

Эпидемиолого-микробиологическая оценка профилактической эффективности применения покрытых серебром уретральных силиконовых катетеров в отношении инфекций мочевыводящих путей

Epidemiological and microbiological assessment of prophylactic efficacy of silicone urethral catheters with silver coating for urinary tract infections

V.I. Sergevnin, N.M. Kluchareva, D.P. Antipin, E.N. Larycheva, M.V. Kuznetsova

This study included 57 adult female patients from intensive care unit, which were catheterized using silver coated silicone catheter, and 57 patients, who received normal catheter. Clinical and asymptomatic urinary tract infections (UTI) were ruled out. During the 14 days of catheterization silver coated silicone catheters were shown to have a prophylactic role with regard to development of clinically manifested and subclinical UTIs. However, the significant differences in the hydrophoby level, non-specific adhesion and biofilm formation of *P. aeruginosa* species, cultured from the urine, between the two groups during the catheterization period were absent. *P. aeruginosa* species, isolated from the patients, in whom silver-coated catheters were used, produced significantly less quantities of pyocyanin.

**В.И. Сергевнин¹, Н.М. Ключарева², Д.П. Антипин²,
Е.Н. Ларичева², М.В. Кузнецова^{1,3}**

¹ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

²ГБУЗ Пермского края «Березниковская городская больница имени академика Е.Н. Вагнера»

³ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» УрО РАН

В структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, лидируют инфекции мочевыводящих путей (ИМП). При этом от 80 до 90% общего количества внутрибольничных ИМП связаны с катетеризацией мочевого пузыря [1]. С целью снижения вероятности возникновения катетер-ассоциированных ИМП были разработаны уретральные катетеры с серебряным покрытием. Между тем данные относительно эпидемиологической эффективности применения катетеров, покрытых серебром (КПС), и катетеров без покрытия (КБП), остаются противоречивыми. По результатам проведенного в Великобритании многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по оценке применения уретральных катетеров, покрытых антимикробными препаратами, сделан вывод, что все еще существует значительная неопределенность в отношении их применения для снижения ИМП [1]. Противоречивы сведения и относительно самого бактерицидного действия серебряного покрытия катетеров. Так, в работе D.G. Ahearn и соавт. [2] представлены результаты экспериментов, проведенных in vitro, по влиянию серебряного по-

крытия катетера на адгезию различных видов грамположительных и грамотрицательных бактерий. Было установлено, что адгезия на этих катетерах микроорганизмов, наиболее часто вызывающих катетер-ассоциированные ИМП, в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*, была существенно ниже, чем на силиконовых катетерах в контрольной группе. Более поздние исследования, проведенные D.G. Desai и соавт. [3], показали, что серебряное покрытие катетера не влияет на степень бактериальной адгезии.

Цель работы – эпидемиолого-микробиологическая оценка профилактической эффективности применения уретральных силиконовых катетеров покрытых серебром в отношении инфекций мочевыводящих путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) больницы хирургического профиля для взрослых. Под наблюдением находились 114 пациенток в возрасте от 18 до 60 лет, катетеризированных уретральными силиконовыми катетерами Фолея. У 57 пациенток были использованы КПС (катетеры, покрытые серебром силиконовые Фолея, 2-х ходовые,

Covidien LLC, Мексика), у 57 – КБП (Alba Healthcare LLC, США). Во всех случаях применяли катетеры с закрытой дренажной системой. В исследование были включены пациентки с травмами (черепно-мозговая, живота, сочетанная, переломы), находящиеся в сознании, не получавшие антибактериальную терапию до постановки мочевого катетера, не имеющие клинических симптомов ИМП и бактериурии. Средний возраст пациенток в группе наблюдения составил $45,6 \pm 2,2$ года, в группе сравнения – $49,1 \pm 2,4$ года. Установка катетера во всех случаях производилась в день поступления пациентов в ОРИТ в соответствии с методикой, предложенной В.И. Сергеевичным и соавт. [4].

В процессе катетеризации у каждой пациентки проводили микробиологическое исследование мочи в следующие сроки: непосредственно после установки катетера, 4, 7, 10, 14 дни (всего 570 проб). Параллельно на наличие условно-патогенных бактерий исследовали смывы (всего 1710 проб) с объектов внешней среды (руки медсестры в перчатках, поверхность катетера в периретральной зоне, место соединения дренажной трубки и катетера).

Манифестную ИМП и бессимптомную бактериурию в ходе катетеризации определяли с учетом рекомендаций [5]. Рассчитывали интенсивные показатели заболеваемости манифестными ИМП и частоты бессимптомной бактериурии на 1000 катетеризированных пациенток.

Проведена оценка биологических свойств штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из мочи больных на фоне катетеризации мочевого пузыря с помощью КПС (10 штаммов) и КБП (10 штаммов).

Гидрофобность поверхности бактериальных клеток оценивали по их относительному распределению между водной фазой и фазой органического растворителя гексадекана (ВАТН-тест) [6]. Регистрировали изменение оптической плотности (ОП) в водной фазе при 590 нм. Расчет осу-

ществляли по формуле: $\% \text{ гидрофобности } \Gamma = (A_c - A_r) / A_c \times 100$, где A_c – ОП590 суспензии до обработки гексадеканом, A_r – ОП590 суспензии после обработки гексадеканом.

Определение уровня неспецифической адгезии осуществляли в пенициллиновых флаконах (гидрофильная поверхность) и в полистироловых 96-ти луночных плоскостных планшетах (гидрофобная поверхность) [7]. Измерения оптической плотности (ОП580) проводили на микропланшетном ридере Infiniti M200 (Тесап, Австрия). Под величиной адгезии понимали количество клеток, прилипших на стенки флакона/планшета, выраженное в процентах от их исходного количества.

Образование биопленок изучали на поверхности 96-луночной полистироловой панели [8]. Биомассу пленки оценивали по уровню экстракции 0,1 % раствора генцианвиолета этанолом, который измеряли при длине волны 580 нм в единицах оптической плотности (Ед, ОП580).

Продукцию пиоцианина определяли в супернатантах 24-часовых культур спектрофотометрическим методом [9]. Количество пиоцианина измеряли по оптической плотности при длине волны 375/695 нм в единицах оптической плотности (ОЕ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета компьютерной программы Microsoft Office XP Excel и «Statistica 6». Оценку достоверности

различий показателей проводили с использованием критерия соответствия (χ^2). При анализе показателей, характеризующих биологические свойства *P. aeruginosa*, вычисляли медиану (Me), квартили (Q1-Q3), достоверность отличий в двух независимых группах определяли согласно коэффициенту Манна-Уитни (M-WU-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке частоты возникновения ИМП у катетеризированных пациенток было отмечено увеличение заболеваемости манифестными ИМП и количества случаев бессимптомной бактериурии по мере увеличения длительности процедуры (рис. 1). Причем начиная с 7-го дня ИМП при использовании КПС регистрировались достоверно реже, чем при применении КБП. Так, на 7-й день при использовании КПС, по сравнению с КБП, достоверно более низким оказался уровень заболеваемости манифестными ИМП ($35,1 \pm 2,4, 3$ против $210,5 \pm 53,9$) и суммированный показатель частоты манифестных ИМП и случаев бессимптомной бактериурии ($52,6 \pm 29,4$ против $245,6 \pm 56,9$) ($\chi^2 - 8,1$ и $8,3$, $p - 0,005$ в обоих случаях). На 10-й день в случае применения КПС более низкой оказалась заболеваемость суммой ИМП ($333,3 \pm 62,4$ против $508,8 \pm 66,2$) ($\chi^2 - 4,3$, $p - 0,03$). В итоге на 14 день катетеризации при использовании

Продолжительность катетеризации в днях

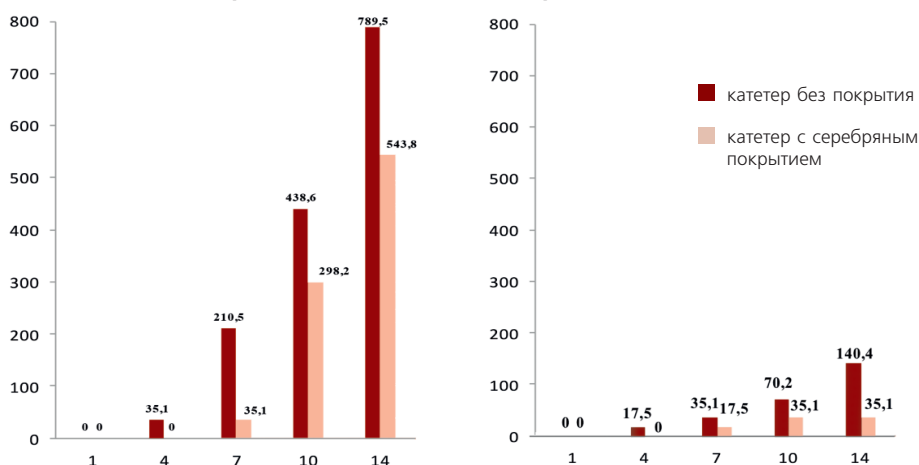


Рис. 1. Частота заболеваемости манифестными инфекциями мочевыводящих путей (слева) и частота бессимптомной бактериурии (справа) (на 1000 катетеризированных) в зависимости от длительности катетеризации.

КПС заболеваемость клинически выраженными и инапарантными ИМП ($543,8 \pm 65,4$ и $35,1 \pm 24,3$), по сравнению с катетеризированными КБП ($789,5 \pm 54,0$ и $140,4 \pm 45,9$), оказалась – в 1,5 и 4 раз ниже ($\chi^2 - 7,7$ и $3,9$, $p - 0,005$ и $0,05$ соответственно). Суммированный показатель частоты манифестных ИМП и случаев бессимптомной бактериурии к концу периода наблюдения (14 дней) составил при использовании КПС $578,9 \pm 65,4$, КБП – $929,8 \pm 33,8$ ($\chi^2 - 18,9$, $p - 0,0001$). Стратифицированные показатели заболеваемости манифестными ИМП и частоты бессимптомной бактериурии при применении КПС составили соответственно 11,5 и 0,7 на 1000 пациенто-дней (в сумме 12,2), при использовании КБП – 16,7 и 2,9 на 1000 пациенто-дней (в сумме 19,6) ($p < 0,05$ во всех случаях).

При катетеризации с помощью КПС и КБП из мочи пациентов с манифестными ИМП и бактериурией в основном выделялись энтерококки (*Enterococcus faecium* и *E. faecalis*) ($50,9 \pm 6,9$ и $27,4 \pm 4,6\%$ всех микроорганизмов), *P. aeruginosa* ($28,3 \pm 6,2$ и $32,9 \pm 4,9\%$) и *Acinetobacter baumannii* ($20,8 \pm 5,5$ и $18,8 \pm 4,1\%$). При этом в случае применения КПС из мочи пациенток было выделено только 53 штамма микроорганизмов трех видов, тогда как при использовании КБП был обнаружен 91 штамм возбудителей пяти видов.

В смывах с объектов внешней среды при использовании КСП возбудители ИМП были выделены в 4,3 \pm 1,2% случаев, тогда как при применении КБП – в 9,4 \pm 1,8 ($\chi^2 - 16,9$, $p - 0,0006$) (табл.1). Причем разница эта определялась за счет того, что при использовании КПС достоверно ниже

была частота обнаружения микроорганизмов в смывах с периуретральной области катетера – в 6,7 \pm 1,5% против 19,6 \pm 2,4% при использовании КБП ($\chi^2 - 16,9$, $p - 0,0001$), тогда как достоверных различий в частоте выделения возбудителей ИМП при катетеризации КПС и КБП в смывах с рук ($2,1 \pm 0,8$ и $3,9 \pm 1,2\%$) и с места соединения дренажной трубки и катетера ($4,2 \pm 1,2$ и $4,6 \pm 1,2\%$) не выявлено ($p > 0,05$). В случае применения КПС количество положительных смывов с катетера было выше, чем с рук, лишь в 3,2 раз ($\chi^2 - 7,0$, $p - 0,05$), и не отличалось от количества находок в смывах с дренажной трубки ($p > 0,05$). В то же время при использовании КБП частота выделения возбудителей ИМП в смывах с катетера была выше, чем с рук и с места соединения дренажной трубки с катетером, в 5,0 и 4,2 раз ($\chi^2 - 34,2$ и $31,9$, $p - 0,0001$ в обоих случаях).

Структура микроорганизмов в смывах с объектов внешней среды при обоих видах катетеризации принципиально не различалась. С КПС и КБП преимущественно выделялись *Enterococcus spp.* ($21,1 \pm 6,7$ и $35,0 \pm 5,3\%$ всех штаммов микроорганизмов) и *P. aeruginosa* ($29,7 \pm 7,5$ и $25,0 \pm 4,8\%$). Однако при катетеризации с помощью КБП в смывах с внешней среды было изолировано 80 штаммов микроорганизмов шести видов, тогда как при использовании КПС – лишь 37 штаммов шести видов за счет более редкого выделения бактерий с поверхности катетера.

Результаты изучения биологических свойств *P. aeruginosa* показали, что показатель гидрофобности клеточной поверхности псевдомонад не превышал 30%. При этом разброс данного показателя был более выражен для штаммов *P. aeruginosa*, изолированных

с КБП, но между группами он статистически значимо не различался (M-WU-тест; $p > 0,05$). Анализ неспецифической адгезии выявил, что для штаммов, выделенных с КПС, доля адгезированных к гидрофобной и гидрофильной поверхностям клеток не превышала 12%, тогда как для штаммов, изолированных с КБП, она составила 16,4 и 29,5% соответственно. Тем не менее, статистически значимой разницы между сравниваемыми группами по показателям адгезии как к гидрофильной ($p = 0,875$), так и к гидрофобной ($p = 0,887$) поверхностям не обнаружено. Оценка биопленкообразования у штаммов с учетом материала катетера показала, что штаммы, полученные с КБП, чаще формировали более массивную биопленку ($Me = 0,36$; Q1-Q3 = 0,34-0,5 против $Me = 0,36$; Q1-Q3 = 0,22-0,4), но ее уровень в двух группах также статистически значимо не различался ($p = 0,225$).

Известно, что гидрофобность клеточной стенки бактерий прямо коррелирует с их прикреплением и биопленкообразующей способностью.

Обнаружена достоверная умеренная положительная связь между показателями гидрофобности и адгезии к гидрофобной ($R = 0,6578$; $p = 0,0386$) и гидрофильной ($R = 0,5391$; $p = 0,0141$) абиотическим поверхностям. Тем не менее, корреляционной зависимости между биопленкообразованием и уровнем адгезии клеток к разным типам поверхности не выявлено.

При определении содержания пиоцианина в супернатантах суточных культур *P. aeruginosa* выявлено, что штаммы, изолированные с КПС, продуцировали достоверно меньше пиоцианина ($Me = 0,7$; Q1-Q3 = 0,67-0,7), чем штаммы с КБП ($Me = 0,8$;

Таблица 1. Частота обнаружения возбудителей ИМП в смывах с объектов внешней среды при катетеризации с применением уретрального силиконового катетера без покрытия и покрытого серебром

Объект исследования	Катетеризированные с помощью КБП (n 57)			Катетеризированные с помощью КПС (n 57)			P между группами
	кол-во проб	кол-во проб, содержащих возбудители		кол-во проб	кол-во проб, содержащих возбудители		
		абс.	% $\pm m$		абс.	% $\pm m$	
Руки медсестры в перчатках	285	11	3,9 \pm 1,2	285	6	2,1 \pm 0,8	>0,05
Смыв с периуретральной области катетера	285	56	19,6 \pm 2,4	285	19	6,7 \pm 1,5	0,0001
Смыв с места соединения дренажной трубки и катетера	285	13	4,6 \pm 1,2	285	12	4,2 \pm 1,2	>0,05
Всего	855	80	9,4 \pm 1,8	855	37	4,3 \pm 1,2	0,0006

Q1-Q3 = 0,71-0,9) (M-WU-тест, $p = 0,032$) (рис. 2). У последних уровень пиоцианинообразования варьировал от 0,57 до 0,9 ОЕ (против 0,66 до 0,71 ОЕ у штаммов КПС).

Таким образом, в течение 14-дневной катетеризации пациентов ОРИТ при использовании КПС по сравнению с КБП отмечено достоверно более низкие показатели заболеваемости ИМП и частоты бактериурии, а также менее частое обнаружение мик-

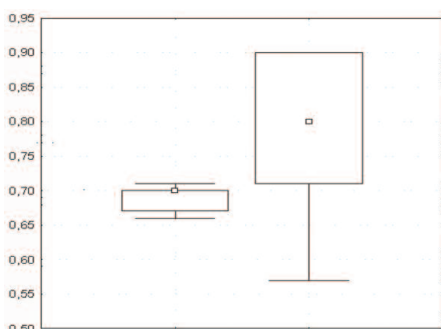


Рис. 2. Диапазон показателей продукции пиоцианина штаммов *P. aeruginosa*, изолированных с КПС (слева) и КБП (справа).

роорганизмов на поверхности катетеров. Следовательно, уретральные силиконовые КПС по сравнению с обычными силиконовыми катетерами обладают профилактическим действием в отношении возникновения у пациентов манифестных и субклинических форм ИМП. Вероятно, силиконовые КПС предупреждают развитие ИМП вследствие способности ионов серебра оказывать бактериостатический, а возможно и бактерицидный эффект. Сравнительный анализ некоторых биологических свойств штаммов *P. aeruginosa*, изолированных из мочи больных, катетеризированных КПС и КБП показал, что штаммы *P. aeruginosa*, изолированные с КПС, продуцировали достоверно меньше пиоцианина, чем штаммы с КБП, что может указывать на снижение экспрессии генов, ответственных за продукцию пигмента у бактерий, после их контакта с серебряным покрытием уретрального катетера.

ВЫВОДЫ

1. При 14-дневной катетеризации мочевого пузыря взрослых пациенток отделения реанимации и интенсивной терапии выявлено профилактическое действие уретральных силиконовых катетеров с серебряным покрытием в отношении манифестных инфекций мочевого пузыря и бессимптомной бактериурии.

2. Достоверных различий в уровне гидрофобности, неспецифической адгезии и биопленкообразования штаммов *P. aeruginosa*, изолированных из мочи пациентов на фоне катетеризации мочевого пузыря с помощью катетеров, покрытых серебром, и катетеров без покрытия, не выявлено. Штаммы *P. aeruginosa*, изолированные от пациентов при катетеризации с применением катетеров, покрытых серебром, продуцировали достоверно меньше пиоцианина. ■

Резюме:

В структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, лидируют инфекции мочевого пузыря (ИМП). При этом от 80 до 90% общего количества внутрибольничных ИМП связаны с катетеризацией мочевого пузыря. С целью снижения вероятности возникновения катетер-ассоциированных ИМП были разработаны уретральные катетеры с серебряным покрытием, однако данные относительно эпидемиологической эффективности применения катетеров, покрытых серебром (КПС), и катетеров без покрытия (КБП), остаются противоречивыми.

Цель работы – эпидемиолого-микробиологическая оценка профилактической эффективности применения уретральных силиконовых катетеров, покрытых серебром, в отношении инфекций мочевого пузыря.

Под наблюдением находились 57 взрослых пациенток отделения реанимации, у которых была проведена катетеризация мочевого пузыря с применением силиконового катетера, покрытого серебром, и 57 пациенток, катетеризированных катетером без покрытия. При 14-дневной катетеризации мочевого пузыря выявлено профилактическое действие уретральных силиконовых катетеров с серебряным покрытием в отношении возникновения манифестной инфекции мочевого пузыря и бессимптомной бактериурии. Достоверных различий в уровне гидрофобности, неспецифической адгезии и биопленкообразования штаммов *P. aeruginosa*, изолированных из мочи пациентов на фоне катетеризации мочевого пузыря с помощью катетера с серебряным покрытием и катетера без покрытия, не выявлено. Штаммы *P. aeruginosa*, изолированные от пациентов при катетеризации с применением катетера, покрытого серебром, продуцировали достоверно меньше пиоцианина.

Ключевые слова: катетеризация мочевого пузыря, силиконовые катетеры без покрытия, катетеры, покрытые серебром, инфекции мочевого пузыря, биологические свойства возбудителей.

Key words: bladder catheterization, uncoated silicone catheters, silver impregnate catheters, urinary tract infection, biological properties of pathogens.

ЛИТЕРАТУРА

- Pickard RI, Lam T, MacLennan G, Starr K, Kilonzo M, McPherson G, Gillies K, McDonald A, Walton K, Buckley B, Glazener C, Boachie C, Burr J, Norrie J, Vale L, Grant A, N'dow J. Types of urethral catheter for reducing symptomatic urinary tract infections in hospitalised adults requiring short-term catheterisation: multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of antimicrobial- and antiseptic-impregnated urethral catheters (the CATHETER trial). // Health Technol Assess. 2012. Vol. 16, N 47. P. 1-197.
- Ahearn DG, Grace DT. Effects of hydrogel/silver coatings on in vitro adhesion to catheters of bacteria associated with urinary tract infections. // Curr. Microbiol. 2000. Vol. 41, N 2. P. 120-125.
- Desai DG, Liao KS, Cevallos ME, Trautner BW. Silver or nitrofurazone impregnation of urinary catheters has a minimal effect on uropathogen adherence. // J Urol. 2010. Vol. 184, N 6. P. 2565-71.
- Сергеев В.И., Ключарева Н.М. Эпидемиологически безопасный порядок катетеризации мочевого пузыря. // Медицинская сестра. 2014. N 6. С. 41 - 44.
- Основы инфекционного контроля. Практическое руководство. Американский международный союз здравоохранения. [Пер. с англ.], 2-е изд. М.: Альпина Паблишер, 2003. 278 с.
- Rosenberg M, Gutnik D, Rosenberg E. Adherence of bacteria to hydrocarbons: A simple method for measuring cell surface hydrophobicity. // FEMS Microbiol. Lett. 1980, Vol. 9, N 1. P. 29-33.
- Николаев Ю.А. Регуляция адгезии у бактерий *Pseudomonas fluorescens* под влиянием дистантных межклеточных взаимодействий. // Микробиология. 2000. N 3. С. 356-361.
- O' Toole GF, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. // Ann Rev Microbiol. 2000. N 54. P. 49-79.
- Deziel E, Comeau Y, Villemur R. Initiation of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* 57RP correlates with emergence of hyperpilated and highly adherent phenotypic variants deficient in swimming, swarming, and twitching motilities. // J Bacteriol. 2001. Vol. 183, N 4. P. 1195-1204.