

УДК 616.151-022

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока

Б.В. Бережанский, А.А. Жевнерев*Отделенческая больница на станции Смоленск, Смоленск, Россия*

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока занимают третье место среди всех нозокомиальных инфекций и первое место среди причин бактериемии, составляя до 10% от всех инфекций у госпитализированных пациентов, 20% от всех нозокомиальных инфекций и до 87% от первичных бактериемий. В Европе и США ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев катетер-ассоциированных инфекций, из которых 80 тыс. случаев регистрируется в ОРИТ.

В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии и классификации катетер-ассоциированных инфекций кровотока, их клинические проявления, основные методы и критерии диагностики, а также подходы к терапии. Подробно обсуждаются возможности профилактики данной патологии.

Ключевые слова: инфекции кровотока, катетер-ассоциированные инфекции, центральный венозный катетер, эпидемиология, этиология, лечение, профилактика.

Catheter-associated Bloodstream Infections

B.V. Berezhanski, A.A. Zhevnerev*Smolensk Railway Station Hospital, Smolensk, Russia*

Catheter-associated bloodstream infections take a third place among nosocomial infections, and are the most common cause of bacteremia. These infections account for 10% of all infections in hospitalized patients, 20% of nosocomial infections and up to 87% of primary bacteremia. In Europe and USA, >500000 cases of catheter-associated infections occur annually with 80 000 cases are reported in ICU patients.

This paper reviews epidemiology, etiology and classification of catheter-associated bloodstream infections, their clinical forms, main diagnostic principles and criteria, and approaches to therapy. Potential for the prophylaxis of these infections is considered in detail.

Key words: bloodstream infections, catheter-associated infections, central venous catheter, epidemiology, etiology, treatment, prevention.

Контактный адрес:

Борис Витальевич Бережанский

Эл. почта: berejanski@antibiotic.ru

Введение

Трудно представить себе современную медицину без обеспечения сосудистого доступа. Во многих случаях это достигается путем постановки *центрального венозного катетера* (ЦВК), необходимо как для проведения мониторинга (определения центрального венозного давления, давления заклинивания легочных капилляров, степени гидратации), так и для введения лекарственных средств, электролитов, компонентов крови и парентерального питания [1]. В США ежегодно лечебными учреждениями приобретается более 150 млн сосудистых катетеров, из которых около 5 млн используются для катетеризации центральных вен [2–4]; в Великобритании в год проводится до 200 тыс. катетеризаций центрального венозного русла [1, 5]. Если же рассмотреть такой показатель, как число дней катетеризации центральных вен, то в блоках интенсивной терапии США он достигает 15 млн в год [6].

С ростом числа катетеризаций сосудистого русла нарастает частота такого осложнения, как *катетер-ассоциированные инфекции кровотока* (КАИК) [6–8]. Данная патология ведет не только к увеличению сроков пребывания в стационаре и, следовательно, повышению затрат на лечение, но и к повышению смертности, особенно среди больных, находящихся в критическом состоянии [9–13].

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока занимают третье место среди всех нозокомиальных инфекций и первое место среди причин бактериемии, составляя около 10% всех инфекций у госпитализированных пациентов, 20% всех нозокомиальных инфекций и до 87% первичных бактериемий. В Европе и США ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев катетер-ассоциированных инфекций, из которых 80 тыс. случаев регистрируется в ОРИТ [1, 6, 13–18].

Более чем у 15% пациентов с катетеризованным центральным венозным руслом развиваются осложнения. Механические осложнения встречаются у 5–19% пациентов, инфекционные – у 5–26% и тромботические – до 26% [3]. Двумя самыми частыми осложнениями использования ЦВК, требующими его удаления, являются КАИК и тромбоз катетера [19].

Для количественной характеристики КАИК Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) был предложен показатель числа случаев инфекции на 1000 дней катетеризации [20].

В различных по структуре и профилю отделениях и стационарах количество КАИК варьирует от 2,9 (в кардиоторакальных ОРИТ) до 11,3 на 1000

дней катетеризации (в блоках интенсивной терапии для детей с массой тела менее 1000 г) [1, 5, 6, 11, 15, 16, 21, 22]. В ОРИТ общего профиля у пациентов с непродолжительно стоящими ЦВК в среднем регистрируется 4,3–7,7 случаев КАИК на 1000 дней катетеризации [13, 23].

В России, по предварительным данным исследования CASCAT, КАИК составляют 5,7 случаев на 1000 дней катетеризации. Колонизация ЦВК выявлена в 16,4% случаев, что соответствует 21,5 случаю на 1000 дней катетеризации.

В США и странах Европы летальность при КАИК в среднем составляет до 19–25% [1, 2, 6, 18, 24, 25] и напрямую зависит от возбудителя. Так, летальность при КАИК, вызванных коагулазонегативными стафилококками, составляет 2–10%, а при КАИК, вызванных *Candida spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*, 38 и 50% соответственно [16, 26].

При более подробном анализе случаев КАИК, закончившихся летальным исходом, атрибутивная летальность составляет 2,7% (8,2% при инфекции, вызванной *S. aureus*, и 0,7% – коагулазонегативными стафилококками [2]), остальной процент приходится на основное заболевание [27].

На лечение больных с КАИК ежегодно в США затрачивается до 2,3 млрд долларов, каждый случай КАИК обходится в среднем до 29 тыс. долларов [1, 6, 18, 28, 29, 30].

К сожалению, в связи с малой изученностью проблемы в России, статистических данных о КАИК в нашей стране нет.

Этиология

Спектр микроорганизмов, вызывающих КАИК, зависит от ряда факторов, таких как степень тяжести состояния пациента, типа катетера, профиля отделения, пути инфицирования и т. д.

Наиболее часто при КАИК выделяются коагулазонегативные стафилококки (34–49,1%) и *Staphylococcus aureus* (11,9–17%). Реже выделяются другие возбудители, такие как *Enterococcus spp.* (5,9–6%), *Candida spp.* (7,2–9%), *Pseudomonas spp.* (4,9–6%), а также представители семейства *Enterobacteriaceae* [23, 31]. Интересно, что, в целом, частота выделения основных возбудителей при КАИК остается примерно одинаковой с течением времени (табл. 1).

В то же время, возможно, в связи с улучшением лечения основного заболевания и увеличением числа пациентов с иммунодефицитными состояниями растет соответственно и разнообразие микроорганизмов, вызывающих КАИК [33]. Зависимость этиологии КАИК от некоторых состояний и профиля отделения указана в табл. 2.

Таблица 1. Частота встречаемости возбудителей КАИК [6,23,32]

Возбудитель	1986–1989 гг., % [6, 32]	1992–1999 гг., % [6, 32]	2001 г., % [23]
Коагулазонегативные стафилококки	27	37	34
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	13	17
<i>Enterococcus</i> spp.	8	13	6
<i>Escherichia coli</i>	6	2	-
<i>Enterobacter</i> spp.	5	5	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	3	6
<i>Candida</i> spp.	8	8	9

Таблица 2. Зависимость этиологии КАИК от профиля отделения и клинических характеристик [1]

Условия использования ЦВК	Специфическая микрофлора	Другие микроорганизмы
Отделения общего профиля ОРИТ	Грам(+) кокки (>60%) Грам(-) бактерии (30–40%) КНС*, <i>S. aureus</i> (~30%)	MRSA** (5–30%)
Иммуносупрессивное состояние	КНС* (>50%)	<i>S.aureus</i> (~10%)
Полное парентеральное питание	<i>S. aureus</i> (>30%)	КНС* (~20%), <i>Candida</i> spp. (~10%)

Примечание. *КНС – коагулазонегативные стафилококки; **MRSA – метициллинорезистентные *S. aureus*.

К сожалению, в России на настоящий момент данные по этиологии КАИК крайне ограничены. Имеется только одно исследование (CASCAT), проводимое с 2004 г., по данным которого в 75% случаев КАИК и в 63% случаев колонизации ЦВК выделялись грамположительные микроорганизмы, в основном представленные коагулазонегативными стафилококками (неопубликованные данные).

Патогенез

Существует несколько путей колонизации и инфицирования ЦВК (рис. 1). Наиболее часто происходит миграция бактерий с кожных покровов, несколько реже – через наружное отверстие катетера. Менее вероятно инфицирование за счет переливания контаминированных инфузионных растворов и гематогенный путь инфицирования катетера [18, 32, 34].

Важную роль в развитии КАИК играет материал катетера и вирулентность микрофлоры [32].

Проникновение микроорганизмов, представляющих нормальную микрофлору кожи пациента по наружной поверхности катетера (экстралюминально), наиболее вероятно для непродолжительно стоящих катетеров в течение первых 10 суток после установки [20, 33–35]. По данным проспективного исследования, включавшего 1263 пациента с непродолжительно стоящими катетерами, до 60% случаев происходит экстралюминальное инфицирование [36]. В этом случае катетеры чаще всего колонизируют *S. epidermidis* и др. коагулазонегативные стафилококки, *S. aureus*, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp.

Также с кожи рук медицинского персонала поверхность катетера может колонизироваться *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* [34, 35].

В более поздний период возрастает вероятность колонизации внутренней поверхности катетера интралюминально при нарушении асептики при уходе за катетером [18, 20, 33–35].

Колонизация катетеров возможна также при использовании контаминированных инфузионных

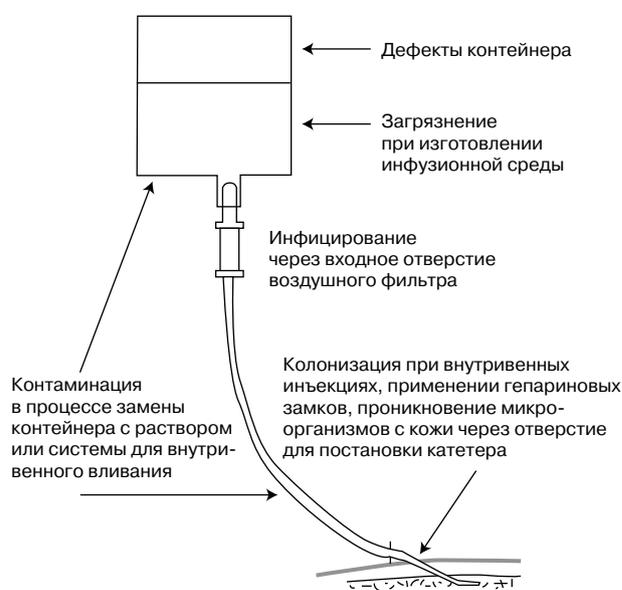


Рис. 1. Пути колонизации/инфицирования венозных катетеров.

растворов. При этом наиболее часто выделяются *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и *Serratia* spp. Данный путь контаминации чаще встречается в блоках интенсивной терапии новорожденных [33–35].

К крайне редким случаям относится гематогенный путь колонизации катетеров [2, 34, 35]. Этот путь наиболее характерен при кандидемии у онкологических больных, получавших химиотерапию [26].

После проникновения в просвет сосуда микроорганизмы, взаимодействуя с поверхностью катетера, образуют биопленку, состоящую из двух фаз: sessильной (или неподвижной, состоящей из медленно делящихся бактериальных клеток и межклеточного матрикса) и планктонной (или свободно взвешенной, которая собственно ответственна за развитие клинических симптомов инфекции) [35].

В формировании биопленки могут участвовать как один, так и несколько видов микроорганизмов. Биопленка представляет собой несколько слоев микроорганизмов, покрытых общим гликопротеиновым (слизистым) капсулоподобным слоем. Основой биопленки являются продуцируемые микроорганизмами полисахариды. Гликопротеиды облегчают адгезию и обеспечивают структурную матрицу биопленки. Способность к формированию гликопротеинового слоя наиболее выражена у коагулазонегативных стафилококков. Описанный слой эффективно защищает микроорганизмы от гуморальных и клеточных факторов макроорганизма. Большинство входящих в биопленку микроорганизмов находятся в покоящемся состоянии благодаря чему резко повышается их устойчивость к антибактериальным препаратам [2, 35, 38].

Важную роль играет химическая природа материала, из которого изготовлен катетер. Так, катетеры, изготовленные из полиэтилена и поливинилхлорида, значительно более подвержены адгезии микроорганизмов, чем катетеры из силикона, тефлона и полиуретана. Поэтому при изготовлении современных сосудистых катетеров применяются именно тефлон, полиуретан и силикон [6, 32].

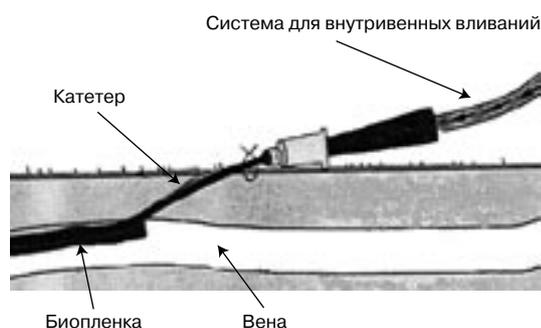


Рис. 2. Локализация биопленки на установленном сосудистом катетере [37].

К сожалению, в России до сих пор большинство катетеров производится из полиэтилена.

Большинство бактерий в той или иной степени способны прикрепляться к поверхности катетеров за счет неспецифических механизмов адгезии. Однако ряд микроорганизмов отличается значительно более высокими адгезивными свойствами. Так, во многом способность к адгезии на поверхности катетера зависит от наличия специфических рецепторов к белкам макроорганизма. Например, *S. aureus* и грибы рода *Candida* spp. обладают рецепторами к фибронектину, фибриногену и ламинину, а коагулазонегативные стафилококки (КНС) высоко эффективно связываются с фибронектином [32, 35].

В ряде исследований показано, что вещества, вводимые через ЦВК, могут способствовать образованию биопленки. Так, введение в катетер катехоламинов стимулирует рост коагулазонегативных стафилококков, при этом данное явление имеет дозозависимый характер [39].

Методы и критерии диагностики

Колонизация ЦВК может сопровождаться различными клиническими проявлениями или протекать бессимптомно [35].

Клинические симптомы достаточно ненадежны в связи с их малой специфичностью и чувствительностью. Например, клинические проявления в виде лихорадки с ознобами или без них имеют высокую чувствительность, т. е. часто сопровождают КАИК, но крайне малую специфичность (не являются патномоничными признаками КАИК), воспаление же кожи и нагноение вокруг сосудистого катетера имеют высокую специфичность (с высокой долей вероятности можно утверждать о развитии КАИК), но малую чувствительность – до 65% случаев катетерных инфекций кровотока не сопровождаются признаками локального воспаления (рис. 3) [2, 8]. В недавнем многоцентровом клинико-эпидемиологическом исследовании менее 50% КАИК протекали с локальными симптомами [23].

В России диагностика катетерных инфекций затруднена в связи с отсутствием настороженности среди медицинского персонала, и поэтому даже явные признаки КАИК либо не отмечаются, либо интерпретируются неправильно [40].

В США Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) предлагают следующую классификацию и критерии диагностики катетер-ассоциированных инфекций [1, 2, 6, 35].

1. Колонизированный катетер: отсутствие клинической симптоматики; рост >15 КОЕ – при использовании полуколичественного метода оценки

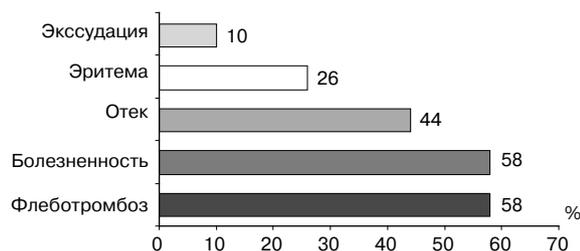


Рис. 3. Частота локальных симптомов КАИК

колонизации по D.Maki; рост $>10^3$ КОЕ/мл – при использовании количественного метода оценки колонизации катетера.

2. Инфекция места введения катетера: гиперемия, болезненность, уплотнение или нагноение кожи в пределах 2 см от места введения катетера при отрицательных результатах культурального исследования крови.

3. «Карманная» инфекция: нагноение подкожного кармана в месте имплантированного сосудистого катетера и/или некроз кожи над ним при отрицательных результатах культурального исследования крови.

4. Туннельная инфекция: гиперемия, болезненность, уплотнение и нагноение в пределах более 2 см от места введения катетера и по направлению вдоль туннелированного катетера при отрицательных результатах культурального исследования крови.

5. Инфекция, связанная с инфузатом: выделение одного и того же микроорганизма из переливаемого раствора и крови из периферической вены при наличии системных признаков инфекции.

6. Катетер-ассоциированная инфекция кровотока: первичная бактериемия или фунгемиа у пациентов с сосудистым катетером и системными клиническими проявлениями инфекции (гипертермией, ознобом и/или гипотензией), отсутствием других явных источников инфекции и выделение с поверхности катетера количественным ($>10^3$ КОЕ/мл с сегмента катетера) или полуколичественным методом (>15 КОЕ с кончика катетера или подкожного сегмента) того же микроорганизма, что и из крови, или при получении пятикратной разницы количества микробных клеток в гемокультурах, взятых одновременно из ЦВК и периферической вены или при дифференциальном времени до положительного результата этих гемокультур (более 2 часов).

Микробиологические методы диагностики КАИК

Лабораторная диагностика КАИК проводится различными методами: прямая микроскопия, куль-

туральное исследование мазков отделяемого в месте установленного катетера, полуколичественный и количественный культуральные методы исследования удаленного катетера, метод одновременного посева крови из катетера и из периферической вены. Также проводились попытки исследования биопленки внутренней поверхности катетера без его удаления с помощью специальных щеток [34].

Все методики можно разделить на две группы: требующие и не требующие удаления ЦВК. К методам диагностики КАИК без удаления ЦВК относятся количественный метод парных гемокультур из ЦВК и периферической вены, неколичественный метод парных гемокультур из ЦВК и периферической вены, AOLC (acridine-orange leucocyte cytopspine)-тест [34].

Наиболее часто используемым методом микробиологической диагностики является полуколичественный метод исследования удаленного катетера [2]. Так, в микробиологических лабораториях стран Европы только полуколичественный метод используется в 63,8%, только количественный – в 14,8%, полуколичественный или количественный метод – в 10%, только качественный метод – в 11,4% случаев [31]. Важно понимать, что при применении методов качественного определения единичные контаминирующие микроорганизмы часто приводят к ложноположительному результату [2].

D. Maki предложил для определения возбудителя КАИК четырехкратное прокатывание дистального фрагмента (длиной 5–7 см) извлеченного катетера по поверхности плотной питательной среды (5% кровяного агара) с последующей инкубацией при 35–37 °С в течение 48–72 часов (предпочтительно в CO₂ инкубаторе) [34, 41]. Хотя использование данного метода позволяет оценить колонизацию только наружной поверхности катетера, он обладает высокой чувствительностью (92%) и специфичностью (83%) [34, 43]. Оценка результата исследования представлена в табл. 3.

Позднее был предложен количественный метод микробиологической диагностики КАИК. Метод заключается в обработке дистального отдела удаленного катетера длиной 5–6 см ультразвуком с частотой 55 кГц в течение 1 минуты в 10 мл триптиказо-соевого бульона в течение 15 секунд. Образовавшуюся суспензию в объеме 0,1 мл наносят на 5% кровяной агар с дальнейшей инкубацией при 37 °С в течение 5 дней с последующим умножением числа выросших колоний на соответствующий разведению коэффициент [34, 42]. Обсемененность $>10^3$ КОЕ/мл считается показателем наличия КАИК [34]. При использовании данного метода удается оценить колонизацию наружной

Таблица 3. Оценка роста микроорганизмов по методу D. Maki [42]

Гемокультура	Количество колоний при исследовании катетера	Вывод
Положительная	> 15 КОЕ	Катетер является источником инфекции кровотока
	< 15 КОЕ	Микробное обсеменение катетера гематогенным путем
Отрицательная	> 15 КОЕ	Катетер инфицирован, не исключается транзиторная бактериемия
	< 15 КОЕ	Катетер колонизирован

и внутренней поверхности катетера вне зависимости от характера биопленки [34]. Количественный метод бактериологического исследования позволяет оценить относительное число микроорганизмов при смешанных инфекциях, его чувствительность составляет 97,5%, а специфичность – 88% [34].

До появления полуколичественного метода, предложенного D. Maki, для выявления инфицированных катетеров наиболее часто использовали посев в жидкую питательную среду. Однако эта техника очень часто дает ложноположительные результаты [34].

Для ускорения получения результатов некоторые авторы рекомендуют проводить окраску фрагмента удаленного катетера по Граму. Чувствительность и специфичность методов, основанных на окраске катетеров, являются предметом дискуссий, и они применимы не ко всем типам катетеров [34].

Диагноз катетер-ассоциированной инфекции может быть установлен и без удаления катетера. С этой целью возможно применение количественного метода парных гемокультур из ЦВК и периферической вены. Если из обоих образцов выделяется один и тот же микроорганизм, а количественное соотношение обсемененности образцов из катетера и вены ≥ 5 , то катетер следует признать источником инфекции [2, 34, 44]. Чувствительность описанного метода диагностики составляет 94% [34], а специфичность достигает 100% [34]. Однако данный метод достаточно редко используется в клинической практике в связи с относительной сложностью [34].

Высокой чувствительностью и специфичностью (91 и 94% соответственно для непродолжительно стоящих, 94 и 89% – для длительно стоящих катетеров) обладает метод с определением дифференциального времени до положительного результата или неколичественный метод парных гемокультур из ЦВК и периферической вены [2, 34, 43]. Оно определяется как разница во времени до положительного результата гемокультур, полученных через центральный венозный катетер и из периферической вены, и может быть измерено только при использовании автоматических гемоанализаторов.

Диагностически значимой считается разница в 2 и более часа [25, 34, 45]. Однако при применении у пациентов антибактериальных препаратов до взятия гемокультур отмечается снижение специфичности метода до 29% при неизменно высокой чувствительности 91% [34, 45]. Данный метод может считаться оптимальным для постановки диагноза КАИК при длительно стоящих катетерах и предпочтительным по сравнению с количественным методом парных гемокультур из ЦВК и периферической вены [1, 34].

Американское общество по инфекционным болезням рекомендует количественный метод непарных гемокультур из ЦВК как альтернативу количественной методике парных гемокультур из периферической вены и из ЦВК. Данный метод используется при невозможности забора крови из периферической вены по тем или иным причинам. Метод является диагностически значимым при выделении ≥ 100 КОЕ/мл в гемокультуре из ЦВК. Специфичность данного метода составляет 85%, чувствительность – 75% [2, 34, 43].

В целях получения материала для микробиологического исследования катетеров без их удаления разработаны специальные нейлоновые щетки, прикрепленные к проводнику. Эти щетки позволяют соскоблить биопленку с внутренней поверхности катетера, с последующим центрифугированием и окраской лейкоцитарного осадка акридиновым оранжевым (AOLC-тест) [34]. У пациентов, получающих полное парентеральное питание, этот метод имеет чувствительность 95% и специфичность 84% [34]. Данная методика позволяет получить предварительный результат в течение 30–60 мин без удаления ЦВК, а также решить вопрос о необходимости назначения специфической антибиотикотерапии и удаления ЦВК [34, 46].

Недавно был предложен ИФА-тест для серологической диагностики КАИК, вызванных коагулазонегативными стафилококками. Методика предполагает определение титра IgG к липиду S, продуцируемому большинством грамположительных микроорганизмов. Тест имеет чувствительность 75% и специфичность 90% [34, 47]. Данный тест может использоваться как дополнение к уже

существующим методам диагностики КАИК, помогает поставить диагноз без удаления ЦВК, предотвращает неоправданную антимикробную химиотерапию [47].

Диагностические методы с сохраняемым катетером могут рассматриваться только при отсутствии экстренных показаний для удаления катетера, таких как септический шок, выраженные местные проявления КАИК, тромбоз флеша при нежелательности или невозможности удаления катетера.

Лечение

Наиболее простым и важным шагом в лечении катетер-ассоциированных инфекций кровотока является удаление колонизованного или подозрительного катетера. Эта рекомендация выполнима в отношении большинства нетуннелированных катетеров. Одним из вопросов, который необходимо решить после удаления, является выбор метода установки нового катетера – замена по проводнику или использование нового доступа. Во всех случаях предпочтительнее использование нового доступа, поскольку в процессе замены по проводнику новый катетер, скорее всего, также окажется колонизованным и через некоторое время потребует замены [5, 8, 14, 34, 35, 48].

Тем не менее, отдельные ситуации, в которых замена катетера по проводнику допустима, вероятно, существуют. Например, предполагаемый короткий период функционирования катетера. Вполне приемлемым является также следующий вариант: подозрительный катетер меняется по проводнику и исследуется. В случае выявления значимой колонизации производится установка катетера через новый доступ [2, 8, 35].

Существенные проблемы возникают в тех случаях, когда постановка нового катетера связана со значительными трудностями, при этом необходимо тщательно оценить потенциальный риск для пациента, связанный с процедурой установки нового катетера и развитием инфекции. Обычно такие трудности возникают при необходимости установки катетеров типа Hickman или имплантации подкожных портов. К наиболее серьезным аргументам в пользу необходимости удаления катетера, несмотря на потенциальный риск, связанный с установкой нового, относятся высокая вероятность развития инфекции, выраженные признаки локального инфекционного процесса, сепсиса, персистирующей бактериемии, инфекционного эндокардита, тромбоза флеша [1, 5, 8, 35]. При отсутствии подозрений на местные или метастатические инфекционные осложнения, признаков персистирующей инфекции кровотока, маловирулентном

возбудителе (коагулазонегативный стафилококк), отсутствии искусственных клапанов сердца и сосудистых протезов сосудистый катетер можно попытаться сохранить в течение непродолжительного времени [2, 25].

При отсутствии локальных признаков инфекции для решения вопроса о судьбе катетера резко возрастает необходимость микробиологической диагностики. Прежде всего, необходимо подтверждение самого факта катетер-ассоциированной инфекции, поскольку лихорадка и изменение лабораторных показателей могут быть связаны как с инфекционным процессом другой локализации, так и с неинфекционными причинами [34].

Другой важнейшей проблемой является решение вопроса о необходимости, виде и длительности антибактериальной терапии после удаления центрального венозного катетера [14].

Системная антибиотикотерапия КАИК часто назначается эмпирически. Первоначальный выбор антибактериального препарата будет зависеть от выраженности клинических симптомов, наличия факторов риска и предполагаемого возбудителя и его резистентности. Так, например, в стационарах с высокой частотой MRSA в качестве стартового препарата имеет смысл назначение ванкомицина или линезолида. Данный выбор основан на высокой активности этих препаратов в отношении ведущих грам(+) возбудителей катетер-ассоциированных инфекций, включая полирезистентные штаммы [1, 2, 8, 25].

Подходы к выбору антимикробных препаратов в зависимости от клинических особенностей и выделенного возбудителя представлены в табл. 4 и 5 и на рис. 4.

Успех системной антибактериальной терапии и возможность сохранения катетера во многом зависят от локализации инфекции и вида возбудителя. Так, например, инфекция места введения катетера более быстро поддается лечению, нежели туннельная, так же как инфекции, вызванные коагулазонегативными стафилококками, легче поддаются лечению, чем инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* [2, 35, 49].

Если на применение антибактериальной терапии есть быстрый адекватный ответ у не иммунокомпromетированного больного без имплантатов сердечно-сосудистой системы, то ее продолжительность может ограничиться 10–14 днями и 7 днями при выделении КНС [2].

Длительность парентеральной антибиотикотерапии остаётся предметом обсуждений. Однако, ее применение при КАИК, вызванных *S. aureus*, в течение менее 10 дней связано со значительно более

Таблица 4. Антибактериальная терапия катетер-ассоциированных инфекций в зависимости от клинических особенностей

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия
Инфекция, связанная с венозными катетерами, инфузиями, без ожогов, без нейтропении	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	Оксациллин в/в 2 г 4 раза/сут Цефазолин в/в 1–2 г 3 раза/сут	Ванкомицин в/в 1 г 2 раза/сут Линезолид в/в 0,6 г 2 раза/сут
Находящийся на парентеральном питании	То же + <i>Candida</i> spp.	То же ± флуконазол или амфотерицин В	
КАИК, связанная с ожогами, с нейтропенией	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Aspergillus</i> spp.	Цефепим в/в 1–2 г 2 раза/сут Ципрофлоксацин в/в 0,6 г 2 раза/сут или левофлоксацин в/в 0,5 г 1–2 раза/сут или цефтазидим в/в 1–2 г 3 р/с + оксациллин в/в 2 г 4 раза/сут	Имипенем в/в 0,5 г 4 р/с или меропенем в/в 1 г 3 р/с или цефоперазон/сульбактам в/в 2 г 2 раза/сут ± линезолид в/в 0,6 г 2 раза/сут или ванкомицин в/в 15 мг/кг 2 раза/сут

Таблица 5. Антибактериальная терапия при известном возбудителе [2]

Микроорганизмы	Терапия выбора	Альтернативная терапия
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA MRSA	Оксациллин Ванкомицин Линезолид	Цефазолин Ванкомицин + рифампицин или ко-тримоксазол
Коагулазонегативные стафилококки метициллиночувствительные	Оксациллин	Цефазолин Ванкомицин Ко-тримоксазол Ко-тримоксазол
метициллинорезистентные	Ванкомицин Линезолид	
<i>Enterococcus faecalis</i> ампициллиночувствительные	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин Линезолид Линезолид
ампициллинорезистентные, ванкомицин чувствительные	Ванкомицин + гентамицин	Линезолид
ванкомицинорезистентные	Линезолид	–
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp.	Цефепим Цефтазидим	Ципрофлоксацин Левофлоксацин
<i>Enterobacter</i> spp. <i>Serratia</i> spp.	Имипенем Меропенем Эртапенем	Цефепим Ципрофлоксацин Левофлоксацин
<i>Acinetobacter</i> spp.	Имипенем Меропенем Цефоперазон/сульбактам	Цефепим
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефтазидим или цефепим ± амикацин	Имипенем или меропенем ± амикацин
<i>Candida</i> spp.	Флуконазол	Амфотерицин В Каспофунгин
<i>Corynebacterium</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Flavobacterium</i> spp. <i>Ochrobacterium anthropi</i>	Ванкомицин Ко-тримоксазол Ванкомицин Ко-тримоксазол Ципрофлоксацин	Пенициллин ± гентамицин Имипенем Ко-тримоксазол Имипенем + гентамицин
<i>Trichophyton beigellii</i>	Кетоконазол	–

высоким уровнем рецидивов и метастазирования инфекции. Поэтому пациентам даже с неосложненными КАИК, вызванными *S. aureus*, необходимо проведение системной антибиотикотерапии в течение не менее 14 дней [1, 2].

По данным метаанализа 11 исследований, 30% инфекций, вызванных *S. aureus*, осложнились эндокардитом и метастазированием [2], поэтому пациентам с признаками септического тромбофлебита и эндокардита, персистирующей бактери-

емией или фунгемией после удаления катетера необходимо проведение антимикробной терапии как минимум в течение 28 дней [1]. При выявлении у пациента остеомиелита антибактериальная терапия продолжается до 6–8 недель [2]. У больных с имплантированными хирургическим путем сосудистыми устройствами (силиконовыми катетерами Hickman, Broviac, Groshond или устройствами типа Portacath) показано их удаление с последующей антимикробной терапией в течение 4–6 недель, при отсутствии вышеупомянутых осложнений [2]. При инфекции вызванной *Candida* spp., во всех случаях показана системная противогрибковая терапия, наряду с обязательным удалением катетера. При выделении *C. albicans* назначается парентерально флуконазол, при условии отсутствия предшествующей профилактики кандидоза этим препаратом. Если же профилактика имела место, либо при обнаружении *C. krusei* или *C. glabrata*, а также у иммунокомпрометированных больных оправдано назначение каспофунгина [1]. Сохранение сосудистого катетера является независимым фактором риска персистенции кандидемии и летального исхода [26].

Кроме системного назначения антибиотиков, в некоторых случаях, при невозможности/сложности удаления катетера (например при гемодиализе) используются «замки» с антибиотиками [35]. В результате проведения 14 исследований по применению «замков» с антимикробными препаратами их эффективность достигала 82,6%. При этом применялось заполнение просвета катетера раствором антибиотика в промежутках между инфузиями [2, 51]. Наибольшее количество работ по оценке эффективности «замков» с антибиотиками проведено для ципрофлоксацина, ванкоми-

цина, тейкопланина, гентамицина и амикацина. Ципрофлоксацин для подготовки замка разводится из расчета 1–2 мг/мл, ванкомицин – 5–10 мг/мл, тейкопланин – 10 мг/мл, гентамицин и амикацин – 10 мг/мл введение осуществляют в объеме 1–2 мл в течение 10 дней [5]. Для предотвращения тромбообразования в просвете катетера целесообразно смешивать антибактериальный препарат с гепарином в дозе 50–100 ЕД с получением общего объема до 5 мл. Эффект применения антибактериального замка во многом определяется видом возбудителя. Так, клинический эффект наблюдался у 87% пациентов с КАИК, вызванными грамотрицательной флорой, у 75% – *S. epidermidis* и только у 40% больных *S. aureus* [52].

Профилактика

Трудности диагностики и лечения катетер-ассоциированных инфекций подтверждают целесообразность организации их эффективной профилактики. Существует множество рекомендаций, направленных на предотвращение развития этой патологии, однако эффективность далеко не всех из них находит однозначное подтверждение.

Область катетеризации

Выбор места пункции должен основываться на критериях удобства, безопасности и возможности соблюдения асептических условий [42].

Степень контаминации кожи в области введения катетера является основным фактором риска КАИК. С целью снижения риска инфекции считается более предпочтительной катетеризация подключичной вены по сравнению с яремной или бедренной [1, 3, 6, 18, 27, 53]. Доказана более высокая частота колонизации катетера в бедренной вене у

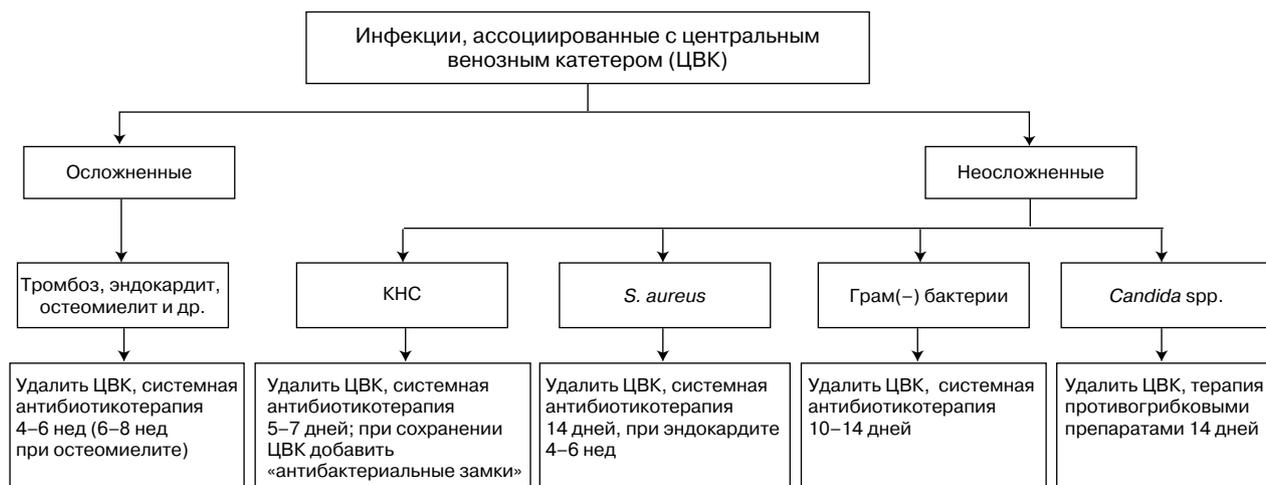


Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с КАИК [2]

взрослых и более высокий риск тромбоза глубоких вен по сравнению с внутренней яремной и подключичной [3, 15, 28, 53]. Ряд исследований продемонстрировал более высокий риск инфекционных осложнений при катетеризации легочной артерии через яремную вену по сравнению с подключичным или бедренным доступом [15, 42].

Однако в одном из последних исследований, включавшем 657 пациентов с 831 случаем катетеризации центральных вен, было показано отсутствие статистически значимой разницы в частоте колонизации катетера и возникновении КАИК при использовании доступов для катетеризации через подключичную, яремную и бедренную вену при условии адекватного ухода за местом постановки катетера [30].

Материал катетера

Как уже упоминалось ранее, риск возникновения КАИК частично определяется типом используемого биоматериала и поверхностью катетера. Использование неспособных ошелачиваться, ультрагладких катетеров с антиадгезивным гидрофильным покрытием сокращает вероятность развития инфекции [54].

Применение тефлоновых, силиконовых или полиуретановых катетеров снижает вероятность инфекционных осложнений по сравнению с катетерами из поливинилхлорида или полиэтилена [6, 32]. Для повышения гидрофильности поверхности полиуретановых катетеров в них начали вводить гидроксиэтилметакрилат, что достоверно снижает адгезию *S. epidermidis* [1].

Новым подходом является создание катетеров с отрицательно заряженной поверхностью. Микробная колонизация уменьшается благодаря «отталкиванию» от поверхности катетера микроорганизмов, клеточная стенка которых также имеет отрицательный заряд [55].

Обработка рук и асептическая техника

Обработка рук является краеугольным камнем предупреждения инфекционных осложнений. Мытье рук медицинским персоналом или обработка их с помощью средств на основе спирта являются наиболее важным мероприятием, которое позволяет существенно снизить распространение инфекции. Так, обычное мытье рук с мылом в течение 10 сек приводит к удалению с поверхности кожи практически всех транзитных грам(-) бактерий. Для удаления грам(+) и некоторой грам(-) микрофлоры более высокую эффективность проявляет 2% раствор хлоргексидина глюконата по сравнению с повидон-йодом и 70% спиртом [33].

Применение перчаток преследует цель защиты персонала и соответствует требованиям профилактики инфекций с парентеральным механизмом передачи. По сравнению с периферическими венозными катетерами ЦВК несет в себе значительно более высокий риск развития инфекции. Следовательно, уровень защиты от инфицирования при катетеризации центральных вен должен быть более строгим. В одном из рандомизированных исследований показано, что максимальный объем асептики (шапочка, маска, стерильный халат, стерильные перчатки и широкая обработка и обкладывание стерильным материалом операционного поля) при проведении катетеризации центральной вены значительно снижает частоту КАИК по сравнению со стандартными мерами (стерильные перчатки и узкая обработка операционного поля) [32, 53, 56]. При катетеризации центральных вен через периферические вены также должен применяться максимальный объем асептики, несмотря на то, что эффективность такого подхода пока не изучена [32].

Тщательное мытье рук чрезвычайно важно не только до и после постановки или переустановки катетера, но и при смене повязок [53].

Обработка кожи в месте введения катетера

Обработка кожи в месте введения катетера имеет большое значение в предупреждении катетерных инфекций [1]. Наиболее распространенным антисептиком для обработки области катетеризации артерий и центральных вен в США является 10% повидон-йод [6, 15, 24, 28, 32, 57]. Однако имеются данные 8 рандомизированных исследований о снижении числа КАИК при обработке области катетеризации 2% водным раствором хлоргексидина по сравнению с 10% повидон-йодом или 70% спиртом [15, 57]. При сравнении 0,5% раствора хлоргексидина с 10% раствором повидон-йода в проспективном рандомизированном исследовании у взрослых не было выявлено преимуществ с точки зрения профилактики КАИК [6, 32].

Уход за катетером и местом его введения

Повязки на область катетеризации

Прозрачные полупроницаемые повязки широко распространены для закрытия области катетеризации. Они безопасны для катетеров, позволяют визуально контролировать область катетеризации, принимать душ без удаления повязки, не нуждаются в частой замене по сравнению с марлевыми повязками, сокращают затраты труда персонала [6, 32, 58].

Колонизация при применении прозрачных непроницаемых пленок была сравнима (5,7%) с марлевыми повязками (4,6%); не выявлено клинически значимых различий в частоте колонизации области катетеризации или развития флебита при периферической катетеризации [6, 32].

По сравнению с ежедневной сменой марлевых повязок и обработкой кожи 10% повидон-йодом, большую эффективность в многоцентровых исследованиях показали хлоргексидиновые губки, помещаемые на область катетеризации и требующие замены 1 раз в неделю [6, 20, 24, 37].

Фиксация катетера

Бесшовная фиксация катетера имеет преимущества перед подшиванием катетера в плане профилактики КАИК [18, 20, 32]. Как альтернатива быстрой бесшовной фиксации катетера для предупреждения его случайного удаления, являющегося критическим при проведении сердечно-легочной реанимации, используется фиксация при помощи специальных степлеров и скоб (Arrow, США). На всю процедуру затрачивается всего около 10 сек. Однако фиксация скрепками менее надежна по сравнению со швами, хотя и снижает риск инфекционных осложнений [59].

Бактериальные фильтры

Бактериальные фильтры оказались эффективными в снижении частоты флебитов, связанных с инфузией, однако нет данных о повышении эффективности с точки зрения профилактики КАИК. Снижение риска связанных с инфузией инфекций может быть достигнуто менее дорогостоящими методами. Кроме того, фильтры могут блокироваться при использовании декстранов или маннитола. Поэтому применение бактериальных фильтров для снижения риска КАИК не рекомендуется [6, 28, 32].

Катетеры и манжеты, импрегнированные антибиотиками и антисептиками

В настоящее время промышленным путем производятся катетеры, пропитанные хлоргексидином в сочетании с сульфадиазином серебра и миноциклином с рифампицином [1, 4]. Некоторые катетеры и манжеты с покрытием или импрегнированием антибиотиками и антисептиками (хлоргексидин/сульфадиазин серебра) способны снижать, по данным рандомизированных исследований, колонизацию ЦВК до 3 раз, а КАИК до 4 раз и потенциально уменьшать затраты, связанные с лечением КАИК, несмотря на затраты по дополнительной обработке катетеров [1, 4, 24, 27, 32, 60–62]. Однако эти данные характерны для непродолжительно стоящих

катетеров в связи с пропиткой серебром только его наружной поверхности, в то время как колонизация длительно стоящих ЦВК осуществляется чаще интралюминальным путем [20, 62]. Исследования показали отсутствие развития резистентности *in vitro* при использовании катетеров, пропитанных хлоргексидином/сульфадиазином серебра [24].

Данные, полученные в проспективном рандомизированном клиническом исследовании, указывают на снижение КАИК у онкологических больных при долгосрочном использовании катетеров, импрегнированных миноциклином/рифампицином [63]. В другом рандомизированном клиническом исследовании показано снижение риска возникновения инфекции при использовании миноциклина/рифампицина с 26 до 8% по сравнению с катетерами без покрытия [24, 54]. Недавнее многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование подтвердило снижение колонизации в 2, а КАИК в 1,5 раза при использовании катетеров, импрегнированных миноциклином и рифампицином [64].

При импрегнации миноциклином/рифампицином наружной и внутренней поверхности катетеров обнаружено снижение количества КАИК по сравнению с катетерами, покрытыми с наружной стороны хлоргексидином/сульфадиазином серебра [6, 15, 24, 32]. Преимущества наблюдались после 6-го дня катетеризации, однако после 30 суток они отсутствовали. Имеются рекомендации по применению в клинических условиях катетеров, импрегнированных хлоргексидином/сульфадиазином серебра и миноциклином/рифампицином у больных, у которых риск частоты КАИК превышает 3,3 на 1000 дней катетеризации при проведении парентерального питания и при нейтропении [6, 15, 20, 22, 24, 32, 33].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Германии, показало эффективность сочетания миконазола с рифампицином. ЦВК, импрегнированные данным составом, снизили колонизацию катетеров в 7 раз, а частоту КАИК в 4 раза [65, 66].

Описано снижение риска развития КАИК при применении катетеров с манжетами, покрытыми ионами платины/серебра. Эффективность таких катетеров значительно снижается после второй недели применения. Однако манжеты, располагаясь на наружной поверхности катетера, не предупреждают внутрипросветного распространения микроорганизмов с контаминированной канюли или с инфузионным раствором. На сегодняшний день катетеры с манжетами используются достаточно редко [1, 32]. Другие исследования показали

отсутствие разницы в колонизации и возникновении КАИК при применении катетеров, импрегнированных серебром, и обычных полиуретановых катетеров [67].

В ряде исследований показано, что катетеры, обработанные антибактериальными и антисептическими препаратами, обладают противомикробным действием только при кратковременном (менее 10 дней) периоде использования [68].

Профилактическое применение антибиотиков

До настоящего времени нет исследований, доказывающих снижение частоты КАИК при системном профилактическом применении антибиотиков у взрослых. У новорожденных с низкой массой тела при рождении было показано уменьшение количества КАИК без снижения летальности в результате профилактического применения ванкомицина. Однако применение ванкомицина является независимым фактором риска появления ванкомицино-резистентных энтерококков (VRE), что превышает пользу профилактического применения ванкомицина [6, 20, 32].

Местное применение антибиотиков и антисептиков

Мазь повидон-йода, наносимая на область введения катетеров для гемодиализа, приводит к снижению частоты случаев инфицирования дистальной части катетера, колонизации конца катетера и КАИК. Имеются результаты исследований эффективности применения мази с мупироцином для профилактики КАИК. Одновременно со снижением риска КАИК отмечены повышение резистентности микрофлоры к мупироцину и возможность повреждения материала полиуретанового катетера. Интраназальное применение мупироцина снижает как частоту носительства *S. aureus*, так и риск КАИК. Однако при регулярном применении повышается риск развития резистентности к мупироцину у *S. aureus* и КНС. Другие мази, содержащие антибиотики, также применялись, однако полученные результаты оказались противоречивыми. Во избежание повреждения катетера любая мазь, которую наносят на область катетеризации, должна быть совместима с материалом катетера, что должно быть отражено в рекомендациях производителя [6, 24, 28, 32].

Профилактическое применение антибактериальных «замков»

Показана потенциальная польза данного подхода у больных с нейтропенией при длительном использовании катетеров. При сравнении эффекта «замка»

с гепарином (10 Ед/мл), гепарином/ванкомицином (25 мкг/мл) и ванкомицином/ципрофлоксацином/гепарином количество КАИК, вызванных чувствительными к ванкомицину микроорганизмами, было достоверно меньше. Эпизоды бактериемии, вызванной ванкомициночувствительными микроорганизмами, возникали в более поздние сроки у пациентов, получавших комбинации ванкомицин + цiproфлоксацин + гепарин и ванкомицин + гепарин, по сравнению с гепарином. Однако из-за высокого риска селекции ванкомицинорезистентных энтерококков, малоэффективного действия против микроорганизмов, находящихся в биопленке, применение ванкомицина обычно не рекомендуется [6, 19, 20, 28, 32].

Одно исследование показало, что относительно эффективной мерой профилактики КАИК является применение «замков» с метициллином и этилендиаминтетраацетатом (М-EDTA), при котором достигается действие против стафилококков, грам(-) бактерий и грибов рода *Candida* [6, 19, 20]. Данное сочетание препаратов также снижает колонизацию гемодиализных катетеров в 9 раз и обладает антикоагулянтными свойствами, сравнимыми с гепарином [19, 20].

Также было показано некоторое снижение частоты КАИК для гемодиализных катетеров при применении замков с гепарином в сочетании с гентамицином (5 мг/мл), по сравнению с чистым гепарином (5000 Ед/мл) [69].

Антикоагулянты

Растворы антикоагулянтов широко применяются для профилактики тромбоза катетеров. Область отложения тромбов, фибрина и тромбина может служить местом колонизации сосудистых катетеров, поэтому применение антикоагулянтов может косвенно влиять на частоту возникновения КАИК. При применении гепарина (3 Ед/мл в растворе, 5000 Ед каждые 6 или 12 ч внутривенно или 2500 Ед низкомолекулярных гепаринов подкожно) у пациентов с кратковременной катетеризацией центральных вен риск тромбоза катетеров снижался, однако не выявлено достоверных различий в частоте возникновения КАИК у взрослых. Так как большинство растворов гепарина содержат консерванты, обладающие антимикробной активностью, снижение числа КАИК может быть результатом снижения образования тромбов, наличия консервантов или их суммарным эффектом. Большинство катетеров для легочной артерии, пупочной и центральных вен имеют покрытие из гепарина и консерванта, также обладающего антимикробной активностью [6, 15, 24, 28, 32].

В одном проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании было показано снижение тромбообразования и инфекции, связанных с катетеризацией сосудистого русла, у пациентов в критическом состоянии при использовании катетеров, импрегнированных гепарином [53].

Замена катетеров

В 1998 году группой ученых было установлено, что рутинная плановая замена катетеров экономически нецелесообразна, не снижает частоту возникновения КАИК и ведет к увеличению смертности у пациентов в критическом состоянии. Использование для замены ЦВК металлических проводников вело к увеличению частоты колонизации катетера [18, 53].

Результаты метаанализа 12 рандомизированных исследований указали на отсутствие необходимости замены ЦВК по определенному графику, если он нормально функционирует и нет признаков местных или генерализованных осложнений. Замена катетера по проводнику является приемлемым методом только в случае поврежденных катетеров или для замены катетера в легочной артерии на ЦВК в случае отсутствия необходимости дальнейшего мониторинга гемодинамики. Введение катетера по проводнику менее болезненно для пациента и сопровождается достоверно более низким количеством механических осложнений по сравнению с заменой катетера в другую область; к тому же этот метод рекомендуется у пациентов с ограниченной возможностью сосудистого доступа. Замена временных катетеров по проводнику при наличии местных воспалительных изменений или бактериемии является неприемлемой, так как источником инфекции обычно является колонизированный кожный туннель. Однако у некоторых пациентов с бактериемией и туннельными катетерами для гемодиализа и у пациентов с ограниченным венозным доступом катетер может быть заменен по проводнику при условии осуществления адекватной антибактериальной терапии [18, 32, 60].

Замена систем для трансфузии

Оптимальный интервал для замены систем для внутривенных инфузий составляет 72–96 ч. В случае инфузий жидкостей с повышенной

вероятностью контаминации микроорганизмами (жировые эмульсии и компоненты крови) показана более частая замена систем, так как эти препараты являются независимыми факторами риска КАИК. Дополнительные порты с кранами (для введения лекарств, растворов, забора крови) представляют собой потенциальную опасность попадания микроорганизмов в катетер, сосуды, инфузионные жидкости (контаминация кранов отмечается в 45–50% случаев). Однако является ли такая контаминация источником КАИК, пока не доказано [6, 14, 22, 32, 53].

Другие методы профилактики

Существуют данные о влиянии обучающих программ для персонала на колонизацию катетеров и развитие КАИК. Так, в США короткий курс лекций с практическими занятиями привел к повышению частоты использования широкой стерильной «драпировки», а также снижению КАИК на 28%. Общее количество снизилось с 3,29 до 2,36 случаев на 1000 дней катетеризации [15, 29]. В Германии аналогичные данные получены на базе 84 ОРИТ при использовании руководств и рекомендаций по установке и уходу за ЦВК с целью профилактики КАИК [1].

Внедрение программ по контролю за КАИК, по некоторым данным, также ведет к снижению КАИК в несколько раз [11, 22, 28].

Заключение

В целом, КАИК является повсеместно распространенной проблемой медицины критических состояний, широко изучаемой в западных странах и незаслуженно забытой в России. Следует помнить в условиях перехода отечественной медицины на страховую основу о финансово-экономических потерях лечебно-профилактических учреждений, связанных с возникновением данного вида осложнений. Осознание самого факта актуальности данной проблемы, разработка организационно-методических указаний и стандартов по катетеризации кровеносного русла и уходу за сосудистыми катетерами, обучение медицинского персонала по этим вопросам позволит снизить число возникающих КАИК, тем самым сокращая продолжительность пребывания больного в стационаре, и следовательно уменьшить расходы на лечение.

Литература

1. Seifert H., Jansen B., Widmer A.F., Farr B.M. Central-venous catheters. In: Seifert H., Jansen B., Farr B.M., editors. Catheter-related infections. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 293-315.
2. Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.J., et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001; 32:1249-1272.
3. McGee D., Gould M. Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med 2003; 348:1123-1133.

4. Collin G. Decreasing catheter colonization through the use of an antiseptic-impregnated catheter. *Chest* 1999; 115:1632-1640.
5. Berrington A., Gould F. Use of antibiotic locks to treat colonized central venous catheters. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:597-603.
6. O'Grady N., Alexander M., Dellenger E., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281-1307.
7. Jarvis W. The evolving world of healthcare-associated bloodstream infection surveillance and prevention: is your system as good as you think? *Infect Contr and Hosp Epidem* 2002; 23:842-844.
8. Rodriguez-Bano J. Selection of empiric therapy in patients with catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:275-281.
9. Warren D., Zack J., Elward A., et al. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1329-1335.
10. Shah C., Mittelman M., Costerton J., et al. Antimicrobial activity of novel catheter lock solution. *Antimicrob Agent Chemother* 2002; 46:1674-1679.
11. Yoo S., Ha M., Choi D., Pai H. Effectiveness of surveillance of central catheter-related bloodstream infection in an ICU in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:433-436.
12. Digiovine B., Chenoweth C., Watts C., Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160:976-981.
13. Charbonneau P., du Cheyron D., Daubin C. Les defenses de l'organisme en reanimation. Available from: www.infectio-lille.com
14. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center of Drug Evaluation and Research. Guidelines for industry catheter-related bloodstream infections – developing antimicrobial drugs for treatment, October 1999. Available from: www.fda.gov
15. Saint S., Savel R., Matthay M. Enhancing the safety of critically patients by reducing urinary and central venous catheter-related infections. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165:1475-1479.
16. Renaud B., Brun-Buisson C. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163:1584-1590.
17. Richards M., Edwards J., Culver D., Gaynes R. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27:887-92.
18. Miller D., O'Grady N. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology. *J Vasc Intervent Rad* 2003; 14:133-136.
19. Chatzinikolaou I., Zipf T., Hanna H., et al. Minocycline-ethylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 36:116-119.
20. Crnich C., Maki D. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. II. Long-term devices. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1362-1368.
21. Rijnders B., Wijngaerden E., Wilmer A., Peetermans W. Use of full sterile barrier precautions during insertion of arterial catheters: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2003; 36:743-748.
22. Brun-Buisson C. New technologies and infection control practices to prevent intravascular catheter-related infections. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:1557-1558.
23. Munoz P., Bouza E., San Juan R., et al. Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study). *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:843-845.
24. Crnich C., Maki D. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1232-1242.
25. Raad I. Management of intravascular catheter-related infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:267-270.
26. Walsh T., Rex J. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis* 2002; 34:600-602.
27. Farr B. Preventing vascular catheter-related infections: current controversies. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1733-1738.
28. Mermel L. Prevention of intravascular catheter-related infections. *J Ann Intern Med* 2000; 133:391-402.
29. Sherertz R., Ely W., Westbrook D. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med* 2000; 132:641-648.
30. Deshpande K., Hatem C., Ulrich H., et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med* 2005; 33:13-20.
31. Bouza E., San Juan R., Munoz P., et al. A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study). *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:838-842.
32. Белобородов В.Б. Роль современных рекомендаций по профилактике инфекций, связанных с катетеризацией сосудов. *Инфекции и антимикробная терапия* 2002; 6:177-180.
33. Под редакцией Венцель Р., Бреввер Т., Бутцлер Ж-П. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Перевод с английского. Смоленск: МАКМАХ; 2003. стр. 18-20.
34. Blot F. Diagnosis of catheter-related infections. In: Seifert H., Jansen B., Farr B.M., editors. *Catheter-Related Infections*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 37-72.
35. Сидоренко С.В. Инфекции, связанные с центральным венозным катетером. *Инфекции и антимикробная терапия [электронная версия]*. 2001; 2(3). www.consilium-medicum/media/infection.

36. Safdar N., Maki D. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Medecine* 2004; 30:62-67.
37. Finch R., Greenwood D., Norrby R., Whitley R., editors. *Antibiotic and chemotherapy*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 588-594.
38. Donlan R. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1387-1392.
39. Lyte M., Freestone P., Neal C., et al. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet* 2003; 361:130-135.
40. Масчан А.А. Практический взгляд на проблему катетерных инфекций. Доступна на: URL: <http://www.rusanesth.com/genan>.
41. Isenberg H. *Essential procedures for clinical microbiology*. ASM PRESS. Washington: ASM PRESS; 1998. p.678-683.
42. Багирова Н.С. Диагностика бактериемии. *Consilium-medicum. Инфекции*. 2002; 1:46-53.
43. Safdar N., Fine J., Maki D. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med*. 2005; 142:451-466.
44. Franklin J., Gaur A., Shenep J., et al. In situ diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without peripheral blood culture. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:614-618.
45. Raad I., Hanna H., Alakech B., et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:18-25.
46. Kite P., Dobbins B., Wilcox M. Rapid diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infections without catheter removal. *Lancet* 1999; 354:1504-7.
47. Worthington T., Lambert P., Elliott T. A novel serological test for the laboratory diagnosis of central venous catheter-associated sepsis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:516.
48. Nucci M., Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002; 34:591-599.
49. Sandoe J., Witherden I., Au-Yeung H., et al. Enterococcal intravascular catheter-related bloodstream infection: management and outcome of 61 consecutive cases. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:577-582.
50. Viale P., Petrosillo N., Signorini L., et al. Should lock therapy always be avoided for central venous catheter-associated fungal bloodstream infections? *Clin Infect Dis* 2001; 33:1947-1948.
51. Droste J., Jeraj H., MacDonald A., Farrington K. Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:849-855.
52. Poole C., Carlton D., Bimbo L., Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1237-1244.
53. De Gaudio A., Di Filippo A. Device-related infections in critically ill patients. Part 1: prevention of catheter-related bloodstream infections. *J Chemother* 2003; 5:419-427.
54. Elliott T. Role of antimicrobial central venous catheters for the prevention of associated infections. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:441-446.
55. Elliott T., Tebbs S. Prevention of CVC-related infection. *J Hosp Infect* 1998; 40:193-201.
56. Gnass S., Barboza L., Bilicich D. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infections using non-technologic strategies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:675-677.
57. Chaiyakunapruk N., Veenstra D., Lipsky B., Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002; 136:792-801.
58. Роль прозрачных пленочных наклеек «Тегадерм». <http://cms.3m.com/cms/ru/ru/0-99>.
59. Vinjirayer A., Jefferson P., Ball D. Securing central venous catheters: a comparison of sutures with staples. *Emerg Med J* 2004; 21:582-583.
60. O'Leary M., Bihari D. Central venous catheters-time for a change? *Brit Med J* 1998; 316:1918-1919.
61. Veenstra D., Saint S., Saha S., et al. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999; 3:261-267.
62. Darouiche R. Anti-infective efficacy of silver-coated medical prostheses. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1371-1377.
63. Hanna H., Benjamin R., Chatzinikolaou., et al. Long-term silicon central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial. *Journal Clinical Oncology* 2004; 22:3163-3171.
64. Leon C., Ruiz-Santana S., Rello J., et al. Benefits of minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters. *Intensive Care Medecine* 2004; 30:1891-1899.
65. Yucel N., Lefering R., Maegele M., et al. Reduced colonization and infection with miconazole-rifampicin modified central venous catheters: a randomized controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2004;
66. Schierholz J., Fleck C., Beuth J., Pulverer G. The antimicrobial efficacy of a new central venous catheter with long-term broad-spectrum activity. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:45-50.
67. Bong J., Kite P., Wilco M., McMahon M. Prevention of catheter related infection by silver iontophoretic central venous catheters: a randomized controlled trial. *J Clin Pathol* 2003; 56:731-735.
68. Walder B., Pittet D. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:748-756.
69. McIntyre C., Hulme L., Taal M., Fluck R. Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Int* 2004; 66:801-805.