому можно рекомендовать применение кожных аллергологических тестов и определение уровня IgE у пациентов, имеющих риск развития аллергических реакций [85]. Отдельной проблемой является широкая распространенность непереносимости хлоргексидина у медицинских работников. Количество сообщений об аллергических реакциях, дерматитах и гиперчувствительности к хлоргексидину у медработников растет [86]. В одном из исследований среди работников здравоохранения частота развития контактного дерматита, связанного с применением хлоргексидина, составила 2% [87].

### Заключение

На сегодняшний день роль хлоргексидина в профилактике госпитальных инфекций в ОРИТ выглядит следующим образом: (1) использование 0,5–2% спиртового раствора хлоргексидина рекомендовано в качестве препарата первой линии для обработки операционного поля перед пункцией сосуда и при уходе за катетером для снижения риска КАИК; (2) следует рассмотреть возможность ежедневной обработки кожи пациентов 2% водным раствором хлоргексидина в ОРИТ для снижения риска КАИК и колонизации сосудистого катетера, однако эффективность данной процедуры будет зависеть от качества выполнения базовых стандартов гигиенических операционных процедур; (3) использование повязок для сосудистых катетеров, импрегнированных антисептиками, в том числе хлоргексидином, снижает риск колонизации катетера и развития КАИК; (4) водный раствор хлоргексидина (0,1%) может быть использован для обработки наружного отверстия мочеиспускательного канала перед установкой мочевого катетера, для профилактики КАИМП и бессимптомной бактериурии; (5) рутинное применение раствора хлоргексидина в любых концентрациях для обработки полости рта у пациентов на ИВЛ с целью профилактики ВАП не оправдано; (6) во всех случаях применения хлоргексидина следует учитывать вероятность развития контактного дерматита, анафилаксии и появления резистентных к нему штаммов микроорганизмов.

## Литература

1. Davies G.E., Francis J., Martin A.R., Rose F.L., Swain G. 1:6-Di-4'-chlorophenyldiguanidohexane ("Hibitane"). Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *Brit J Pharmacol Chemother.* 1954;9(2):192-196. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1954.tb00840.x
2. Lim K-S., Kam P.C.A. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36(4):502-512. DOI: 10.1177/0310057x0803600404
3. Johnson P.D., Martin R., Burrell L.J., Grabsch E.A., Kirska S.W., O'Keefe J., et al. Efficacy of an alcohol/chlorhexidine hand hygiene program in a hospital with high rates of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *Med J Aust.* 2005;183(10):509-514. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2005.tb07151.x
4. Kampf G., Kramer A., Suchomel M. Lack of sustained efficacy for alcohol-based surgical hand rubs containing "residual active ingredients" according to EN 12791. *J Hosp Infect.* 2017;95(2):163-168. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.11.001
5. Denton G.W. Chlorhexidine. In: Block S., ed. *Disinfection, Sterilization, and Prevention.* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins. 2000:321-336.
6. Cowen J., Ellis S.H., McAinsh J. Absorption of chlorhexidine from the intact skin of newborn infants. *Arch Dis Child.* 1979;54(5):379-383. DOI: 10.1136/adc.54.5.379
7. Ling M.L., Apisarnthanarak A., Madriaga G. The burden of healthcare-associated infections in southeast Asia: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;60(11):1690-1699. DOI: 10.1093/cid/civ095
8. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseev E.V., Kovelonov S.V., et al. Multicentre study of the prevalence and clinical value of hospital-acquired infections in emergency hospitals of Russia: ERGINI study team. *Antibiotiki i himioterapija.* 2016;61(5-6):32-42. Russian. (Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеєва Е.В., Ковелонов С.В. и соавт. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016;61(5-6):32-42.)
9. Dudeck M.A., Weiner L.M., Allen-Bridson K., Malpiedi P.J., Peterson K.D., Pollock D.A., et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2013;41(12):1148-1166. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.09.002
10. Garrouste-Orgeas M., Chevret S., Arlet G., Marie O., Rouveau M., Popoff N., et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1647-1655. DOI: 10.1164/ajrccm.156.5.96-04076
11. Torres A., Niederman M.S., Chastre J., Ewig S., Fernandez-Vandellos P., Hanberger H., et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700582. DOI: 10.1183/13993003.00582-2017
12. Klompas M., Branson R., Eichenwald E.C., Greene L.R., Howell M.D., Lee G., et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(8):915-936. DOI: 10.1086/677144
13. DeRiso A.J., Ladowski J.S., Dillon T.A., Justice J.W., Peterson A.C. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest.* 1996;109(6):1556-1561. DOI: 10.1378/chest.109.6.1556
14. Houston S., Houglund P., Anderson J.J., LaRocco M., Kennedy V., Gentry L.O. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Am J Crit Care.* 2002;11(6):567-570. DOI: 10.4037/ajcc2002.11.6.567
15. Nicolosi L.N., del Carmen Rubio M., Martinez C.D., Gonzalez N.N., Cruz M.E. Effect of oral hygiene and 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in preventing ventilator-associated pneumonia after cardiovascular surgery. *Respir Care.* 2014;59(4):504-509. DOI: 10.4187/respcare.02666
16. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644st
17. Masterton R.G., Galloway A., French G., Street M., Armstrong J., Brown E., et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):5-34. DOI: 10.1093/jac/dkn162
18. Rello J., Lode H., Cornaglia G., Masterton R. VAP Care Bundle Contributors. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intens Care Med.* 2010;36(5):773-780. DOI: 10.1007/s00134-010-1841-5
19. Klompas M., Speck K., Howell M.D., Greene L.R., Berenholtz S.M. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):751. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.359
20. Plantinga N.L., Wittekamp B.H.J., Leleu K., Depuydt P., Van den Abeele A.-M., Brun-Buisson C., et al. Oral mucosal adverse events with chlorhexidine 2% mouthwash in ICU. *Intens Care Med.* 2016;42(4):620-621. DOI: 10.1007/s00134-016-4217-7
21. Klompas M. Oropharyngeal Decontamination with Antiseptics to Prevent Ventilator-associated pneumonia: rethinking the benefits of chlorhexidine. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(03):381-390. DOI: 10.1055/s-0037-1602584
22. Xue Y., Zhang S., Yang Y., Lu M., Wang Y., Zhang T., et al. Acute pulmonary toxic effects of chlorhexidine (CHX) following an intratracheal instillation in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30(11):1795-1803. DOI: 10.1177/0960327111400104
23. Hirata K., Kurokawa A. Chlorhexidine gluconate ingestion resulting in fatal respiratory distress syndrome. *Vet Hum Toxicol.* 2002;44(2):89-91. PMID: 11931511
24. Price R., MacLennan G., Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2197. DOI: 10.1136/bmj.g2197
25. Deschepper M., Waegeman W., Eeckloo K., Vogelaers D., Blot S. Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intens Care Med.* 2018;44(7):1017-1026. DOI: 10.1007/s00134-018-5171-3
26. Gershengorn H.B., Garland A., Kramer A., Scales D.C., Rubenfeld G., Wunsch H. Variation of arterial and central venous catheter use in United States intensive care units. *Anesthesiology.* 2014;120(3):650-664. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000008
27. Huang V. Effect of a patency bundle on central venous catheter complications among hospitalized adult patients. *JBIC Database System Rev Implement Rep.* 2018;16(2):565-586. DOI: 10.11124/jbisrir-2016-003340
28. Salm F., Schwab F., Behnke M., Brunkhorst F.M., Scherag A., Geffers C., et al. Nudge to better care – blood cultures and catheter-related bloodstream infections in Germany at two points in time (2006, 2015). *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7(1). DOI: 10.1186/s13756-018-0432-z

29. Ling M.L., Apisarnthanarak A., Jaggi N., Harrington G., Morikane K., Thu le T.A., et al. APSIC guide for prevention of Central Line Associated Bloodstream Infections (CLABSI). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5(1). DOI: 10.1186/s13756-016-0116-5
30. Kozlov R.S., Golub A.V. Catheter-related Bloodstream Infections: Prevention or Treatment? *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2010;12(1):23-30. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А.В. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока: предупредить или лечить? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(1):23-30.)
31. Mermel L.A. What Is The predominant source of intravascular catheter infections? *Clin Infect Dis*. 2010;52(2):211-212. DOI: 10.1093/cid/ciq108
32. Rotter M. Hand washing and hand disinfection. In: Mayhall C.G., ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2012:1365-1383.
33. O'Grady N.P., Alexander M., Burns L.A., Dellinger E.P., Garland J., Heard S.O., et al. Summary of recommendations: guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1087-1099. DOI: 10.1093/cid/cir138
34. Marschall J., Mermel L.A., Fakih M., Hadaway L., Kallen A., O'Grady N.P., et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(S2):S89-S107. DOI: 10.1017/s0899823x00193870
35. Loveday H.P., Wilson J.A., Pratt R.J., Golsorkhi M., Tingle A., Bak A., et al. epic3: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect*. 2014;86:S1-S70. DOI: 10.1016/s0195-6701(13)60012-2
36. Bikkulova D.Sh., Zabolotskiy D.V., Ershova O.N., Kulabuhov V.V., Briko N.I. Prevention of catheter-associated bloodstream infections and care for a central venous catheter (CVC). Federal clinical guidelines. Moskva, 2014, 20 p. Available at: <http://nasci.ru/?id=3377>. Accessed Dec 23, 2019. Russian. (Биккулова Д.Ш., Заболотский Д.В., Ершова О.Н., Кулабухов В.В., Брико Н.И. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2014, 20 с. Доступно по адресу: <http://nasci.ru/?id=3377>. Ссылка активна на 23 декабря 2019.)
37. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Société de réanimation de langue française (SRLF). Prévention des infections nosocomiales en réanimation (transmission croisée et nouveau-né exclus). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009;28:912-920. DOI: 10.1016/j.annfar.2009.09.007
38. Mimos O., Lucet J.-C., Kerforne T., Pascal J., Souweine B., Goudet V., et al. Skin antiseptics with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2069-2077. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)00244-5
39. Rupp M.E., Yu S., Huerta T., Cavalieri R.J., Alter R., Fey P.D., et al. Adequate disinfection of a split-septum needleless intravascular connector with a 5-second alcohol scrub. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(7):661-665. DOI: 10.1086/666337
40. Safdar N., O'Horo J.C., Ghufuran A., Bearden A., Didier M.E., Chateau D., et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med*. 2014;42(7):1703-1713. DOI: 10.1097/ccm.0000000000000319
41. Wei L., Li Y., Li X., Bian L., Wen Z., Li M. Chlorhexidine-impregnated dressing for the prophylaxis of central venous catheter-related complications: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1). DOI: 10.1186/s12879-019-4029-9
42. Ullman A.J., Cooke M.L., Mitchell M., Lin F., New K., Long D.A., et al. Dressing and securement for central venous access devices (CVADs): A Cochrane systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2016;59:177-196. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2016.04.003
43. Petrosillo N., Drapeau C.M., Nicastrì E., Martini L., Ippolito G., et al. Surgical site infections in Italian hospitals: a prospective multicenter study. *BMC Infect Dis*. 2008;8(1). DOI: 10.1186/1471-2334-8-34
44. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(4):247-280. DOI: 10.1086/501620
45. Coello R., Charlett A., Wilson J., Ward V., Pearson A., Borriello P. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect*. 2005;60(2):93-103. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.10.019
46. Kamel C., McGahan L., Polisenà J., Mierzwinski-Urban M., Embil J.M. Preoperative skin antiseptic preparations for preventing surgical site infections: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(6):608-617. DOI: 10.1086/665723
47. Lee I., Agarwal R.K., Lee B.Y., Fishman N.O., Umscheid C.A. Systematic review and cost analysis comparing use of chlorhexidine with use of iodine for preoperative skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(12):1219-1229. DOI: 10.1086/657134
48. Noorani A., Rabey N., Walsh S.R., Davies R.J. Systematic review and meta-analysis of preoperative antiseptics with chlorhexidine versus povidone-iodine in clean-contaminated surgery. *Br J Surg*. 2010;97(11):1614-1620. DOI: 10.1002/bjs.7214
49. Privitera G.P., Costa A.L., Brusaferrò S., Chirletti P., Crosasso P., Massimetti G., et al. Skin antiseptics with chlorhexidine versus iodine for the prevention of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2017;45(2):180-189. DOI: 10.1016/j.ajic.2016.09.017
50. Surgical site infection: prevention and treatment. Evidence review for the effectiveness of closure materials and techniques in the prevention of surgical site infection. NICE guideline: NG125 evidence reviews. 2019. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/ng125](http://www.nice.org.uk/guidance/ng125). Accessed Dec 23, 2019.
51. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, second edition. World Health Organization 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277399/9789241550475-eng.pdf?ua=1>. Accessed Dec 23, 2019.
52. Nicolle L.E. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3(1). DOI: 10.1186/2047-2994-3-23
53. Gardner A., Mitchell B., Beckingham W., Fasugba O. A point prevalence cross-sectional study of healthcare-associated urinary tract infections in six Australian hospitals. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005099-e005099. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005099
54. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., Beldavs Z.G., Dumyati G., Kainer M.A., et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-1208. DOI: 10.1056/nejmoa1306801
55. Gastmeier P., Behnke M., Schwab F., Geffers C. Benchmarking of urinary tract infection rates: experiences from the intensive care unit component of the German national nosocomial infections surveillance system. *J Hosp Infect*. 2011;78(1):41-44. DOI: 10.1016/j.jhin.2011.01.021
56. Mitchell B.G., Ferguson J.K., Anderson M., Sear J., Barnett A. Length of stay and mortality associated with healthcare-associated urinary tract infections: a multi-state model. *J Hosp Infect*. 2016;93(1):92-99. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.01.012
57. Hooton T.M., Bradley S.F., Cardenas D.D., Colgan R., Geerlings S.E., Rice J.C., et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults:

- 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625-663. DOI: 10.1086/650482
58. Fasugba O., Cheng A.C., Gregory V., Graves N., Koerner J., Collignon P., et al. Chlorhexidine for meatal cleaning in reducing catheter-associated urinary tract infections: a multicentre stepped-wedge randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(6):611-619. DOI: 10.1016/s1473-3099(18)30736-9
  59. Lo E., Nicolle L.E., Coffin S.E., Gould C., Maragakis L.L., Meddings J., et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(5):464-479. DOI: 10.1086/675718
  60. Karki S., Cheng A.C. Impact of non-rinse skin cleansing with chlorhexidine gluconate on prevention of healthcare-associated infections and colonization with multi-resistant organisms: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2012;82(2):71-84. DOI: 10.1016/j.jhin.2012.07.005
  61. Climo M.W., Yokoe D.S., Warren D.K., Perl T.M., Bolon M., Herwaldt L.A., et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med.* 2013;368(6):533-542. DOI: 10.1056/nejmoa1113849
  62. Noto M.J., Domenico H.J., Byrne D.W., Talbot T., Rice T.W., Bernard G.R., et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections. *JAMA.* 2015;313(4):369. DOI: 10.1001/jama.2014.18400
  63. Boonyasiri A., Thaisiam P., Permpikul C., Jadaeng T., Suiwongsa B., Apiradeewajaset N., et al. Effectiveness of chlorhexidine wipes for the prevention of multidrug-resistant bacterial colonization and hospital-acquired infections in intensive care unit patients: a randomized trial in Thailand. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;37(3):245-253. DOI: 10.1017/ice.2015.285
  64. O'Horo J.C., Silva G.L.M., Munoz-Price L.S., Safdar N. The Efficacy of daily bathing with chlorhexidine for reducing healthcare-associated bloodstream infections: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(3):257-267. DOI: 10.1086/664496
  65. Shah H.N., Schwartz J.L., Luna G., Cullen D.L. Bathing with 2% chlorhexidine gluconate: evidence and costs associated with central line-associated bloodstream infections. *Crit Care Nurs Q.* 2016;39(1):42-50. DOI: 10.1097/cnq.0000000000000096
  66. Frost S.A., Hou Y.C., Lombardo L., Metcalfe L., Lynch J.M., Hunt L., et al. Evidence for the effectiveness of chlorhexidine bathing and health care-associated infections among adult intensive care patients: a trial sequential meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1). DOI: 10.1186/s12879-018-3521-y
  67. Choi E.Y., Park D.-A., Kim H.J., Park J. Efficacy of chlorhexidine bathing for reducing healthcare associated bloodstream infections: a meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1). DOI: 10.1186/s13613-015-0073-9
  68. Webster J., Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD004985. DOI: 10.1002/14651858.CD004985.pub4
  69. Burdon D.W., Whitby J.L. Contamination of hospital disinfectants with *Pseudomonas* species. *BMJ.* 1967;2(5545):153-155. DOI: 10.1136/bmj.2.5545.153
  70. Speller D.C., Stephens M.E., Viant A.C. Hospital infection by *Pseudomonas cepacia*. *Lancet.* 1971;297(7703):798-799. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)91236-0
  71. Coyle-Gilchrist M.M., Crewe P., Roberts G. *Flavobacterium meningosepticum* in the hospital environment. *J Clin Pathol.* 1976;29(9):824-826. DOI: 10.1136/jcp.29.9.824
  72. Marrie T.J., Costerton J.W. Prolonged survival of *Serratia marcescens* in chlorhexidine. *Appl Environ Microbiol.* 1981;42:1093-1102. PMID: 7032422
  73. Wishart M.M., Riley T.V. Infection with *Pseudomonas maltophilia* hospital outbreak due to contaminated disinfectant. *Med J Aust.* 1976;2(19):710-712. PMID: 1004317
  74. Vigeant P., Loo V.G., Bertrand C., Dixon C., Hollis R., Pfaller M.A., et al. An outbreak of *Serratia marcescens* infections related to contaminated chlorhexidine. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19(10):791-794. DOI: 10.1086/647728
  75. Sauer K., Rickard A.H., Davies D.G. Biofilms and Biocomplexity. *Microbe.* 2007;2(7):347-353. DOI: 10.1128/microbe.2.347.1
  76. Detusheva E.V., Rodin V.B., Slukin P.V., Ershova O.N., Aleksandrova I.A., Kurdyumova N.V., et al. Susceptibility of nosocomial *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, and *P. mirabilis* strains to a chlorhexidine-based antiseptic preparation. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2015;17(1):57-66. Russian. (Детушева Е.В., Родин В.Б., Слукин П.В., Ершова О.Н., Александрова И.А., Курдюмова Н.В. и соавт. Чувствительность нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *P. mirabilis* к антисептику на основе хлоргексидина. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015;17(1):57-66.)
  77. Tattawasart U., Maillard J.-Y., Furr J., Russell A. Outer membrane changes in *Pseudomonas stutzeri* resistant to chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16(3):233-238. DOI: 10.1016/s0924-8579(00)00206-5
  78. Thomas L., Maillard J.Y., Lambert R.J., Russell A.D. Development of resistance to chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a residual concentration. *J Hosp Infect.* 2000;46:297-303. DOI: 10.1053/jhin.2000.0851
  79. Wand M.E., Bock L.J., Bonney L.C., Sutton J.M. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to chlorhexidine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;61(1):e01162-16. DOI:10.1128/AAC.01162-16
  80. Tanaka T., Murayama S., Tuda N., Nishiyama M., Nakagawa K., Matsuo Y., et al. Microbial Degradation of Disinfectants. A new chlorhexidine degradation intermediate (CHDI), CHDI-C, produced by *Pseudomonas* sp. strain No. A-3. *J Health Sci.* 2005;51(3):357-361. DOI: 10.1248/jhs.51.357
  81. Odedra K.M., Farooque S. Chlorhexidine: an unrecognized cause of anaphylaxis. *Postgrad Med J.* 2014;90(1070):709-714. DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-132291
  82. Antunes J., Kochuyt A.-M., Ceuppens J.L. Perioperative allergic reactions: Experience in a Flemish referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(4):348-354. DOI: 10.1016/j.aller.2013.08.001
  83. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare but serious allergic reactions with the skin antiseptic chlorhexidine gluconate. 2 Feb 2017. Available at: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm530975.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm530975.htm). Accessed Dec 23, 2019.
  84. Nakonechna A., Dore P., Dixon T., Khan S., Deacock S., Holding S., et al. Immediate hypersensitivity to chlorhexidine is increasingly recognised in the United Kingdom. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(1):44-49. DOI: 10.1016/j.aller.2012.08.001
  85. Garvey L.H., Krøigaard M., Poulsen L.K., Skov P.S., Mosbech H., Venemalm L., et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):409-415. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.029
  86. Toholka R., Nixon R. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine. *Australas J Dermatol.* 2013;54(4):303-306. DOI: 10.1111/ajd.12087
  87. Wittczak T., Dudek W., Walusiak-Skorupa J., Swierczynska-Machura D., Palczynski C. Chlorhexidine-still an underestimated allergic hazard for health care professionals. *Occup Med (Lond).* 2013;63(4):301-305. DOI: 10.1093/occmed/kqt035