

## КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

О. В. Станько<sup>1</sup>, Р. Э. Якубцевич<sup>2</sup>, А. А. Балла<sup>1</sup>, А. В. Дубровицк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь



Эффективное лечение пациентов отделения интенсивной терапии тесно связано с необходимостью формирования временного или постоянного сосудистого доступа для проведения заместительной почечной терапии, инфузионно-трансфузионной терапии и мониторинга состояния пациента. Используемые для этого устройства – внутрисосудистые катетеры – представляют возможную угрозу для пациента, поскольку создают вероятность доступа микроорганизмов в системный кровоток, успешно нивелируя естественные механизмы защиты. В обзоре рассмотрены значимые факторы и патогенетические механизмы, приводящие к реализации инфекционного потенциала при наличии сосудистого катетера в кровотоке – катетер-ассоциированной инфекции, а также возможности диагностики, подходы к патогенетически обоснованной терапии и комплексной профилактики с позиции достижений современной медицинской науки и практики.

**Ключевые слова:** катетер-ассоциированная инфекция кровотока, центральный венозный катетер, биопленки, антисептик, противомикробные препараты, цитрат, этанол, гепарин.

**Для цитирования:** Катетер-ассоциированные инфекции кровотока в интенсивной терапии – современное состояние проблемы / О. В. Станько, Р. Э. Якубцевич, А. А. Балла, А. В. Дубровицк // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 4. С. 327-336. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-4-327-336>

Развитие у пациента катетер-ассоциированных инфекций кровотока – одно из осложнений катетеризации центральных вен, которое приводит к увеличению сроков лечения и стоимости госпитализации. Инфекция кровотока осложняет, утяжеляет течение, ухудшает прогноз основного заболевания. В мировой практике инфекция кровотока характеризуется высокой летальностью (8-48%) [1], однако ее не включили в Международную классификацию болезней (МКБ-10, МКБ-11). Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) – это группа инфекционных заболеваний, развивающихся у человека в результате использования сосудистого катетера для введения лекарственных средств, забора проб крови или иных процедур при оказании медицинской помощи [2]. КАИК – это первичная инфекция, развивающаяся не ранее 48 часов от момента установки сосудистого катетера при отсутствии прочих источников инфекции в организме. CLABSI (Central Line-associated Bloodstream Infection – инфекция кровотока, ассоциированная с центральным венозным катетером) – лабораторно подтвержденная инфекция кровотока с соответствующим микроорганизмом-возбудителем при имеющемся более 48 часов центральном венозном катетере (ЦВК) и при отсутствии иного источника инфекции в организме. В литературе существует также термин CRBSI (Catheter-related bloodstream infection, катетер-обусловленная инфекция кровотока), который описывает случаи КАИК, верифицированные за счет получения положительных посевов гемокультур, требует специализированных микробиологических данных (например, дифференциальное время до поло-

жительного результата, культура кончика катетера). Поскольку CRBSI требует окончательной диагностики, потенциально доступной не во всех больницах, CLABSI признан более распространенным диагнозом.

Признаки локального воспаления при катетеризации центрального сосудистого русла обнаруживаются в 4,3% от всех катетеризаций и в 88,2% от числа всех случаев инфекций, ассоциированных с ЦВК. Наиболее часто у пациентов с КАИК наблюдается гиперемия в месте постановки ЦВК (87%), уплотнение тканей вокруг катетера (66,7%), отек и гнойное отделяемое. Лихорадка или эритема в месте входа катетера неспецифичны. При подозрении на КАИК обычной практикой в отделении интенсивной терапии считается удаление ЦВК и замена его на новом месте. Однако только 15-25% ЦВК, удаленных таким образом, действительно оказываются инфицированными при количественном культивировании кончиков катетеров. Количество циркулирующих микроорганизмов также не всегда определяет клинику заболевания [3]. Поэтому при подозрении на КАИК, в случае гемодинамической нестабильности, иммуносупрессии или при наличии местных признаков инфекции катетер следует удалить. В противном случае решение об удалении катетера должно учитывать легкость введения нового катетера и тяжесть сопутствующих заболеваний пациента.

КАИК 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. КАИК в странах

Европы составляет 60% от госпитальных бактериемий и до 37% среди всех госпитальных инфекций. Пациенты из стран Европейского Союза имеют выше уровень возникновения КАИК (1,55), чем пациенты из стран, не входящих в ЕС (0,33) на 1000 поступлений. В США 80 тысяч КАИК возникает ежегодно и составляет 1,5 на 1000 дней катетеризации. В разных стационарах количество КАИК варьирует от 2,9 до 11,3 на 1000 дней катетеризации, в развивающихся странах – 6,9-8,9 на 1000 дней катетеризации [4]. В России, по данным исследований, общая частота развития КАИК – 4,6-5 случаев на 1000 дней катетеризации [5]. Количество КАИК варьирует также в разных по структуре и профилю отделениях и стационарах: от 2,9 случая на 1000 дней катетеризации в специализированных отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) до 7,7 случая у пациентов ОРИТ общего профиля.

В соответствии с данными, полученными Европейской группой по сепсису (European Sepsis Group) у пациентов в ОРИТ, 28% катетер-ассоциированных инфекций относят к сепсису, 24% – к тяжелому сепсису, 30% – к септическому шоку [6].

В США у пациентов с КАИК возникает летальный исход в 16,9% случаев, в странах Европы – в 19-25% случаев. В России при онкогематологических заболеваниях и иммунодефицитных состояниях уровень летальности при инфекции кровотока – 18-57% случаев [7]. Генерализованная форма КАИК составляет 63,2% с уровнем летальности до 18% случаев [8]. Разные показатели смертности связаны с разнообразием типов возбудителей. При инфекциях, вызванных коагулазоотрицательными стафилококками (CoNS), она составляет 2-10%, *S.aureus* – 8,2% случаев, а при КАИК, вызванных *Candida spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* – 38 и 50%, соответственно [9].

Риск возникновения КАИК частично определяется типом используемого материала и длительностью применения: при сроках катетеризации до 7 дней развитие инфекции наблюдается у 5% пациентов, более 1 месяца – у 36% пациентов [2].

Согласно опубликованным научным исследованиям, факторами риска развития инфекционных осложнений катетеризации сосудов выступают разные пациентозависимые (немодифицируемые) и пациентонезависимые (модифицируемые) условия [8]:

- возраст пациента (новорожденные дети);
- сопутствующая патология (сахарный диабет, онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния);
- пол пациента (мужской);
- материал изготовления катетера (полиуретан или тефлон лучше, чем поливинилхлорид, полиэтилен, силикон, в отношении тромбогенных свойств);
- анатомическая область пункции (при катетеризации подключичной вены наблюдается

меньше осложнений, чем при манипуляции на бедренной и яремной венах);

- обильная микробная колонизация места установки катетера;
- длительная госпитализация до постановки ЦВК;
- длительность стояния катетера более 7 дней;
- установка ЦВК в ОРИТ или в приемном покое;
- применение многопросветных катетеров (два и более просвета);
- введение препаратов для парентерального питания;
- проведение процедуры гемодиализа.

Самая низкая частота катетер-ассоциированных инфекций отмечается у имплантируемых порт-систем – 0,1 случая на 1000 катетеро-дней, а самая большая частота – у краткосрочных нетуннелируемых ЦВК – 2,7 случая на 1000 катетеро-дней [10]. Систематический обзор 2020 г. продемонстрировал более низкий риск КАИК при использовании периферически имплантируемых центральных венозных катетеров (РЦС) по сравнению с ЦВК среди онкогематологических пациентов, однако большую частоту тромбозов. Другой мета-анализ показал, что использование РЦС не связано со статистически значимым увеличением частоты возникновения КАИК по сравнению с обычными ЦВК в отделении интенсивной терапии [11]. РЦС целесообразно имплантировать пациентам с трахеостомами, флегмонами области шеи, т. к. у них существенно повышены риски инфицирования ЦВК в области верхнего плечевого пояса. Предпочтительна также имплантация РЦС пациентам с анатомическими аномалиями шеи и грудной клетки, которые могут вызывать трудности в позиционировании при установке и последующем уходе за «классическим» ЦВК [12].

Полиуретановый ЦВК жестче, имеет более тонкую стенку, больший внутренний диаметр, однако более подвержен биодеградации под воздействием этанола, что может вызывать определенные сложности при антисептической обработке [13]. Силиконовые катетеры обладают высокой биосовместимостью и долговечностью, следовательно, больше подходят для длительного использования. Выполненные из силикона катетеры лучше повторяют внутренние контуры сосудистого русла, меньше воздействуют на эндотелий, однако имеют меньший диаметр, что по закону Пуазейля значительно уменьшает объем доставки инфузии в кровотоки за единицу времени.

Для фиксации катетеров лучше использовать адгезивную наклейку, бесшовные устройства, если же они недоступны, швов должно быть минимальное количество. Для подшивания рекомендуется использовать нерассасывающуюся синтетическую монофиламентную нить с импрегнацией биоцидами. При подшивании лигатура не должна крепиться вокруг катетера, возможна лишь фиксация за специальные отверстия.

Этиологический пейзаж КАИК представлен CoNS (39-59,7%), *S. Epidermidis* (10,7-42,8%),

*S. aureus* (10,1-25%), *Enterobacter* spp. (5,4-9%), *Klebsiella* spp. (1-9%), *Acinetobacter* spp. (3,5-16,7%), *Enterococcus* spp. (8-12%), *Candida* spp. (8,2-23%) [6, 14]. Большинство этих микроорганизмов могут представлять микробиоту кожи пациента и медицинского персонала, чаще колонизируют наружную поверхность катетера [15]. В нескольких центрах, расположенных в разных городах, были выявлены случаи передачи *Candida* spp. от одного пациента с кандидемией к другому, а также от медицинского персонала к пациенту. Источником инфекции оказались руки медицинского персонала, а входными воротами для инфекции – внутрисосудистые катетеры [16].

Инфицирование ЦВК микробными ассоциациями может происходить разными способами:

- экстралюминальный – обсеменение происходит с первично или вторично инфицированных кожных покровов пациента по наружной поверхности ЦВК;
- интралюминальный – проникновение микроорганизмов происходит по внутренней поверхности ЦВК;
- инфузионный (трансфузионный) – контаминация катетера происходит при переливании инфицированных инфузионных сред;
- гематогенный – контаминация катетера через кровь из других очагов инфекции.

Поскольку катетер находится в прямом контакте с кровью, его поверхность быстро покрывается тромбоцитами, плазмой и белками крови – альбумином, фибриногеном, фибронектином и ламинином, что способствует прочной адгезии микроорганизмов и формированию ими биопленки [17]. К настоящему времени известно достаточное количество фактов, свидетельствующих в пользу того, что эффект множественной резистентности микрофлоры к стрессорным воздействиям, в частности, низкая чувствительность к антибактериальным препаратам, связаны прежде всего с существованием микрофлоры в виде биопленок, микробных популяций или микробного консорциума.

Биопленка характеризуется кооперативным поведением составляющих ее микроорганизмов, которое координируется quorum sensing системой (QS), основанной на продукции сигнальных молекул или аутоиндукторов и способности микробов воспринимать эти сигналы. QS-система кодирует факторы вирулентности, гены экспрессии, деление клеток и их подвижность. Иммуномодуляция патологической направленности аутоиндукторами включает модуляцию провоспалительных цитокинов в организме человека, фагоцитоз и индукцию апоптоза. Аутоиндукторы биопленки позволяют также мониторировать окружение, результатом чего становится возможность модифицировать гены экспрессии, изменять фенотип адгезивных микроорганизмов и приобретать конкурентные преимущества, необходимые для выживания данной популяции [18]. Так, в биопленке *Pseudomonas aeruginosa* в процессе созревания изменяются подвижность микробов, продукция альгината и другие характеристики [19].

Согласно данным литературы, разные группы госпитальных микроорганизмов обладают существенно различающейся способностью к образованию пленок. При исследовании штаммов основных госпитальных микроорганизмов (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., CoNS, *Enterococcus* spp.) наилучшая способность к пленкообразованию выявлена у неферментирующих микроорганизмов рода *Acinetobacter* spp., высокие показатели пленкообразования выявлены у коагулазоотрицательных стафилококков [20].

Один из главных путей образования катетерных микробных биопленок связан с проникновением микрофлоры с кожи пациента, контаминацией, колонизацией и последующим образованием полимерного матрикса на внутренней поверхности катетеров. Матрикс биопленки служит ретикулярной структурой, состоящей из полисахаридов, экстрацеллюлярной ДНК, белков и солей, обладающий также фильтрующей способностью. Своеобразный фильтр замедляет проникновение антибиотиков внутрь биопленок. Эта способность рассматривается как одна из важнейших функций биопленок, определяющая жизнеспособность микробной ассоциации. Так, бета-глобулины *Pseudomonas aeruginosa* не только замедляют диффузию аминогликозидов в пленку, но и активно связывают антибиотики. Слизистые полисахариды, выделенные из биопленок эпидермального стафилококка, и слизистый матрикс эпидермального и золотистого стафилококка снижают антибактериальный эффект ванкомицина, тейкопланина и бета-лактамов (оксациллина, цефотаксима).

Бактерии биопленки способны выживать при воздействии антибактериальных соединений в таких высоких концентрациях, которые не могут быть достигнуты в организме человека при стандартных дозировках. В основании биопленки часто находятся клетки-персистеры, которые в силу отсутствия метаболической активности не имеют цели воздействия антибиотиками. Кроме того, немикробные компоненты хозяина, такие как эритроциты и фибрин, могут скапливаться в катетер-ассоциированной биопленке и препятствовать диффузии антимикробных агентов в структуру пленки. В свою очередь о стимулирующем влиянии на рост микробных биопленок низких, субингибиторных концентраций разных антибиотиков неоднократно сообщали многие исследователи [21].

По современным данным, частота бактериально-грибковой полимикробной инфекции кровотока достигает 22% случаев. При симбиозе грибов рода *Candida* и *S. aureus* патогенная способность грибов усиливается в 2 раза за счет бактериального экстракта, который стимулирует адгезивную способность гриба. На процессы взаимодействия между микроорганизмами также влияет само вещество, подаваемое через ЦВК. Так, нутриенты будут способствовать росту биопленки. В то же время норадреналин человека участвует в регуляции биопленок *S. aureus* и *S. epidermidis* в сильной зависимости

от анаэробно-аэробных условий культивирования. *S. epidermidis* подавляет *S. aureus* в двухвидовых биопленках, и норадриналин в аэробных условиях может ускорить этот процесс [22].

Известно, что биопленкообразование у *Staphylococcus* spp. регулируется комплексом генетических элементов: *agr*, *icaABCD*, *ria* [23]. Ген *agr* кодирует белок-регулятор, подавляющий экспрессию генов *icaABCD* и *ria*, что ингибирует биопленкообразование. Установлено также, что ген-регулятор *agr* имеет близкие рамки считывания с комплексом генов, ответственных за синтез низкомолекулярных гемолизин *Staphylococcus* spp., в частности ген *hld*, а в регуляцию работы генов вовлечены фактор Sigma (B) и пептид SAR049. Данные пептиды принимают участие в регуляции синтеза клеточной стенки, а также ответственны за развитие неспецифической резистентности к антимикробным препаратам, действующим на клеточную стенку *Staphylococcus* spp. [24]. Помимо PIA, к факторам адгезии стафилококка относят клампинг-фактор, кодируемый генами *clfA* и *clfB*, коллаген-связывающий белок (ген *sra*), а также фибронектин-связывающий белок (гены *fnbA*; *fnbB*) [25]. Молекулярная основа элементов биопленок *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus* – PNAG, Протеин Aap, Sbp и поли-β-1,6-N-ацетилглюкозамин, Протеин Вар, Протеин Rbf, молекулы протеина SasG, протеин A, соответственно. Широко распространены у *S. epidermidis* гены *embp*, *aae* и *atlE*, кодирующие бифункциональные белки, выполняющие как функции аутолизина, так и адгезина. Они принимают участие в процессе формирования биопленок [26].

При инфекции *A. baumannii* большинство генов, кодирующих продукцию приобретенных карбапенемаз, входят в состав интегронов, которые обладают высокой мобильностью и быстро распространяются между микроорганизмами биопленки с помощью плазмид и транспозонов. Молекулярной основой внеклеточного матрикса *A. baumannii* служат Вар-подобный протеин *A. baumannii*, PNAG. Особую озабоченность вызывает тенденция устойчивости к антибиотикам среди представителей семейства Enterobacteriaceae, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра ESBL (CTX-M, SHV, TEM, OXA) [27].

Большая роль в профилактике снижения частоты КАИК отводится клиническим протоколам по установке катетеров и ведению пациентов с ЦВК. Одно из требований таких протоколов – фиксация катетеров с помощью прозрачных полупроницаемых наклеек с подушкой, пропитанной 2% водным раствором хлоргексидина, что снижает частоту возникновения КАИК на 60% [28]. В экспериментальных исследованиях по проблеме резистентности инфекции к антисептикам был определен базисным генетический фактор развития устойчивости. В настоящее время наиболее часто применяемый и достоверный метод для установления факта резистентности микро-

организмов к хлоргексидину – ПЦР с определением генов *qacA*, B, C, D, G, H, которые кодируют резистентность у микроорганизмов *Staphylococcus* spp., ген *qacA* – у *Enterococcus faecalis*, гены *SepA* – у *Klebsiella pneumoniae*, *aceI*, *qacED1* – у *Acinetobacter baumannii*, *qacED1* – у *Enterobacter cloacae* [29]. Наибольшую резистентность госпитальные штаммы микроорганизмов обнаруживают к бесспиртовым растворам антисептиков: фурацилину, 0,05% водному раствору хлоргексидина, 3% перекиси водорода [30].

Определяющее значение имеют разработки технологий для предупреждения и лечения инфекционно-воспалительных процессов, патогенез которых связан с формированием микробных биопленок. К структурной дестабилизации биопленки приводит использование хелатирующих агентов, дисперсантов, физических методов воздействия (кавитация, ультразвук, холодная плазма). Прямым антимикробным эффектом обладают этанол, тауролидин, бактериофаги. Последние также были использованы для подавления образования биопленок, образованных *S. epidermidis* в катетерах [31]. Препятствие для адгезии представляет использование оксида натрия, энзимных ингибиторов. При действии ДНКазы выявлено частичное угнетение передачи плазмидных генов, контролирующих антибиотикоустойчивость. Примечательно, что использование ДНКазы способствует проявлению действия разных антибактериальных препаратов на бактерии биопленки. Обработка биопленок стафилококка биоцидами (глюконат хлоргексидина, хлорид бенкзалкония, иодид повидона) после 10-минутной инкубации с ферментом оказалась в 4-5 раз эффективней, чем без фермента [32].

Имеются данные о возможности супрессии факторов вирулентности и образования биопленок для *Pseudomonas aeruginosa* – лектинов LecA (PA-II) и LecB (PA-III) – путем подбора ингибиторов, разных по своей химической природе. Антиадгезивными и разрушающими свойствами могут обладать и полисахариды-биосурфактанты, в том числе и выделенные из других микроорганизмов. Представляет интерес использование антител для специфического связывания с адгезивными белками. Так, например, моноклональные антитела к поверхностному адгезину Aap *S. epidermidis* подавляют биопленкообразование. А вакцина SesC разработана к соответствующему поверхностному антигену, обуславливая эффективность данного препарата против биопленок *S. epidermidis* [33]. Определенные успехи имеются при блокировании синтеза аутоиндукторов. Эксперименты *in vivo* на *P. aeruginosa* показывают, что азитромицин блокирует систему QS и ингибирует синтез альгината [34].

Повышает активность в отношении гибели микробов биопленки сочетание нескольких повреждающих факторов, новых препаратов. Эффект редукации колонизации *S. epidermidis*,

*S. aureus* или *Candida albicans* раствором миноциклин-EDTA оказался в значительной степени более выраженным в сравнении с прочими препаратами. Важно отметить, что эффект подавления наблюдался в отношении как свежей, так и зрелой биопленки. Показано, что комбинирование полимиксинов с тетрациклинами и рифампицином приводит к существенному сокращению формирования *in vitro* устойчивых к полимиксином мутантов *A. baumannii* [35].

Учитывая постоянный гематогенный контакт инородного тела в кровеносном русле, должная профилактика тромбообразования и раннее выявление формирующегося тромба или фибринового чехла служит профилактическим событием в отношении КАИК. Использование эхонавигации сводит к минимуму риск осложнений, таких как повторные пункции, случайные проколы артериальных сосудов, пневмоторакс и других. Для снижения риска возникновения тромбозов рекомендуется постановка ЦВК в правую внутреннюю яремную вену с расположением его конца в месте соединения верхней полой вены и правого предсердия [36]. Установлено также, что соотношение диаметра катетера к вене  $\geq 33,33\%$  – ключевой порог для повышения риска тромбофлебита. Риск флебита был выше у пациентов с углом наклона кончика катетера  $\geq 5-5,8$  к стенке сосуда [37]. По возможности внутренний конец катетера должен находиться в дистальной трети верхней полой вены, ближе к предсердию, либо в месте перехода верхней полой вены в предсердие (кава-атриальное соединение).

Известно, что в течение первой недели после постановки ЦВК вокруг катетера формируется тромб. Взаимодействие между стенкой вены и катетером приводит к травмированию эндотелия, активации гладкомышечных клеток. Через 7 дней последние мигрируют с поврежденной стенки вены на перикатетерный тромб и превращают его в хорошо организованную клеточно-коллагеновую структуру, покрытую слоем эндотелиальных клеток, – фибриновый чехол, частично прикрепленный к стенке сосуда [38]. Некоторые авторы рекомендуют использовать катетеры с трехпозиционным клапаном Groshong, которые достаточно промывать физиологическим раствором без гепарина. Это исключает дисфункцию катетера из-за кристаллизации гепарина и несовместимых с ним препаратов (например, ванкомицина, гентамицина и др.) [39]. При развитии частичной или клапанной окклюзии можно применять метод прямого введения тромболитика в просвет катетера. Прямой тромболитический доступ путем введения в просвет катетера активаторов плазминогена в ряде случаев позволяет предупредить окклюзию и сохранить венозный доступ, но это не препятствует дальнейшему росту тромба на поверхности катетера и на стенке сосуда. Стоит помнить, что подобные манипуляции допустимы лишь при наличии неинфицированного ЦВК.

Распространение микробов в вегетации фибрина может трансформировать тромб во внутрисосудистый абсцесс. Это состояние известно

как септический тромбофлебит. Чтобы уменьшить проблемы, связанные с образованием тромбов, в настоящее время принято «запирать» катетеры для внутрисосудистого доступа между последующими применениями. Нефракционированный гепарин – это «золотой» стандарт блокировки катетера во многих странах, но использование его может быть связано с опасными для жизни побочными эффектами, такими как кровотечение или гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Кроме того, использование гепарина может стимулировать развитие биопленки *Staphylococcus aureus* [40].

Используемые 4-46,6% растворы цитрата имеют преимущества перед гепарином, включая местную антикоагулянтную и антитромбоцитарную активность, отсутствие системного антикоагулянтного эффекта, отсутствие потенциала, вызывающего тромбоцитопению, антибиопленочную и некоторую антимикробную активность, даже в виде 4% раствора цитрата. Учитывая эти преимущества, цитрат рекомендован с 2019 г. рабочей группой KDOQI [41]. Использование цитрата натрия следует контролировать, поскольку он может вызвать гипокальциемию и образование белкового осадка при концентрациях выше 12%.

Для борьбы с инфекциями разные противомикробные препараты сочетаются с «барьерным» раствором, чтобы подавлять инфекцию и одновременно препятствовать тромбообразованию. В мета-анализе 2020 г. сделан вывод о том, что для предотвращения КАИК блокировка с помощью противомикробного препарата и низких доз гепарина более эффективна и безопасна по сравнению с другими растворами для блокировки (например, цитратом, рекомбинантным активатором тканевого плазминогена, этилендиаминтетрауксусной кислотой) [42]. При этом упреждающая терапия путем создания антимикробного блока, вероятно, превосходит таргетную терапию, поскольку воздействует на незрелые биопленки и обеспечивает лучшую стерилизацию [43]. Тауролидин-содержащие блокирующие растворы обладают широким спектром антимикробной активности, подавляют адгезию микроорганизмов к поверхностям, инактивируют микробные токсины, противостоят возникновению устойчивости микроорганизмов и демонстрируют клиническую эффективность в снижении числа КАИК. Систематический обзор исследований по «блокирующей» катетерной терапии для профилактики КАИК показал, что тауролидин в большинстве исследований снижал частоту инфекций. Однако после его введения были выявлены побочные эффекты, такие как расстройство вкуса, тошнота, рвота, дискомфорт в груди и шее, периоральная дизестезия [44].

Использование этанолового «замка» – метод лечения, разработанный в 1980-х гг. и первоначально предназначенный для устранения окклюзии катетера, показал очевидную эффективность в снижении КАИК. Этанол-содержащие растворы привлекательны благодаря широкому спектру антимикробного действия и отсутствию разви-

тия устойчивости к антимикробным препаратам, однако структурные повреждения полиуретановых ЦВК повышают шанс его разрушения и нарушения функционирования. Этанол – эффективный антисептик против бактерий и грибов, с неизвестной приобретенной устойчивостью к другим соединениям. В то же время доступны ограниченные проспективные рандомизированные исследования, оценивающие его эффективность и безопасность. Хотя было показано, что раствор этанола в «замке» катетера эффективен в устранении роста бактерий, устранении биопленок, пока нет данных о профиле безопасности его использования, например о влиянии этанола на белки плазмы и эритроциты в цельной крови. Этанол повышает риск гемолиза, а также дозозависимо преципитирует белки плазмы, денатурирует их, что может потенциально приводить к блокировке катетера. В то же время этанол обладает внутренней антикоагулянтной активностью. В исследовании Jun Zhang не было существенной разницы в частоте возникновения тромбоза между группами с использованием гепарина и этанола [9]. Имеются данные о том, что концентрация этанола выше 40% коррелирует с увеличением биопленки *Staphylococcus aureus* за счет запуска функционирования факторов резистентности к антибиотикам по механизму эффлюкса. Низкие концентрации этанола стимулируют биопленкообразование *Staphylococcus epidermidis*. В ситуациях непреднамеренного попадания в кровотоки этанол может быть связан также с некоторыми побочными эффектами, такими как симптомы головокружения, спутанность сознания и повышение функциональных проб печени. Нельзя исключить взаимодействие остатков этанола с вводимыми препаратами. Большое значение имеет время нахождения этанола в катетере. В. Souweine и соавт. продемонстрировали, что двухминутная блокировка 60% этанолом не способна снизить частоту КАИК у пациентов с катетерами для краткосрочного гемодиализа в отделении интенсивной терапии [45].

Профилактические меры при уходе за катетером и местом его постановки включают соблюдение нормативных правил асептики и антисептики при постановке ЦВК; соблюдение методики постановки и выбора оптимально подходящего катетера, использование повязок, пропитанных антисептиком, бесшовный метод фиксации, совместимый с материалом катетера; использование катетеров и манжеток, импрегнированных антибиотиками и антисептиками, применение

антисептических «замков» [2]. Однако стоит помнить о том, что концентрации антисептиков и антибиотиков в области потенциального очага формирования биопленки не должны опускаться до субингибиторных, что создает некоторые трудности их эффективного использования. «Замок» с использованием антимикробного вещества предназначен для катетеров, которые не используются постоянно, и направлен на внутрипросветные катетерные инфекции. Важно отметить, что большинство доступных данных, оценивающих эту стратегию, получены при длительном применении катетеров. В мета-анализе применение противомикробных растворов блокировки приводило к снижению частоты КАИК и снижению частоты инфекций в месте выхода по сравнению с применением гепарина. Тем не менее, экстраполяция данных исследований на краткосрочные катетеры, установленные в отделениях интенсивной терапии, спорна из-за различий в типах катетеров и доступности для проведения подобного блока.

В некоторых исследованиях и институциональных протоколах предлагается использовать объем антибактериального раствора для «замка» катетера, достаточный для заполнения всего просвета; минимальное время выдержки должно составлять от двух до четырех часов. Концентрация антибиотика при таком использовании может существенно снижаться со временем, поэтому раствор антибиотика в «замке» следует менять не реже, чем каждые 48 часов [46]. Подобное использование антибиотиков обретает смысл в тех случаях, когда при наличии неосложненной КАИК и возможности строгого клинического мониторинга за состоянием пациента ЦВК не может быть удален ввиду затруднения налаживания нового венозного доступа. Так, «блокирующая» терапия антибиотиками – эффективное дополнение к системному лечению с хорошими показателями сохранения ЦВК, особенно при внутривенном введении даптомицина [40].

В заключение можно констатировать, что диагностика и изучение ранних проявлений инфекции кровотока, фенотипических и генотипических характеристик возбудителей КАИК, их консорциума, – важны и необходимы у пациентов реанимационного профиля, поскольку только при своевременном выявлении происходящих изменений можно оптимизировать подходы к диагностике и лечению таких столь тяжелых инфекций, как инфекции кровотока.

### Литература

- Comparative genotypes, staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) genes and antimicrobial resistance amongst *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* isolates from infections in humans and companion animals / В. А. McManus [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. e0138079. – doi: 10.1371/journal.pone.0138079.
- Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК) : клинические рекомендации / Н. И. Брико [и др.]. – Н. Новгород : Издательство «Ремедиум Приволжье», 2017. – 44 с. – edn: XPANCP.
- Современный взгляд на инфекцию кровотока у пациентов терапевтического профиля / Н. М. Каргальцева [и др.] // *Практическая Медицина*. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 88-93. – doi: 10.32000/2072-1757-2022-3-88-93. – edn: JGUKVU.
- Nordqvist, H. Mutant prevention concentration of colistin alone and in combination with rifampicin for multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* / H. Nordqvist, L. E. Nilsson, C. Claesson // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.*

- Dis. – 2016. – Vol. 35 (11). – P. 1845-1850. – doi: 10.1007/s10096-016-2736-3.
5. Распространенность госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля в стационарах России / Д. В. Бельский [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 22-29. – edn: OKVTUP.
  6. A fresh look at polymicrobial bloodstream infection in cancer patients / C. Royo-Cebrecos [et al.] // *PloS One*. – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. e0185768. – doi: 10.1371/journal.pone.0185768.
  7. Клинико-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных / В. Н. Чеботкевич [и др.] // *Онкогематология*. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 58-67. – doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-58-67. – edn: WMXVID.
  8. Квашнина, Д. В. Комплексная клинико-этиологическая и эпидемиологическая характеристика катетер-ассоциированных инфекций кровотока / Д. В. Квашнина, О. В. Ковалишена, Н. А. Белянина // *Медицинский Альманах*. – 2017. – № 4 (49). – С. 41-45. – edn: ZIZZHJ.
  9. Ethanol locks for the prevention of catheter-related infection in patients with central venous catheter: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 9. – P. e0222408. – doi: 10.1371/journal.pone.0222408.
  10. The impact of norepinephrine on mono-species and dual-species staphylococcal biofilms / S. V. Mart'yanov [et al.] // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 820.
  11. Long-term morbidity and mortality following bloodstream infection: a systematic literature review / J. F. McNamara [et al.] // *J. Infect.* – 2018. – Vol. 77, № 1. – P. 1-8. – doi: 10.1016/j.jinf.2018.03.005.
  12. Goller, C. C. Environmental influences on biofilm development / C. C. Goller, T. Romeo // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 322. – P. 37-66. – doi: 10.1007/978-3-540-75418-3\_3.
  13. The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access / C. J. Crnich [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 26, № 8. – P. 708-714. – doi: 10.1086/502607.
  14. Боронина, Л. Г. Применение технологии лазерного светорассеивания для диагностики катетер-ассоциированных инфекций / Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова // *Клиническая Лабораторная Диагностика*. – 2019. – Т. 64, № 8. – С. 503-506. – doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-503-506. – edn: ZNEDXR.
  15. Walsh, T. J. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters / T. J. Walsh, J. H. Rex // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, № 5. – P. 600-602. – doi: 10.1086/338715.
  16. epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England / R. J. Pratt [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2007. – Vol. 65, suppl. 1. – P. S1-S64. – doi: 10.1016/S0195-6701(07)60002-4.
  17. Maki, D. G. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies / D. G. Maki, D. M. Kluger, C. J. Crnich // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – Vol. 81, № 9. – P. 1159-1171. – doi: 10.4065/81.9.1159.
  18. Lynch, A. S. Bacterial and fungal biofilm infections / A. S. Lynch, G. T. Robertson // *Annu. Rev. Med.* – 2008. – Vol. 59. – P. 415-428. – doi: 10.1146/annurev.med.59.110106.132000.
  19. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in Cfr-/- mice / N. Hoffmann [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, № 10. – P. 3677-3687. – doi: 10.1128/AAC.01011-06.
  20. Госпитальная микрофлора и биопленки / Н. И. Габриэлян [и др.] // *Вестник Трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 83-91. – edn: PCQACJ.
  21. Управление формированием микробных биопленок: анти-и пробиопленочные агенты / В. К. Плакунов [и др.] // *Микробиология*. – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 402-420. – doi: 10.7868/S0026365617040127. – edn: ZCRSRP.
  22. Peripherally Inserted Central Catheter lines for Intensive Care Unit and onco-hematologic patients: A systematic review and meta-analysis / G. Mavrovounis [et al.] // *Heart Lung*. – 2020. – Vol. 49, № 6. – P. 922-933. – doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.07.008.
  23. Brackman, G. Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents / G. Brackman, T. Coenye // *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 5-11. – doi: 10.2174/1381612820666140905114627.
  24. Lazăr, V. Architecture and physiology of microbial biofilms / V. Lazăr, M. C. Chifriuc // *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* – 2010. – Vol. 69, № 2. – P. 95-107.
  25. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика коагулазонегативных стафилококков, выделенных у новорождённых отделения реанимации и интенсивной терапии / Л. А. Любасовская [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2013. – Т. 58, № 3-4. – С. 25-32. – edn: SXWTLB.
  26. A prospective sonographic evaluation of peripheral intravenous catheter associated thrombophlebitis / N. Mielke [et al.] // *J. Vasc. Access*. – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 754-763. – doi: 10.1177/11297298211009019.
  27. Molecular epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-, AmpC  $\beta$ -lactamase- and carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Canadian hospitals over a 5 year period: CANWARD 2007-11 / A. J. Denisuik [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68, suppl. 1. – P. i57-i65. – doi: 10.1093/jac/dkt027.
  28. Vallés, J. Bloodstream infection in the ICU / J. Vallés, R. Ferrer // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 23, № 3. – P. 557-569. – doi: 10.1016/j.idc.2009.04.005.
  29. Alginate overproduction affects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm structure and function / M. Hentzer [et al.] // *J. Bacteriol.* – 2001. – Vol. 183, № 18. – P. 5395-5401. – doi: 10.1128/JB.183.18.5395-5401.2001.
  30. Оценка чувствительности госпитальных штаммов микроорганизмов к противомикробным препаратам местного действия / И. Ю. Широкова [и др.] // *Медицинский Альманах*. – 2020. – № 3 (64). – С. 57-63. – edn: BTRLFM.
  31. Curtin, J. J. Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by *Staphylococcus epidermidis* / J. J. Curtin, R. M. Donlan // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 4. – P. 1268-1275. – doi: 10.1128/AAC.50.4.1268-1275.2006.
  32. Interconnections between Sigma B, agr, and proteolytic activity in *Staphylococcus aureus* biofilm maturation / K. J. Lauderdale [et al.] // *Infect. Immun.* – 2009. –

- Vol. 77, № 4. – P. 1623-1635. – doi: 10.1128/IAI.01036-08.
33. Чеботарь, И. В. Механизмы антибиопленочного иммунитета / И. В. Чеботарь // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2012. – Т. 67, № 12. – С. 22-29. – doi: 10.15690/vramn.v67i12.477. – edn: PMQGJB.
  34. Recombinant human DNase I decreases biofilm and increases antimicrobial susceptibility in staphylococci / J. B. Kaplan [et al.] // J. Antibiot. – 2012. – Vol. 65, № 2. – P. 73-77. – doi: 10.1038/ja.2011.113.
  35. Systematic review of antimicrobial lock therapy for prevention of central-line-associated bloodstream infections in adult and pediatric cancer patients / L. B. Norris [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2017. – Vol. 50, № 3. – P. 308-317. – doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.013.
  36. Forauer, A. R. Jugular vein catheter placement: histologic features and development of catheter-related (fibrin) sheaths in a swine model / A. R. Forauer, C. G. Theoharis, N. L. Dasika // Radiology. – 2006. – Vol. 240, № 2. – P. 427-434. – doi: 10.1148/radiol.2402031129.
  37. Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study) / P. Muñoz [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. – Vol. 10, № 9. – P. 843-845. – doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00955.x.
  38. Gallieni, M. Vascular access in oncology patients / M. Gallieni, M. Pittiruti, R. Biffi // CA: Cancer J. Clin. – 2008. – Vol. 58, № 6. – P. 323-346. – doi: 10.3322/CA.2008.0015.
  39. Infusion therapy standards of practice / L. A. Gorski [et al.] // J. Infus. Nurs. – 2021. – Vol. 44, № 1S (suppl. 1). – P. S1-S224. – doi: 10.1097/NAN.0000000000000396.
  40. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections / N. P. O'Grady [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 52, № 9. – P. e162-e193. – doi: 10.1093/cid/cir257.
  41. Systematic review of locking solutions for non-tunneled hemodialysis catheters / I. Boucley [et al.] // Hemodial. Int. – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 12-20. – doi: 10.1111/hdi.13047.
  42. Ethanol lock and risk of hemodialysis catheter infection in critically ill patients. A randomized controlled trial / B. Souweine [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 191, № 9. – P. 1024-1032. – doi: 10.1164/rccm.201408-1431OC.
  43. Del Pozo, J. L. Novel treatment dynamics for biofilm-related infections / J. L. Del Pozo // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2021. – Vol. 19, № 11. – P. 1443-1456. – doi: 10.1080/14787210.2021.1917993.
  44. Biofilm extracellular DNA enhances mixed species biofilms of Staphylococcus epidermidis and Candida albicans / M. Pammi [et al.] // BMC Microbiol. – 2013. – Vol. 13. – Art. 257. – doi: 10.1186/1471-2180-13-257.
  45. Randomized controlled trial of chlorhexidine dressing and highly adhesive dressing for preventing catheter-related infections in critically ill adults / J.-F. Timsit [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186, № 12. – P. 1272-1278. – doi: 10.1164/rccm.201206-1038OC.
  46. Comparative efficacy and safety of lock solutions for the prevention of catheter-related complications including infectious and bleeding events in adult haemodialysis patients: a systematic review and network meta-analysis / K. X. Sheng [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 545-552. – doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.003.

## References

1. McManus BA, Coleman DC, Deasy EC, Brennan GI, O'Connell B, Monecke S, Ehrlich R, Leggett B, Leonard N, Shore AC. Comparative genotypes, staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) genes and antimicrobial resistance amongst Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus haemolyticus isolates from infections in humans and companion animals. PLoS One. 2015;10(9):e0138079. doi: 10.1371/journal.pone.0138079.
2. Briko NI, Bikkulova DSh, Brusina EB, Ershova ON, Zhivotneva IV, Zabolotskij DV, Ivanova OA, Kvashnina DV, Kovalishena OV, Kuzkov VV, Kulabuhov VV, Pivkina AI, Suranova TG. Profilaktika kateter-associrovannyh infekcij krovotoka i uhod za centralnym venoznym kateterom (CVK). Nizhny Novgorod: Izdatelstvo "Remedium-Privolzhje"; 2017. 44 p. EDN: XPANCP. (Russian).
3. Kargaltseva NM, Borisova OYu, Kocherovets VI, Mironov AYu. Modern view on bloodstream infection in therapeutic patients. Practical Medicine. 2022;20(3):88-93. doi: 10.32000/2072-1757-2022-3-88-93. edn: JGUKVU. (Russian).
4. Nordqvist H, Nilsson LE, Claesson C. Mutant prevention concentration of colistin alone and in combination with rifampicin for multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35(11):1845-1850. doi: 10.1007/s10096-016-2736-3.
5. Belsky DV, Rudnov VA, Belkin AA, Cherkasov GV, Yazov OA, Shchegolev AV, Pichugin AI, Boltayev PG, Semenkova GV. Spread of nosocomial infections in the neurosurgical intensive care units of Russia's hospitals. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2011;8(4):22-29. edn: OKBTUP. (Russian).
6. Royo-Cebrecos C, Gudiol C, Ardanuy C, Pomares H, Calvo M, Carratalà J. A fresh look at polymicrobial bloodstream infection in cancer patients. PLoS One. 2017;12(10):e0185768. doi: 10.1371/journal.pone.0185768.
7. Chebotkevich VN, Bessmeltsev SS, Kiseleva EE, Stizhak NP, Kaitandzhan EI, Burylev VV. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in oncohematological patients. Oncohematology. 2016;11(3):58-67. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-58-67. edn: WMXBID. (Russian).
8. Kvashnina DV, Kovalishena OV, Belyanina NA. Comprehensive clinical and etiological, as well as epidemiological characteristics of the catheter-associated blood circulation infections. Medical Almanac. 2017;(4(49)):41-45. edn: ZIZZHJ. (Russian).
9. Zhang J, Wang B, Wang J, Yang Q. Ethanol locks for the prevention of catheter-related infection in patients with central venous catheter: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2019;14(9):e0222408. doi: 10.1371/journal.pone.0222408.
10. Mart'yanov SV, Botchkova EA, Plakunov VK, Gannesen AV. The impact of norepinephrine on mono-species and dual-species staphylococcal biofilms. Microorganisms. 2021;9(4):820. doi: 10.3390/microorganisms9040820.
11. McNamara JF, Righi E, Wright H, Hartel GF, Harris PN, Paterson DL. Long-term morbidity and mortality following bloodstream infection: a systematic literature review. J Infect. 2018;77(1):1-8. doi: 10.1016/j.jinf.2018.03.005.
12. Goller CC, Romeo T. Environmental influences on biofilm development. Curr Top Microbiol Immunol. 2008;322:37-66. doi: 10.1007/978-3-540-75418-3\_3.



13. Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, Maki DG. The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(8):708-714. doi: 10.1086/502607.
14. Boronina LG, Samatova EV. Application of laser light scattering technology for the diagnosis of catheter-associated infections. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2019;64(8):503-506. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-503-506. edn: ZNEDXR. (Russian).
15. Walsh TJ, Rex JH. 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(5):600-602. doi: 10.1086/338715.
16. Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, Loveday HP, Harper PJ, Jones S, McDougall C, Wilcox MH. epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect.* 2007;65:S1-S64. doi: 10.1016/S0195-6701(07)60002-4.
17. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(9):1159-1171. doi: 10.4065/81.9.1159.
18. Lynch AS, Robertson GT. Bacterial and fungal biofilm infections. *Annu Rev Med.* 2008;59:415-428. doi: 10.1146/annurev.med.59.110106.132000.
19. Hoffmann N, Lee B, Hentzer M, Rasmussen TB, Song Z, Johansen HK, Givskov M, Høiby N. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in *Cftr*<sup>-/-</sup> mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(10):3677-3687. doi: 10.1128/AAC.01011-06.
20. Gabrielyan NI, Gorskaya EM, Romanova NI, Tsurulnikova OM. Nosocomial infection and microbial biofilms in surgery. *Russian journal of transplantology and artificial organs.* 2012;14(3):83-91. edn: PCQACJ. (Russian).
21. Plakunov VK, Mart'yanov SV, Teteneva NA, Zhurina MV. Controlling of Microbial Biofilms Formation: Anti- and Probiofilm Agents. *Microbiology.* 2017;86(4):402-420. doi: 10.7868/S0026365617040127. edn: ZCRSRP. (Russian).
22. Mavrovounis G, Mermiri M, Chatzis DG, Pantazopoulos I. Peripherally Inserted Central Catheter lines for Intensive Care Unit and onco-hematologic patients: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2020;49(6):922-933. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.07.008.
23. Brackman G, Coenye T. Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents. *Curr Pharm Des.* 2015;21(1):5-11. doi: 10.2174/1381612820666140905114627.
24. Lazăr V, Chifriuc MC. Architecture and physiology of microbial biofilms. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2010;69(2):95-107.
25. Lubasovskaya LA, Kornienko MA, Pripitnevich TV, Ilyina EN, Shehegolev AI. Microbiological and molecular genetic characteristics of coagulase-negative staphylococcal isolates from neonates in intensive care unit. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2013;58(3-4):25-32. edn: SXWTLB. (Russian).
26. Mielke N, Johnson S, Karabon P, Bahl A. A prospective sonographic evaluation of peripheral intravenous catheter associated thrombophlebitis. *J Vasc Access.* 2022;23(5):754-763. doi: 10.1177/11297298211009019.
27. Denisuik AJ, Lagacé-Wiens PR, Pitout JD, Mulvey MR, Simner PJ, Taylor F, Karlowsky JA, Hoban DJ, Adam HJ, Zhanel GG. Molecular epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-, AmpC  $\beta$ -lactamase- and carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Canadian hospitals over a 5 year period: CANWARD 2007-11. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(Suppl 1):i57-i65. doi: 10.1093/jac/dkt027.
28. Vallés J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(3):557-569. doi: 10.1016/j.idc.2009.04.005.
29. Hentzer M, Teitzel GM, Balzer GJ, Heydorn A, Molin S, Givskov M, Parsek MR. Alginate overproduction affects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm structure and function. *J Bacteriol.* 2001;183(18):5395-5401. doi: 10.1128/JB.183.18.5395-5401.2001.
30. Shirokova IJu, Belyanina NA, Kvashnina DV, Kovalishena OV. Characteristics of the sensitivity of hospital strains of microorganisms to local antimicrobials. *Medical Almanac.* 2020;(3(64)):57-63. edn: BTRLFM. (Russian).
31. Curtin JJ, Donlan RM. Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1268-1275. doi: 10.1128/AAC.50.4.1268-1275.2006.
32. Lauderdale KJ, Boles BR, Cheung AL, Horswill AR. Interconnections between Sigma B, agr, and proteolytic activity in *Staphylococcus aureus* biofilm maturation. *Infect Immun.* 2009;77(4):1623-1635. doi: 10.1128/IAI.01036-08.
33. Chebotar IV. Mechanisms of antibiofilm immunity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;67(12):22-29. doi: 10.15690/vramn.v67i12.477. edn: PMQGB. (Russian).
34. Kaplan JB, LoVetri K, Cardona ST, Madhyastha S, Sadovskaya I, Jabbouri S, Izano EA. Recombinant human DNase I decreases biofilm and increases antimicrobial susceptibility in staphylococci. *J Antibiot.* 2012;65(2):73-77. doi: 10.1038/ja.2011.113.
35. Norris LB, Kablaoui F, Brillhart MK, Bookstaver PB. Systematic review of antimicrobial lock therapy for prevention of central-line-associated bloodstream infections in adult and pediatric cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(3):308-317. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.013.
36. Forauer AR, Theoharis CG, Dasika NL. Jugular vein catheter placement: histologic features and development of catheter-related (fibrin) sheaths in a swine model. *Radiology.* 2006;240(2):427-434. doi: 10.1148/radiol.2402031129.
37. Muñoz P, Bouza E, San Juan R, Voss A, Pascau J, Desco M. Infections (ESGNI) C operative G of the ESG on N. Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study). *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(9):843-845. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00955.x.
38. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(6):323-346. doi: 10.3322/CA.2008.0015.
39. Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, Broadhurst D, Clare S, Kleidon T, Meyer BM, Nickel B, Rowley S, Sharpe E. Infusion therapy standards of practice. *J Infus Nurs.* 2021;44(1S Suppl 1):S1-S224. doi: 10.1097/NAN.0000000000000396.
40. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S.

- Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):e162–e193. doi: 10.1093/cid/cir257.
41. Boucley I, Dargent A, Andreu P, Roudaut JB, Aptel F, Labruyère M, Jacquier M, Cransac A, Quenot JP. Systematic review of locking solutions for non-tunneled hemodialysis catheters. *Hemodial Int.* 2023;27(1):12–20. doi: 10.1111/hdi.13047.
  42. Souweine B, Lautrette A, Gruson D, Canet E, Klouche K, Argaud L, Bohe J, Garrouste-Orgeas M, Mariat C, Vincent F, Cayot S, Cointault O, Lepape A, Guelon D, Darmon M, Vesin A, Caillot N, Schwebel C, Boyer A, Azoulay E, Bouadma L, Timsit JF. Ethanol lock and risk of hemodialysis catheter infection in critically ill patients. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(9):1024-1032. doi: 10.1164/rccm.201408-1431OC.
  43. Del Pozo JL. Novel treatment dynamics for biofilm-related infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(11):1443-1456. doi: 10.1080/14787210.2021.1917993.
  44. Pammi M, Liang R, Hicks J, Mistretta TA, Versalovic J. Biofilm extracellular DNA enhances mixed species biofilms of *Staphylococcus epidermidis* and *Candida albicans*. *BMC Microbiol.* 2013;13:257. doi: 10.1186/1471-2180-13-257.
  45. Timsit JF, Mimoz O, Mourvillier B, Souweine B, Garrouste-Orgeas M, Alfandari S, Plantefeve G, Bronchard R, Troche G, Gauzit R, Antona M, Canet E, Bohe J, Lepape A, Vesin A, Arrault X, Schwebel C, Adrie C, Zahar JR, Ruckly S, Tournegros C, Lucet JC. Randomized controlled trial of chlorhexidine dressing and highly adhesive dressing for preventing catheter-related infections in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(12):1272-1278. doi: 10.1164/rccm.201206-1038OC.
  46. Sheng KX, Zhang P, Li JW, Cheng J, He YC, Böhlke M, Chen JH. Comparative efficacy and safety of lock solutions for the prevention of catheter-related complications including infectious and bleeding events in adult haemodialysis patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(5):545-552. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.003.

## CATHETER-ASSOCIATED BLOODSTREAM INFECTIONS IN INTENSIVE CARE: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

O. V. Stanko<sup>1</sup>, R. E. Yakubtsevich<sup>2</sup>, A. A. Balla<sup>1</sup>, A. V. Dubrovshchik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Effective treatment of Intensive Care Unit patients is closely related to the requirement to create a temporary or permanent vascular access for renal replacement therapy, infusion and transfusion therapy and monitoring the patient's condition. The devices used for this purpose – intravascular catheters – are a potential threat to the patient, as they create the possibility of microorganisms' access to the systemic bloodstream, by successfully negating the natural defense mechanisms. The review considers significant factors and pathogenetic mechanisms leading to the realization of infection potential in the presence of a vascular catheter in the bloodstream – catheter-associated infection, as well as diagnostic possibilities, approaches to pathogenetically justified therapy and complex prevention with regard to the achievements of modern medical science and practice.*

**Keywords:** catheter-associated bloodstream infection, central venous catheter, biofilms, antiseptic, antimicrobials, citrate, ethanol, heparin.

**For citation:** Stanko OV, Yakubtsevich RE, Balla AA, Dubrovshchik AV. Catheter-associated bloodstream infections in intensive care – current status of the problem. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2023;21(4):327-336. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-4-327-336>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

Станько Ольга Владимировна / Stanko Olga, e-mail: akulenko.olga@bk.ru, ORCID: 0009-0001-9751-1987.

Якубцевич Руслан Эдуардович / Yakubtsevich Ruslan, e-mail: jackruslan@tut.by, ORCID: 0000-0002-8699-8216.

Балла Александр Александрович / Balla Alexander, e-mail: alexsanderballa@gmail.com

Дубровщик Анна Валентиновна / Dubrovshchik Anna, e-mail: Dubrovshchik83@gmail.com

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 01.03.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 06.07.2023