

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-1-63-71

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УСТОЙЧИВОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К ХЛОРГЕКСИДИНУ ПО ДАНЫМ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА И АНАЛИЗА РЕГИОНАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА РЕЗИСТЕНТНОСТИ

КВАШНИНА Д.В., КОВАЛИШЕНА О.В.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения России,  
г. Нижний Новгород, Россия

## ORIGINAL ARTICLE

## PREVALENCE OF MICROBIAL RESISTANCE TO CHLORHEXIDINE: A SYSTEMATIC REVIEW AND ANALYSIS OF REGIONAL MONITORING

DARYA V. KVASHNINA, OLGA V. KOVALISHENA

Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minina and Pozharskogo Square, Nizhniy Novgorod, 603950),  
Russian Federation

### Резюме

**Цель.** Обобщение и критический анализ различных данных о наличии и распространенности устойчивости микроорганизмов к ХГ путем проведения систематического обзора публикаций соответствующих оригинальных исследований, а также данных регионального микробиологического мониторинга.

**Материалы и методы.** Проведен систематический обзор и анализ регионального мониторинга резистентности микроорганизмов к ХГ.

**Результаты.** Выявлено методологическое разнообразие существующих способов определения устойчивости. Полученные результаты отличаются гетерогенностью показателя распространенности устойчивости к ХГ от 0,9 до

100% в разных исследованиях. В среднем распространенность устойчивости к ХГ, определяемая по детекции соответствующих генов, составила 21,3% с колебаниями от 0,7 и до 83,3% в разных исследованиях. По результатам регионального мониторинга выявлена существенная устойчивость клинических штаммов микроорганизмов к 0,5% водному раствору ХГ [47,4% (95% ДИ = 37,2-57,6%)].

**Заключение.** Необходимо углубленное изучение формирования устойчивости к ХГ и включение этого препарата в рутинный мониторинг резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях.

**Ключевые слова:** антисептик, хлоргексидин, устойчивость.

### Abstract

**Aim.** To determine microbial resistance to chlorhexidine.

**Materials and Methods.** We performed a systematic review and analyzed the data from the regional monitoring of microbial resistance to chlorhexidine.

**Results.** We found a substantial variability of the techniques to identify the microbial resistance to chlorhexidine. Furthermore, different studies demonstrated a significant heterogeneity regarding the

prevalence of resistant strains (0.9 – 100.0% and 0.7 – 83.3%, average 21.3%) depending on the technique. Regional monitoring demonstrated a considerable microbial resistance to 0.5% aqueous solution of chlorhexidine [47.4% (95% CI = 37.2-57.6%)].

**Conclusion.** There is an urgent need in mechanistic studies on microbial resistance to chlorhexidine and in inclusion of this drug into the routine resistance monitoring in health facilities.

**Keywords:** antiseptic, chlorhexidine, resistance.

[◀ English](#)

## Введение

В опубликованных медицинских исследованиях неоднократно появлялось описание случаев недостаточной эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в связи с развитием устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам и антисептикам [1,2,3,4]. Формирование госпитального штамма бактерий, резистентного к антисептическим средствам (АС), ставит под угрозу эпидемиологическую безопасность пациентов и медицинского персонала в медицинских организациях [5,6,7].

В современной клинической практике применяется большое количество АС. Но, несмотря на многообразие торговых марок препаратов, для создания рецептур антисептиков применяется весьма ограниченный спектр активных действующих веществ. Общепринятой классификации АС в нашей стране не существует. Наибольшее распространение получила классификация М.Д. Машковского (1978 г.), в соответствии с которой выделяют следующие группы химических веществ: галоиды, окислители и щелочи, альдегиды, спирты, соли тяжелых металлов, фенолы, красители, детергенты, прочие органические соединения (гуанидины, четвертичные аммониевые соединения и др.) [8]. Наиболее эффективными антисептическими средствами, по данным ВОЗ, являются препараты на основе спиртов и гуанидинов (в частности, хлоргексидин) [9]. Согласно исследованиям национального рынка дезинфектантов и АС (всего 255 наименований АС), доля монокомпонентных препаратов АС, содержащих действующее вещество из группы гуанидинов, составляет 20,2%, среди дикомпонентных – 24,8 %, среди трикомпонентных – 70,6 % [10]. Исследования регионального рынка биоцидов также показали, что средства на основе хлоргексидина (ХГ) занимают одну из лидирующих позиций и по ассортименту (7%), и по объему закупок медицинскими организациями – 15,71%, что связано с обширными сферами и целями применения ХГ [10]. Установлена также значительная вариабельность в режимах применения ХГ, даже в рамках одной области [10]. В связи с этим закономерно возникает вопрос о возможности формирования устойчивости к ХГ штаммов микроорганизмов. При проведении экспериментальных исследований по данной проблеме была обнаружена генетическая

основа развития резистентности к АС. Наиболее изученными являются плазмидные гены, кодирующие белки QAC (quaternary ammonium compound – resistance protein), определяющие механизм эффлюкса более чем 30 одновалентных и двухвалентных липофильных, катионных соединений из 12 различных химических классов противомикробных препаратов, в том числе и к ХГ [11]. Так, гены *qacA*, *B*, *C*, *D*, *G*, *H*, кодируют резистентность у микроорганизмов *Staphylococcus spp.*, ген *qacA* – у *Enterococcus faecalis* [12,13]. В дополнение к основным изученным детерминантам устойчивости авторы определяют дополнительные гены, кодирующие эффлюксные системы выведения ХГ, например, гены *CepA* – у *Klebsiella pneumoniae*, *aceI*, *qacED1* – у *Acinetobacter baumannii*, *qacED1* – у *Enterobacter cloacae* [14,15].

## Цель исследования

Обобщение и критический анализ различных данных о наличии и распространенности устойчивости микроорганизмов к ХГ путем проведения систематического обзора публикаций соответствующих оригинальных исследований, а также данных регионального микробиологического мониторинга.

## Материалы и методы

Исследование носило комплексный характер и включало два направления.

Первое направление: проведение систематического обзора путем поиска оригинальных исследований о распространенности устойчивости микроорганизмов к ХГ в период с февраля по август 2017 г. в электронных базах данных.

Информационный поиск был выстроен по следующему принципу:

- в электронно-поисковой системе TRIP: «resistance chlorhexidine»;

- в базе данных MEDLINE: (("anti-infective agents, local"[MeSH Terms] OR («disinfectants» [Pharmacological Action] OR «disinfectants» [MeSH Terms] OR «disinfectants» [All Fields] OR «biocide» [All Fields]) AND ("chlorhexidine"[MeSH Terms] OR "chlorhexidine"[All Fields])) AND ("drug resistance, microbial"[MeSH Terms] OR (resistance[ti]));

- в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU: «устойчивость к хлоргексидину»;

- в Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка»: «устойчивость к хлоргексидину»;

- в Федеральной электронной медицинской библиотеке: «устойчивость к хлоргексидину».

Кроме того, использовался ручной поиск. В работу включались все оригинальные исследования без ограничений по языку и дате публикации, содержащие информацию следующего типа:

- количественная оценка распространенности резистентности микроорганизмов к ХГ;
- наличие и распространенность генов резистентности к АС;
- сравнение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) ХГ изучаемых культур с таковыми для тест-штаммов микроорганизмов;
- четкое описание методики определения чувствительности микроорганизмов к ХГ;
- наличие в тексте цифровых данных, а именно точное указание на объем выборки, количество чувствительных и устойчивых культур.

Объекты исследования: микроорганизмы-возбудители ИСМП, полученные от пациентов или из внешней среды.

Критерии исключения: повторные публикации, содержащие сходные данные; публикации, в которых приводилась только оценка методов определения чувствительности к ХГ тест-штаммов микроорганизмов; обзоры и мета-анализ на схожую тему.

Просмотр результатов исследований и извлечение данных проводились независимо двумя авторами.

Второе направление: анализ данных регионального мониторинга устойчивости возбудителей внутрибольничных инфекций к дезинфектантам и АС по базе данных Центра мониторинга устойчивости НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО «Приволжский иссле-

довательский медицинский университет». Микробиологические исследования определения чувствительности 95 госпитальных штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов с ИСМП и из внешней среды, к АС осуществлялось согласно утвержденным методикам [16,17]. В комплекс протестированных бактерий входило 45 культур *Staphylococcus spp.*, 15 - *Pantoea spp.*, 10 - *Klebsiella spp.*, 5 - *Proteus spp.*, 5 - *Pseudomonas spp.*, 15 - *Acinetobacter spp.*

Рассчитывались доверительные интервалы интенсивных показателей для доверительной вероятности 95%.

### Результаты

В результате проведенного систематического обзора было проанализировано 37 публикаций, в том числе 33 статьи зарубежных авторов и 4 отечественных (рисунки 1).

Хронологические рамки публикаций по изучению устойчивости микроорганизмов к ХГ составили период с 1991 по 2017 гг.. В разное время методические подходы исследователей к установлению факта наличия устойчивости микроорганизмов к АС и её распространенности менялись: 1) определение МИК клинических штаммов со сравнительной оценкой с контрольными штаммами и с количественными данными о клинических штаммах с увеличенным показателем МИК (в абсолютных числах и % от общего числа культур); 2) индикация различных генов устойчивости методом ПЦР с предоставлением информации о распространенности данного гена в популяции изученных микроорганизмов (таблица 1). Данные методологические различия следует учитывать при интерпретации данных систематического обзора.



Рисунок 1. Блок-схема информационного поиска и извлечения данных

Figure 1. Search strategy

**Таблица 1.**  
Изучение распро-  
страненности устой-  
чивости бактерий  
к ХГ

**Table 1.**  
Prevalence of  
microbial resistance  
to chlorhexidine

Способ оценки устойчивости <i>Approach</i>	Количество исследований <i>Number of studies</i>	Вариабельность показателей устойчивости <i>Variability of resistance</i>
Факт устойчивости и/или её уровень <i>Existence or level of resistance</i>	19	<b>0,9-100%</b> [2, 4, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]
Распространенность генов резистентности <i>Prevalence of resistance genes</i>	18	<b>0,7-83,3%</b> [3, 11, 14, 15, 33, 34, 35, 36, 37, 38-40, 41-44, 45, 46, 49]

ра и сравнении показателей различных исследований.

Следующей важной характеристикой оригинальных исследований, включенных в систематический обзор, является отсутствие уточняющих сведений о составе АС с ХГ, а именно: использование растворов ХГ без указания типа растворителя (водный раствор или спиртовой раствор с указанием содержания спирта) и концентрации действующего вещества, что отражает такую же тенденцию в многочисленных действующих практических рекомендациях [10]. Отсутствие точных указаний состава АС с ХГ следует рассматривать как недостаток информации.

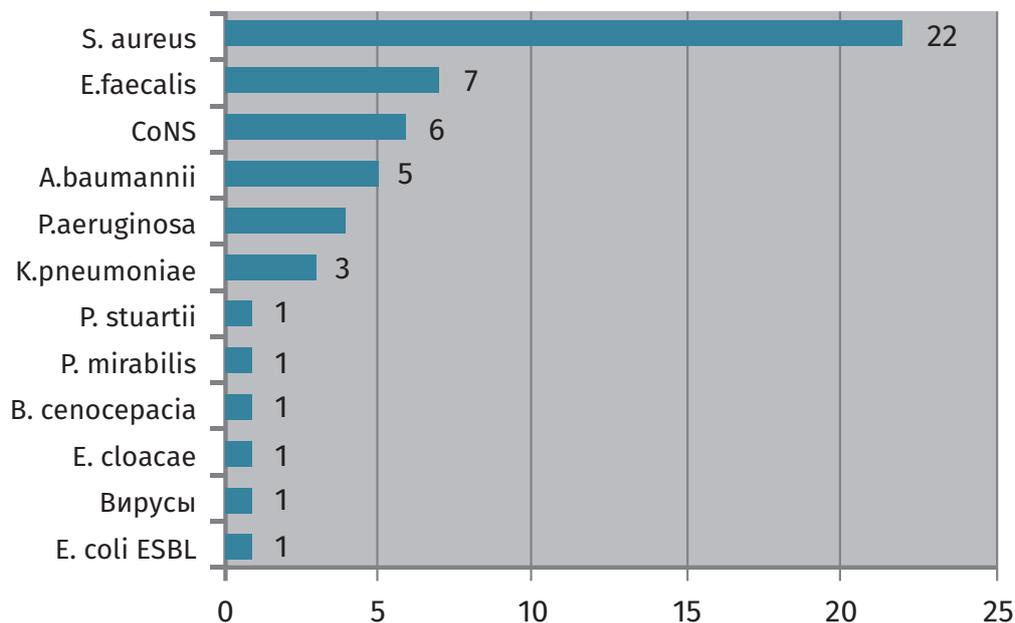
Работы, соответствующие критериям включения, объединили 5152 культуры микроорганизмов. Наиболее часто авторы изучали резистентность к ХГ *Staphylococcus aureus*, реже *Coagulase-negative staphylococci (CoNS)*, *Providencia stuartii*, *Proteus mirabilis*, *Burkholderia cenocepacia*, *Enterobacter cloacae*, вирусов (*Human echovirus*, *Hepatovirus A*), *Escherichia coli ESBL* (рисунок 2).

Подобный интерес к микроорганизмам *Staphylococcus spp.* определяется их значительной ролью в структуре возбудителей ИСМП в медицинских организациях различного профиля [47]. Начальной тенденций в изучении резистентности *Staphylococcus aureus* к ХГ стало разделение выводов относительно метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus (MRSA)* и метициллинчувствительных *Staphylococcus aureus (MSSA)*. Одним из первых зарубежных исследований по данной теме была работа Takesue и соавт., одновременно проанализировавших распространенность резистентности микроорганизмов и определивших различия между двумя штаммами *Staphylococcus aureus*. Было выявлено, что 13,3% штаммов *MRSA* проявляли устойчивость к АС даже после 120-секундной экспозиции. Автор отмечает, что распространенность резистентных культур в данном лечебном учреждении отмечается с 1987 г., когда впервые в рутинную практику был введен спиртовой ХГ [2].

Наиболее часто увеличение МИК для ХГ авторы наблюдают у *MRSA*, в среднем данный

**Рисунок 2.**  
Количество публикаций в зависимости от изучаемого микроорганизма

**Figure 2.**  
Number of publications for each microorganism



факт наблюдалось в 5-10 раз чаще, чем у *MSSA* ( $p < 0,001$ ) [30], снижение концентрации микроорганизмов  $\log(10)$  *MRSA* было медленнее, чем у *MSSA* (3,83 против 3,07 через 10 мин. воздействия ХГ, соответственно,  $p=0,017$ ) [24], в 35% *MRSA* МИК  $\geq 4$  мкг/мл [20,35].

Кроме того, среди *MRSA* также наблюдалась гетерогенность в проявлении резистентности в зависимости от генетической характеристики и клоновой принадлежности. Так, в исследовании Otter J. и соавт. было доказано, что увеличение МИК  $>2$  мкг/мл наблюдалось чаще у эпидемического клона *CC22 MRSA*, чем у *CC30* ( $OR=21.67$  [95%ДИ:2,54-185,2]) [3].

Среди штаммов *Staphylococcus epidermidis*, вызывающих различные нозологические формы ИСМП, найдено увеличение МИК. Наиболее часто культуры с увеличенной резистентностью к ХГ выделялись от пациентов с инфекцией в области хирургического вмешательства – 68%, инфекцией, ассоциированной с имплантом – 54% и у 21% штаммов представителей нормальной микрофлоры кожи больных, госпитализированных в стационаре [33].

Только в немногочисленных исследованиях изучена устойчивость *Staphylococcus aureus* к разным растворам ХГ. Выявлена неэффективность 0,02% и 0,5% водного ХГ в отношении клинических штаммов *Staphylococcus aureus* в динамике ( $p=0,017$ ) [4,24], продемонстрировано отсутствие бактериоцидного эффекта к *MRSA* у 4% ХГ,  $p=0,0001$  [24,7].

У культур грамотрицательных микроорганизмов также наблюдалось увеличение МИК: если для эталонных штаммов *Providencia stuartii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* данный показатель варьировался от 10–50 мкг/мл, то для госпитальных

штаммов тех же микробов показатель был на порядок выше – 200-800 мкг/мл [34,36,4]. В исследовании В.О. Срабионова и соавт. определяется резистентность *P.aeruginosae* к 0,05% раствору ХГ [21].

В среднем распространенность устойчивости к ХГ, определяемая по увеличению МИК, составила 48,5%, в диапазоне 0,7-100%.

В настоящее время наиболее часто применяемым и достоверным методом для установления факта резистентности микроорганизмов является ПЦР с определением генов *qacA*, *B*, *C*, *D*, *G*, *H*, *qacEA1*, *SepA*, *aceI*.

В среднем распространенность устойчивости к ХГ, определяемая по детекции генов, составила 21,3%, с колебаниями от 1,6 до 83,3%.

В исследовании С. DeMarco с соавт. показано, что эффлюксные системы, реализуемые через белки *QAC*, встречаются у 96% штаммов *S.aureus*, выделенных при бактериемии у пациентов [48].

При анализе данных по конкретным генам определена варибельность результатов: среди штаммов *MRSA* гены *qacA/B* выявлялись в 1,6-83,3% , ген *SMR* 0–25%, сочетание *qacA/B* и *SMR* - в 0,4%, для *MSSA* ген *qacA/B* выявлялся в 3,3–11%, ген *SMR* 0–5%, для *CoNS* *qacA/B* 26,5–62,5%, *SMR*– 6-17,5%, *qac H* – 0,7–12% (таблица 2), для *Acinetobacter baumannii* ген *qac EA1* – 73-90%, для *Klebsiella pneumoniae* *qac EA1* – 68% [26,34, 36].

Имеется ряд исследований (6 публикаций), где авторы совмещают два подхода к изучению резистентности – обнаружение увеличения МИК и генов устойчивости для ХГ. В 5 исследованиях обнаруживается наличие связи между этими двумя критериями [3,33,34,35,43].

Одним из направлений изучения резистент-

№	Год публикации Year	Авторы Authors	MRSA			MSSA			CoNS		
			gac A/B	SMR	gac A/B + SMR	gac A/B	SMR	gac A/B + SMR	gac A/B	SMR	gac H
1.	2009	Sheng W.[35]	35,4%	0%							
2.	2011	Zhang M.[41]							38,4%		
3.	2012	Ho C.[38]	43,8%	25%		3,3%	5%				
4.	2012	Shamsudin M. [49]	83,3%	1,6%							
5.	2013	Johnson J.[37]	4,3%	13,9%	0,4%						
6.	2013	Lepointeur M.[42]							59%		
7.	2013	McNeil J.[46]	18,2%								
8.	2014	Schlett C.[42]	1,6%								
9.	2014	Prag G.[33]							43%	6%	0,7%
10.	2015	Shi G.[45]				11%			26,5%	12%	12%
11.	2016	Warren D.[43]	7,1%								
12.	2017	Ignak S.[39]							62,5%	17,5%	

Таблица 2. Изучение распространенности генов устойчивости у *MRSA*, *MSSA*, *CoNS*

Table 2. Identification of resistance genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (*MRSA*), methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (*MSSA*), and coagulase-negative staphylococci (*CoNS*)

**Таблица 3.**  
Результаты исследований устойчивости микроорганизмов к 0,5% водному раствору ХГ

**Table 3.**  
Studies on the microbial resistance to 0.5% aqueous solution of chlorhexidine

Микроорганизмы <i>Microorganisms</i>	Количество исследованных штаммов <i>Number of strains</i>	Количество устойчивых штаммов <i>Number of resistant strains</i>	Распространенность устойчивости, на 100 исследований <i>Prevalence of resistance (per 100 tests)</i>	95% ДИ <i>95% CI</i>
<i>S.aureus</i>	20	9	45,0	22,8-67,2
<i>S.epidermidis</i>	20	7	35,0	13,7-56,3
<i>S.saprophyticus</i>	5	2	40,0	
<i>E.agglomerans</i>	15	1	6,7	0-19,6
<i>E.aerogenes</i>	5	1	20,0	
<i>K.pneumoniae</i>	5	5	100	
<i>P.mirabilis</i>	5	5	100	
<i>P.aeruginosa</i>	5	5	100	
<i>A.baumannii</i>	15	10	66,7	42,4-97,3
<b>Всего Total</b>	<b>95</b>	<b>45</b>	<b>47,4</b>	<b>37,2-57,6</b>

ности возбудителей инфекционных заболеваний является оценка их свойств в состоянии биопленок, находящихся на поверхностях различных материалов.

При испытании 4% ХГ, воздействующего на биопленку *MRSA* и биопленку *Pseudomonas aeruginosa*, отмечено, что 0-11% и 80% клеток соответственно сохраняли жизнеспособность после обработки биоцидом [32]. Кроме видового различия, степень выживаемости биопленки в эксперименте зависела от её зрелости, так Shen Y. и соавт. доказали, что доля убитых бактерий в зрелых биопленках (3 недели) была ниже, чем у молодых (2 дня, 1-2 недели) ( $p < 0,01$ ) [43]. В исследованиях независимых друг от друга ученых Coenye T. и Taha M. проанализирована чувствительность планктонных и sessильных форм *Burkholderia cenocepacia* J2315, CoNS. При низкой (0,0005%) и высокой (0,05%) концентрациях ХГ имели аналогичный эффект на обеих группах, но при промежуточных концентрациях (0,015%) антимикробная активность была более выражена в планктонных культурах [23,28].

Среди отечественных исследований особенно интересна публикация Тец Г.В. и соавт., где указывается на неэффективность 0,5% спиртового раствора ХГ по отношению к вирусу *Human echovirus* (при соблюдении режима экспозиции не происходило снижения титра вируса) и недостаточное вирулицидное действия 4% ХГ на *Hepatitis A* (снижение вирулентности вируса на 89,6%) [22].

Таким образом, на данный момент существует ограниченное число публикаций по заданной теме, результаты которых отличаются существенной гетерогенностью.

По результатам выборочных исследований устойчивости микроорганизмов к 0,5% водному ХГ (в рамках регионального мониторинга), в 47,4% случаев [95% ДИ:37,2-57,6] клинические штаммы микроорганизмов проявляли устойчивость (таблица 3). Критерием определения устойчивости являлось, согласно утверждению Руководству, снижение микробной обсеменённости искусственно контаминированной кожи более чем на 0,01%.

Устойчивость отмечалась у всех видов протестированных микроорганизмов, но распространенность была разной. Все протестированные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* были устойчивы к ХГ, это были единичные штаммы, что не позволяет пока сделать обоснованные выводы. Среди стафилококков устойчивость к ХГ была распространена на уровне 45,0% [95%ДИ: 22,8-67,2] у *Staphylococcus aureus* и 35,0% [95%ДИ: 13,7-56,3] - у *Staphylococcus epidermidis*.

## Заключение

Таким образом, на основании проведенного систематического обзора и анализа данных регионального мониторинга чувствительности микроорганизмов к антисептическим средствам установлено следующее.

- Методологические подходы к изучению резистентности бактерий разнообразны и демонстрируют вариабельность показателей.
- Результаты систематического обзора свидетельствуют о недостаточной изученности вопроса, доказывают наличие резистентности актуальных возбудителей ИСМП к ХГ в разных странах мира,

широкий диапазон распространенности устойчивости от 0,9 до 100% изученных штаммов.

- В среднем распространенность устойчивости к ХГ, определяемая по детекции генов, составила 21,3%, с колебаниями от 1,6 и до 83,3% в разных исследованиях.
- По результатам выборочных исследований устойчивости микроорганизмов к 0,5% водному ХГ (в рамках регионального мониторинга), в 47,4% случаев [95%ДИ:37,2-

57,6] клинические штаммы микроорганизмов проявляли устойчивость.

- Необходимо углубленное изучение формирования устойчивости к хлоргексидину и включение этого препарата в рутинный мониторинг резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях и на региональном уровне, широкое внедрение в микробиологический мониторинг метода ПЦР для объективного определения генов резистентности.

## Литература / References:

1. Kosiakova KG. Methodological problems of determination of the susceptibility of microorganisms to disinfectants and antiseptics. *Clinical and Laboratory Consultation*. 2014; 48(1): 67-70. Russian (Косякова К.Г. Методологические проблемы определения чувствительности микроорганизмов к дезинфектантам и антисептикам // Клинико-лабораторный консилуим. 2014. № 1 (48). С. 67-70).
2. Takesue Y, Yokoyama T, Kodama T, Imamura Y, Murakami Y, Sewake H, et al. A study of resistance to antiseptics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in gastroenterological surgery. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1991; 92 (2): 113-117.
3. Otter JA, Patel A, Cliff PR, Halligan EP, Tosas O, Edgeworth JD. Selection for qacA carriage in CC22, but not CC30, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection isolates during a successful institutional infection control programme. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68 (5): 992-999.
4. Stickler D. Susceptibility of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria to biocides: a perspective from the study of catheter biofilms. *J Appl Microbiol*. 2002; 92: 163-170.
5. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, Efimov GE, Kovalishena OV, Stasenko VL, et al. Criteria for the epidemiological safety of medical care: the general content and key components. *Quality Management in Public Health*. 2014; (4): 24-31. Russian (Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ефимов Г.Е., Ковалишенина О.В., Стасенко В.Л. и др. Критерии эпидемиологической безопасности медицинской помощи: общее содержание и ключевые компоненты // Управление качеством в здравоохранении. 2014. № 4. С. 24-31).
6. Suwantarat N, Carroll KC, Tekle T, Ross T, Maragakis LL, Cosgrove SE, et al. High prevalence of reduced chlorhexidine susceptibility in organisms causing central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35 (9): 1183-1186.
7. Fritz SA, Hogan PG, Camins BC, Ainsworth AJ, Patrick C, Martin MS, et al. Mupirocin and chlorhexidine resistance in *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57 (1): 559-568.
8. Grachev BD, Batakov EA, Alekseev DG. Asepsis. Antiseptics: a tutorial. Samara: «Medicine» Publishing Association, 2010. 167 p. Russian (Грачев Б.Д., Батаков Е.А., Алексеев Д.Г. Асептика. Антисептика: учебное пособие. Самара: НП МП Издательское объединение «Медицина», 2010. 167 с.).
9. WHO guidelines on hand hygiene in health care. 2013. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf) (accessed 4.04.2017)
10. Kvashnina DV, Kovalishena OV. Evaluation of chlorhexidine application as an antiseptic. *Medical Almanac*. 2016; 43 (3): 62-66. Russian (Квашнина Д.В., Ковалишенина О.В. Оценка применения хлоргексидина как антисептического средства // Медицинский альманах. 2016. № 3 (43). С. 62-66).
11. Hassan KA, Galea M, Wu J, Mitchell BA, Skurray RA, Brown MH. Functional effects of intramembranous proline substitutions in the staphylococcal multidrug transporter QacA. *FEMS Microbiol Lett*. 2006; 263 (1): 76-85.
12. Brown MH, Skurray RA. Staphylococcal multidrug efflux protein QacA. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2001; 3 (2): 163-170.
13. Russell AD. Do biocides select for antibiotic resistance? *J Pharm Pharmacol*. 2000; 52 (2): 227-233.
14. Fang CT, Chen HC, Chuang YP, Chang SC, Wang JT. Cloning of a cation efflux pump gene associated with chlorhexidine resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46 (6): 2024-2028.
15. Hassan KA, Jackson SM, Penesyan A, Patching SG, Tetu SG, Eijkelkamp BA, et al. Transcriptomic and biochemical analyses identify a family of chlorhexidine efflux proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (50): 20254-20259.
16. Methods for laboratory testing of disinfectants to assess their effectiveness and safety: Guideline P 1.1.2.3.5.-10. – Intr. 02-06-2010. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology, 2010. 615 p. Russian (Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности: Руководство P 1.1.2.3.5.-10. – Введ. 02-06-2010. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, 2010. 615 с.).
17. Shkarin VV, Kovalishena OV, Blagonravova AS, Shirokova IYu. A method for determining the sensitivity of bacteria to disinfectants in monitoring the resistance to antimicrobials in medical organizations: federal clinical recommendations. Moscow, 2015. 27 p. Russian (Шкарин В.В., Ковалишенина О.В., Благодравова А.С., Широкова И.Ю. Способ определения чувствительности бактерий к дезинфицирующим средствам при мониторинге устойчивости к антимикробным препаратам в медицинских организациях: федеральные клинические рекомендации. М., 2015. 27 с.).
18. Grenkova TA, Sel'kova EP, Gusarova MP, Ershova ON, Aleksandrova IA, Sazykina SYu, et al. Stability Control of Microorganisms to Antibiotics, Antiseptics and Disinfectants. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 74 (1): 28-32. Russian (Селькова Е.П., Гусарова М.П., Ершова О.Н., Александрова И.А., Сазыкина С.Ю. и др. Контроль за устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам и

- дезинфицирующим средствам // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. Т. 74. № 1. С. 28-32.
19. Kosinets AN, Frolova AV, Okulich VK. A retrospective analysis of the sensitivity of *S. aureus* to traditionally used antiseptics in surgical practice. *Vitebsk State Medical University Bulletin*. 2010; (4): 161-166. Russian (Косинец А.Н., Фролова А.В., Окулич В.К. Ретроспективный анализ чувствительности *S. aureus* к традиционно применяемым в хирургической практике антисептикам // Вестник ВГМУ. 2010. № 4. С. 161-166).
  20. Krasnova MV. Differences in susceptibility of MRSA and MSSA clinical isolates to antiseptics and disinfectants. *Traumatology and Orthopedics in Russia*. 2006; 40 (2): 168. Russian (Краснова М.В. Различия в чувствительности клинических штаммов MRSA и MSSA к антисептикам и дезинфектантам // Травматология и ортопедия России. 2006. № 2 (40). С. 168).
  21. Srabionov VO, Lipin AN, Khokhlova IM, Kornaukhova LA, Petrov SV. Comparative efficacy of dioksidin and chlorhexidine in the local treatment of phlegmons of different localization. *Pirogov Journal of Surgery*. 2013; (11): 53-57. Russian (Срабионов В.О., Липин А.Н., Хохлова И.М., Корнаухова Л.А., Петров С.В. Сравнительная эффективность диоксидина и хлоргексидина при местном лечении флегмон различной локализации // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 11. С. 53-57).
  22. Tets GV, Tets VV. Antibacterial antiseptic in hospitals for the treatment of respiratory diseases. *Practical Pulmonology*. 2014; (2): 27-30. Russian (Тец Г.В., Тец В.В. Антибактериальный антисептик в стационарах для лечения заболеваний дыхательной системы // Практическая пульмонология. 2014. № 2. С. 27-30).
  23. Taha M, Kalab M, Yi QL, Landry C, Greco-Stewart V, Brassinga AK, et al. Biofilm-forming skin microflora bacteria are resistant to the bactericidal action of disinfectants used during blood donation. *Transfusion*. 2014; 54 (11): 2974-2982.
  24. Faoagali JL, George N, Fong J, Davy J, Dowser M. Comparison of the antibacterial efficacy of 4% chlorhexidine gluconate and 1% triclosan handwash products in an acute clinical ward. *Am J Infect Control*. 1999; 7 (4): 320-326.
  25. Thomas L, Maillard JY, Lambert RJ, Russell AD. Development of resistance to chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a "residual" concentration. *J Hosp Infect*. 2000; 46 (4): 297-303.
  26. Reich PJ, Boyle MG, Hogan PG, Johnson AJ, Wallace MA, Elward AM, et al. Emergence of community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in the neonatal intensive care unit: an infection prevention and patient Safety Challenge. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 2 (7): 645.e1-8.
  27. Block C, Robenshtok E, Simhon A, Shapiro M. Evaluation of chlorhexidine and povidone iodine activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* using a surface test. *J Hosp Infect*. 2000; 46 (2): 147-152.
  28. Coenye T, Van Acker H, Peeters E, Sass A, Buroni S, Riccardi G, et al. Molecular mechanisms of chlorhexidine tolerance in *Burkholderia cenocepacia* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55 (5): 1912-1919.
  29. Pastrana-Carrasco J, Garza-Ramos JU, Barrios H, Morfin-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Barajas JM, et al. QacEdelta1 gene frequency and biocide resistance in extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae clinical isolates. *Rev Invest Clin*. 2012; 64: 535-540.
  30. Irizarry L, Merlin T, Rupp J, Griffith J. Reduced susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to cetylpyridinium chloride and chlorhexidine. *Chemotherapy*. 1996; 42 (4): 248-252.
  31. Shen Y, Stojicic S, Haapasalo M. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine against bacteria in biofilms at different stages of development. *J Endod*. 2011; 37 (5): 657-661.
  32. Smith K, Hunter IS. Efficacy of common hospital biocides with biofilms of multi-drug resistant clinical isolates. *J Med Microbiol*. 2008; 57 (8): 966-973.
  33. Prag G, Falk-Brynhildsen K, Jacobsson S, Hellmark B, Unemo M, Söderquist B. Decreased susceptibility to chlorhexidine and prevalence of disinfectant resistance genes among clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *APMIS*. 2014; 122 (10): 961-967.
  34. Boost MV, Chan J, Shi GS, Cho P. Effect of multipurpose solutions against *Acinetobacter* carrying QAC genes. *Optom Vis Sci*. 2014; 91 (3): 272-277.
  35. Sheng WH, Wang JT, Lauderdale TL, Weng CM, Chen D, Chang SC. Epidemiology and susceptibilities of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan: emphasis on chlorhexidine susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 63 (3): 309-313.
  36. Babaei MR, Sulong A, Hamat R, Nordin S, Neela V. Extremely high prevalence of antiseptic resistant Quaternary Ammonium Compound E gene among clinical isolates of multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii* in Malaysia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015; 11 (14): 11.
  37. Johnson JG, Saye EJ, Jimenez-Truque N, Soper N, Thomsen I, Talbot TR, et al. Frequency of disinfectant resistance genes in pediatric strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34 (12): 1326-1327.
  38. Ho CM, Li CY, Ho MW, Lin CY, Liu SH, Lu JJ. High rate of qacA- and qacB-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from chlorhexidine-impregnated catheter-related bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56 (11): 5693-5697.
  39. Ignak S, Nakipoglu Y, Gurler B. Frequency of antiseptic resistance genes in clinical staphylococci and enterococci isolates in Turkey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017; (6): 88.
  40. Lee AS, Macedo-Vinas M, François P, Renzi G, Schrenzel J, Vernaz N, et al. Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after decolonization therapy: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (12): 1422-1430.
  41. Zhang M, O'Donoghue MM, Ito T, Hiramatsu K, Boost MV. Prevalence of antiseptic-resistance genes in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci colonising nurses and the general population in Hong Kong. *J Hosp Infect*. 2011; 78 (2): 113-117.
  42. Schlett CD, Millar EV, Crawford KB, Cui T, Lanier JB, Tribble DR, et al. Prevalence of chlorhexidine-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* following prolonged exposure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (8): 4404-4410.
  43. Warren DK, Prager M, Munigala S, Wallace MA, Kennedy CR, Bommarito KM, et al. Prevalence of qacA/B Genes and Mupirocin Resistance Among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates in the Setting of Chlorhexidine Bathing Without Mupirocin. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016; 37 (5): 590-597.
  44. Lepointeur M, Royer G, Bourrel AS, Romain O, Dupont C, Doucet-Populaire F, et al. Prevalence of resistance to antiseptics and mupirocin among invasive coagulase-negative staphylococci from very preterm neonates in NICU: the creeping threat? *J Hosp Infect*. 2013; 83 (4): 333-336.
  45. Shi GS, Boost M, Cho P. Prevalence of antiseptic-resistance genes in staphylococci isolated from orthokeratology lens and spectacle wearers in Hong Kong. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (5): 3069-3074.
  46. McNeil JC, Hulten KG, Kaplan SL, Mahoney DH, Mason EO. *Staphylococcus aureus* infections in pediatric oncology patients: high rates of antimicrobial resistance, antiseptic tolerance and complications. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32 (2):

- 124-128.
47. Dekhnich AV, Nikulin AA, Ryabkova EL, Krechikova OI, Sukhorukova MV, Kozlov RS, et al. Epidemiology of Antimicrobial Resistance of *S. aureus* Isolated from ICU Patients in Russia: Results of Prospective Multicenter Study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2008; 10 (4): 333-342. Russian (Дехнич А.В., Никулин А.А., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Козлов Р.С. и др. Эпидемиология резистентности штаммов *S.aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. 2008. Т.10, № 4. С. 333-342).
48. DeMarco CE, Cushing LA, Frempong-Manso E, Seo SM, Jaravaza TA, Kaatz GW. Efflux-related resistance to norfloxacin, dyes, and biocides in bloodstream isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51 (9): 3235-3239.
49. Shamsudin MN, Alreshidi MA, Hamat RA, Alshrari AS, Atshan SS, Neela V. High prevalence of *qacA/B* carriage among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Malaysia. *J Hosp Infect*. 2012; 81 (3): 206-208.

### Сведения об авторе

**Дарья Валерьевна Квашина**, ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия.

**Вклад в статью:** систематический обзор, выполнение лабораторных исследований.

**Ольга Васильевна Ковалишена**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия.

**Вклад в статью:** анализ результатов исследований, написание статьи.

### Корреспонденцию адресовать:

Ольга Васильевна Ковалишена  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и  
Пожарского, д.10/1  
E-mail: kovalishena@mail.ru

Статья поступила: 02.02.18г.

Принята к печати: 01.03.18г.

### Author

**Dr. Darya V. Kvashnina**, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

**Contribution:** performed the literature search; carried out the experiments.

**Prof. Olga V. Kovalishena**, MD, PhD, Chief of the Department of Epidemiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

**Contribution:** conceived and designed the study; analyzed the data; wrote the article.

### Corresponding author:

Prof. Olga V. Kovalishena,  
10/1 Minina and Pozharskogo Square, Nizhny  
Novgorod, 603950, Russian Federation  
E-mail: kovalishena@mail.ru

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.