

Инфекции диализных катетеров

Б.В. Бережанский

Городская клиническая больница №36, Москва, Россия

Проведение пациентам с почечной недостаточностью процедур гемодиализа в течение длительного времени связано с проблемами обеспечения сосудистого доступа, механическими и инфекционными осложнениями использования внутрисосудистых устройств, ростом антибиотикорезистентности. В статье освещены

основные вопросы, касающиеся частоты развития, факторов риска, классификации и мер профилактики инфекций гемодиализных катетеров.

Ключевые слова: катетер-ассоциированные инфекции кровотока, гемодиализ, гемодиализные катетеры.

Catheter-Associated Infections in Patients on Hemodialysis

B.V. Berezanskiy

City Clinical Hospital #36, Moscow, Russia

Long-term dialysis therapy in patients with chronic kidney disease is usually associated with vascular access problems, mechanic and infectious complications from the use intravascular devices, and increase in antimicrobial resistance. This paper presents a review of incidence

rates, risk factors, classification, and preventive measures for dialysis catheter-associated infections.

Key words: catheter-associated bloodstream infections, hemodialysis, dialysis catheters.

Введение

Гемодиализ является одним из выдающихся достижений современной медицины, позволяющим сохранять жизнь пациентов с почечной недостаточностью.

Важным аспектом проведения гемодиализа остается обеспечение сосудистого доступа.

Современные типы сосудистого доступа включают нативные артериовенозные фистулы (состоящие из родных сосудов), артериовенозные шунты (из синтетических материалов), постоянные (туннелированные) катетеры, временные (нетуннелированные) катетеры и имплантированные порты. В США наиболее часто для обеспечения сосудистого доступа у пациентов, находящихся на гемодиализе, используются артериовенозные шунты (44%), реже – артериовенозные фистулы (30%) и центральные венозные катетеры (26%) [1]. В Европе на первом месте по частоте использования стоят фистулы – 80% [2]. Катетеры чаще используются при невозможности обеспечения доступа иным способом либо до формирования фистулы [1].

Центральные венозные катетеры (ЦВК), по сравнению с другими видами сосудистого доступа, обладают рядом преимуществ: легко устанавливаются и удаляются, позволяют начать диализ в минимально короткие сроки. Наиболее частыми осложнениями при использовании сосудистых катетеров являются тромбоз и катетер-ассоциированная инфекция. Образование тромбов, в свою очередь, предрасполагает к развитию инфекции [3]. Эти два фактора являются самыми частыми причинами удаления центральных венозных кате-

лизе, используются артериовенозные шунты (44%), реже – артериовенозные фистулы (30%) и центральные венозные катетеры (26%) [1]. В Европе на первом месте по частоте использования стоят фистулы – 80% [2]. Катетеры чаще используются при невозможности обеспечения доступа иным способом либо до формирования фистулы [1].

Контактный адрес:
Борис Витальевич Бережанский
Эл. почта: berezhanskiybv@mail.ru

теров. Но, несмотря на это, частота использования ЦВК в США и странах Европы постоянно растет.

Развитие *катетер-ассоциированных инфекций* (КАИ) является одним из наиболее грозных осложнений гемодиализа. Учитывая иммуносупрессивное состояние гемодиализных пациентов и частоту пункций сосудистого русла, данная категория больных наиболее уязвима для развития инфекций. Инфекции – вторая по частоте причина летальных исходов у гемодиализных пациентов [1, 4-6]. Особенности патогенеза генерализованных КАИ требует зачастую удаления инфицированного катетера для достижения терапевтического эффекта при лечении.

В связи с этим профилактика КАИ у пациентов, находящихся на гемодиализе и имеющих сосудистые катетеры, является первоочередной задачей, требующей большого внимания [7].

Эпидемиология КАИ

Проводя анализ как отечественных, так и зарубежных публикаций, посвященных КАИ, было выявлено отсутствие единого мнения в вопросе определения единиц учета частоты встречаемости КАИ. Так, встречаются показатели количества инфекций на 100 пациентомесяцев, на количество койко-дней, на 1000 процедур гемодиализа и на 1000 дней катетеризации. Во избежание путаницы в данной проблеме, мы предлагаем придерживаться единиц, определенных в рекомендациях по лечению и профилактике инфекций, связанных с внутрисосудистыми катетерами, *Центров по контролю и профилактике заболеваний США* (CDC). Данная таксономия дает возможность более адекватной оценки частоты развития катетерных инфекций именно за период катетеризации, а не за общий период госпитализации.

По данным различных исследований, частота встречаемости *катетер-ассоциированных инфекций кровотока* (КАИК) у гемодиализных пациентов имеет широкий диапазон как в разных странах (США или европейских), так и в разных центрах одной страны и колеблется от 0,31 до 6,6 случаев на 1000 дней катетеризации [8,9].

При использовании диализных катетеров в течение месяца частота их колонизации микроорганизмами достигает 68% [10].

Отмечалось более частое развитие инфекции у пациентов с катетерами по сравнению с артериовенозными фистулами и шунтами.

Факторы риска

Тип сосудистого доступа. Изначальным фактором риска развития КАИ является тип сосуди-

стого доступа. Наиболее высокий риск связан с применением внутрисосудистых катетеров, средний риск – с применением шунтов и наименьший – артериовенозных фистул [11–13]. Таким образом, артериовенозные фистулы и шунты являются более предпочтительными по сравнению с центральными венозными катетерами.

Локализация сосудистого доступа. Выбор места пункции должен основываться на критериях удобства, безопасности и возможности поддержания асептических условий.

Степень контаминации кожи в области введения катетера является основным фактором риска КАИ [14]. В плане снижения риска инфекции считается более предпочтительной катетеризация подключичной вены по сравнению с яремной или бедренной [15]. Использование бедренной вены для доступа к центральному венозному руслу у взрослых сопровождалось более высокой частотой колонизации катетера и тромбоза глубоких вен по сравнению с катетеризацией внутренней яремной и подключичной вены [15]. Однако эти исследования не вовлекали гемодиализных пациентов.

Свойства сосудистого катетера. Гемодиализные катетеры отличаются от других типов катетеров созданием в них высокого давления при прохождении крови во время процедуры. Это приводит к повышенному риску механических повреждений и утечек. Для изготовления гемодиализных катетеров использовались несколько видов материалов, включая полиэтилен, тефлон, силикон, полиуретан и полиуретан с поликарбонатными сополимерами [16]. Различные материалы использовали и для достижения физических свойств катетеров, необходимых в диализных процедурах. Эти свойства могут плохо сочетаться друг с другом и включают в себя толщину стенки катетера, гибкость, жесткость, устойчивость к перегибам, пластичность при действии высоких температур и напряжения, устойчивость к дезинфицирующим растворам. Адгезивные и тромбогенные свойства материала катетера являются одними из основных в патогенезе развития инфекции. Применение тефлоновых, силиконовых или полиуретановых катетеров снижает риск инфекционных осложнений по сравнению с катетерами из материалов с меньшими антиадгезивными свойствами (поливинилхлорид, полиэтилен) [17, 18].

В США большинство ЦВК для гемодиализа изготовлены из полиуретана или силикона, с преобладанием полиуретановых. Полиэтиленовые катетеры сейчас практически не используются в связи с наличием повышенных адгезивных свойств. Для изготовления шунтов используется полите-

трафторэтилен – синтетический материал, позволяющий достигнуть хорошей эластичности и высокой проходимости. Однако они также подвержены тромбированию [19].

Адгезивные свойства микроорганизмов. Большинство бактерий в той или иной степени способны прикрепляться к поверхности катетеров за счет неспецифических механизмов адгезии. Однако ряд микроорганизмов отличается значительно более высокими адгезивными свойствами. Во многом способность к адгезии на поверхности катетера зависит от наличия специфических рецепторов к белкам макроорганизма. Так, наиболее частые возбудители гемодиализ-ассоциированной бактериемии – коагулазонегативные стафилококки и *Staphylococcus aureus*, обладающие специфическими рецепторами к белкам макроорганизма (фибронектину, фибриногену, ламинину), что позволяет им более эффективно оседать на поверхности катетеров [14, 20].

Характеристика пациентов. Рядом авторов показано влияние на частоту развития КАИ предшествующих госпитализаций пациента, ВИЧ, перенесенных бактериемий [11, 13].

Одним из наиболее значимых факторов для развития бактериемии у гемодиализных пациентов является уровень альбумина сыворотки крови. Так, гипоальбуминемия напрямую ассоциирована с более частой регистрацией КАИ [13, 21].

По данным одного из проведенных исследований, иммуносупрессивная терапия была связана с тройным увеличением риска бактериемии [11].

Низкие показатели гематокрита также повышают риск бактериемии [11].

Этиология

Большинство бактериемий, связанных с гемодиализными катетерами, вызывается *S. aureus* и коагулазонегативными стафилококками (КНС) [22, 23]. По результатам одного из исследований, в гемокультурах КНС выделялись в 32% случаев, *S. aureus* – в 32%, другие грамположительные микроорганизмы – в 12%, грамотрицательные микроорганизмы – в 18% случаев. Выделение *S. aureus* преваляло у пациентов с фистулами и шунтами [22].

Широкое применение антибиотиков в терапии гемодиализ-ассоциированных бактериемий, является одним из факторов, увеличивающих распространенность антибиотикорезистентности. Так, именно у пациентов на гемодиализе впервые выявлена устойчивость *S. aureus* к ванкомицину [24, 25]. Доля медицинских центров США, сообщивших о выделении метициллинорезистентных штаммов

S. aureus, увеличилась с 40 до 72%, ванкомицинорезистентных энтерококков с 12 до 43% [1].

Патогенез

Существует несколько путей колонизации и инфицирования ЦВК. Наиболее часто происходит миграция бактерий с кожных покровов, несколько реже – через наружное отверстие катетера. Менее вероятно инфицирование за счет переливания контаминированных инфузионных растворов и гематогенный путь инфицирования катетера [26–28].

Проникновение микроорганизмов, представляющих нормальную микрофлору кожи пациента, по наружной поверхности катетера (экстралюминально) наиболее вероятно для непродолжительно стоящих катетеров в течение первых 10 суток после их установки [20, 29, 30]. По данным проспективного исследования, включавшего 1263 пациента с непродолжительно стоявшими катетерами, до 60% случаев происходит экстралюминальное инфицирование [31]. В этом случае катетеры чаще всего колонизируют *Staphylococcus epidermidis* и другие КНС, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp. Также с кожи рук медицинского персонала поверхность катетера может колонизироваться *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* [20, 30].

При длительных сроках катетеризации возрастает вероятность интралюминальной колонизации катетера за счет нарушения асептики при уходе за катетером [20, 30, 32].

Реже колонизация катетеров возникает при использовании контаминированных инфузионных растворов [20]. При этом наиболее часто выделяются *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и *Serratia* spp. [33].

К наиболее редким случаям колонизации катетеров относится гематогенный путь [20, 30, 34]. Этот путь наиболее характерен при кандидемии у онкологических больных, получавших химиотерапию [27].

После проникновения в просвет сосуда микроорганизмы, взаимодействуя с поверхностью катетера, образуют биопленку, состоящую из двух фаз: sessильной (или неподвижной, состоящей из медленно делящихся бактериальных клеток и межклеточного матрикса) и планктонной (или свободно взвешенной, которая собственно ответственна за развитие клинических симптомов инфекции) [20, 35]. Появление биопленки на сосудистом катетере происходит уже через 24 часа после его постановки [10].

В формировании биопленки могут участвовать как один, так и несколько видов микроор-

ганизмов. По структуре биопленка представляет собой несколько слоев микроорганизмов, покрытых общей гликопротеиновой (слизистой) капсулоподобной структурой. Основой биопленки является продуцируемые микроорганизмами полисахариды. Гликопротеиды облегчают адгезию и обеспечивают структурную матрицу биопленки. Способность к формированию гликопротеинового слоя наиболее выражена у коагулазонегативных стафилококков. Описанный слой эффективно защищает микроорганизмы от гуморальных и клеточных факторов макроорганизма. Большинство входящих в биопленку микроорганизмов находится в sessильной фазе, благодаря чему резко повышается их устойчивость к антибактериальным препаратам [20, 34, 36].

В ряде исследований показано, что вещества, вводимые через ЦВК, могут способствовать образованию биопленки. Так введение в катетер катехоламинов стимулирует рост коагулазонегативных стафилококков, и данное явление имеет дозозависимый характер [37].

Диагноз

Колонизация ЦВК может сопровождаться различными клиническими проявлениями или протекать бессимптомно [20].

Клинические симптомы достаточно не надежны в связи с их малой специфичностью и чувствительностью. Например, клинические проявления в виде лихорадки с ознобами или без них имеют высокую чувствительность, т.е. часто сопровождают КАИК, но крайне малую специфичность (не являются патогномичными признаками КАИК), воспаление же кожи и нагноение вокруг сосудистого катетера имеют высокую специфичность (с высокой долей вероятности можно утверждать о развитии КАИК), но малую чувствительность, так как до 65% случаев катетерных инфекций кровотока не сопровождаются признаками локального воспаления [34, 38]. По другим данным, инфекции артериовенозных фистул и шунтов представлены местными симптомами инфекции без бактериемии в 54,6 и 61% случаев соответственно [12].

В России диагностика катетерных инфекций затруднена в связи с отсутствием настороженности среди медицинского персонала и поэтому даже явные признаки КАИК либо не отмечаются, либо интерпретируются неправильно [39].

СДС США предлагают нижеследующую классификацию и критерии диагностики КАИ [40].

1. Колонизированный катетер: отсутствие клинической симптоматики; рост >15 КОЕ – при использовании полуколичественного метода оценки колонизации по D.Maki; рост $>10^2$ КОЕ – при

использовании количественного метода оценки колонизации катетера.

2. Флебит: уплотнение, гиперемия, локальное повышение температуры и болезненность при пальпации катетеризированной вены.

3. Инфекция места введения катетера: гиперемия, уплотнение и/или болезненность в пределах 2 см от места введения катетера, которые могут сопровождаться другими симптомами инфекции, такими как лихорадка или гнойное отделяемое из места стояния катетера с или без сопутствующей инфекции кровотока.

4. «Карманная» инфекция: наличие инфицированного экссудата в подкожном кармане, полностью имплантированного сосудистого устройства, сопровождающееся болезненностью, гиперемией и/или уплотнением в области кармана, некроз кожи над ним с или без сопутствующей инфекции кровотока.

5. Туннельная инфекция: гиперемия, болезненность, уплотнение и нагноение в пределах более 2 см от места введения катетера и по направлению вдоль туннелированного катетера с или без сопутствующей инфекции кровотока.

6. Инфекция кровотока.

Инфекция кровотока, связанная с инфузатом: выделение одного и того же микроорганизма из переливаемого раствора и крови из периферической вены при отсутствии других источников инфекции.

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК): бактериемия или фунгемия у пациента с сосудистым катетером, у которого получено более одного положительного результата посева крови, взятой из периферической вены, с клиническими проявлениями инфекции (лихорадка, озноб, гипотензия), отсутствием других явных источников инфекции, с выделением с поверхности катетера количественным (более 10^2 КОЕ с сегмента катетера) или полуколичественным методом (более 15 КОЕ с кончика катетера или подкожного сегмента) того же микроорганизма, что и из крови, при получении трехкратной разницы в количестве микробных клеток в гемокультурах, взятых одновременно из ЦВК и периферической вены, или при дифференциальном времени до положительного результата этих гемокультур продолжительностью более 2 часов.

Взятие крови для микробиологического исследования должно проводиться до начала антибиотикотерапии. Забор образца крови для подтверждения бактериемии должен осуществляться из периферической вены для предупреждения контаминации с колонизированного катетера.

Диагностика КАИК может быть проведена многочисленными методиками, позволяющими

поставить диагноз как после, так и без удаления ЦВК [41].

Профилактика

Диагностика и лечение КАИ являются трудоемким и дорогостоящим процессом, в связи с чем наиболее целесообразны меры эффективной профилактики [20].

Рекомендации по профилактике КАИ являются важным этапом в профилактике роста антибиотикорезистентности. Можно выделить общие рекомендации, применимые ко всем видам центральных венозных катетеров, и специфические мероприятия. К общим рекомендациям относятся: выбор катетеров, изготовленных из малоадгезивных материалов, использование мест катетеризаций с наименьшим риском вероятных осложнений, использование максимально стерильной техники при постановке катетера, ограничение срока использования катетера минимально необходимым, ограничение манипуляций с катетером, замена повязок на месте постановки ЦВК при их загрязнении или намокании, обработка места стояния катетера дезинфектантами, совместимыми с материалом катетера (предпочтительнее 2% раствором хлоргексидина) [42].

Существуют данные о влиянии обучающих программ для персонала на колонизацию катетеров и развитие КАИ [43]. Так, в США проведение короткого курса лекций с практическими занятиями привело к увеличению широкой стерильной драпировки и снижению КАИ на 28%. Общее количество инфекции снизилось с 4,51 до 2,92 случаев на 1000 дней катетеризации [44].

Внедрение программ по контролю за КАИ, по некоторым данным, также ведет к снижению КАИ в несколько раз [45].

Область катетеризации. Выбор места катетеризации должен основываться на критериях удобства, безопасности и возможности поддержания асептических условий.

Степень контаминации кожи в области введения катетера является основным фактором риска КАИК. В плане снижения риска инфекции считается более предпочтительной катетеризация подключичной вены по сравнению с яремной или бедренной. Доказана более высокая частота колонизации катетера в бедренной вене у взрослых и более высокий риск тромбоза глубоких вен по сравнению с внутренней яремной и подключичной [46, 47].

Однако в одном из последних исследований, включившем 657 пациентов с 831 случаем катетеризации центральных вен, было показано отсутствие статистически значимой разницы в частоте

колонизации катетера и возникновении КАИ при использовании подключичного, яремного и бедренного доступов для катетеризации при условии адекватного ухода за местом постановки катетера [15].

Наряду с риском развития инфекционных осложнений, необходимо учитывать и другие факторы. Так, катетеризация подключичной вены у гемодиализных пациентов ограничена в связи с высокой частотой развития стеноза [48].

Материал катетера. Как уже упоминалось ранее, риск возникновения КАИ частично определяется типом используемого биоматериала и поверхностью катетера. Разработка неспособных ошелачиваться, ультрагладких катетеров с антиадгезивным гидрофильным покрытием сократила вероятность развития инфекции [49].

Применение тефлоновых, силиконовых или полиуретановых катетеров снижает вероятность инфекционных осложнений по сравнению с катетерами из поливинилхлорида или полиэтилена [14, 48]. В полиуретановые катетеры для повышения гидрофильности их поверхности начали вводить гидроксиэтилметакрилат, что достоверно снижает адгезию *S. epidermidis* [50].

Наиболее новым подходом является создание катетеров с отрицательно заряженной поверхностью. Микробная колонизация уменьшается благодаря отталкиванию от поверхности катетера микроорганизмов, клеточная стенка которых также имеет отрицательный заряд [51].

Обработка рук и асептическая техника. Обработка рук является краеугольным камнем предупреждения инфекционных осложнений. Мытье рук медицинским персоналом или обработка их с помощью средств на основе спирта являются наиболее важным мероприятием, которое позволяет существенно снизить распространение инфекции. Так, обычное мытье рук с мылом в течение 10 секунд приводит к удалению с поверхности кожи практически всех транзитных грам(-) бактерий. Для удаления грам(+) и некоторой грам(-) флоры более высокую эффективность проявляет 2% раствор глюконата хлоргексидина по сравнению с повидон-йодом и 70% спиртом [29].

Применение перчаток преследует цель защиты персонала и соответствует требованиям профилактики инфекций с парентеральным механизмом передачи. По сравнению с периферическими венозными катетерами ЦВК несет в себе значительно более высокий риск развития инфекции. Следовательно, уровень защиты от инфицирования при катетеризации центральных вен должен быть более строгим. В одном из рандомизированных исследований показано, что максимальный объем

асептики (шапочка, маска, стерильный халат, стерильные перчатки и широкая обработка и обкладывание стерильным материалом операционного поля) при проведении катетеризации центральной вены значительно снижает частоту КАИК по сравнению со стандартными мерами (стерильные перчатки и узкая обработка операционного поля) [48].

Тщательное мытье рук чрезвычайно важно не только до и после постановки или переустановки катетера, но и при смене повязок [48].

Обработка кожи в месте постановки катетера. Обработка кожи в месте постановки катетера имеет большое значение в предупреждении катетерных инфекций. Наиболее распространенным антисептиком для обработки области катетеризации артерий и центральных вен в США является 10% повидон-йод. Однако имеются данные 8 рандомизированных исследований о снижении числа КАИК при обработке области катетеризации 2% водным раствором хлоргексидина по сравнению с 10% повидон-йодом или 70% спиртом [52]. При сравнении 0,5% раствора хлоргексидина с 10% раствором повидон-йода в проспективном рандомизированном исследовании у взрослых не было преимуществ в профилактике КАИК [14].

Уход за катетером и местом его постановки

Повязки на область катетеризации. Прозрачные полупроницаемые повязки широко распространены для прикрытия области катетеризации. Они безопасны для катетеров, позволяют визуально контролировать область катетеризации, мыться под душем без удаления повязки, не нуждаются в частой замене по сравнению с марлевыми повязками, сокращают затраты труда персонала [48].

Колонизация при применении прозрачных непроницаемых пленок (5,7%) была сравнимой с марлевыми повязками (4,6%); не выявлено клинически значимых различий в частоте колонизации области катетеризации или развития флебита при периферической катетеризации [14].

По сравнению с ежедневной сменой марлевых повязок и обработкой кожи 10% повидон-йодом, большую эффективность в многоцентровых исследованиях показали хлоргексидиновые губки, помещаемые на область катетеризации и требующие замены 1 раз в неделю [48, 53].

Катетеры и манжеты, импрегнированные антибиотиками и антисептиками. В настоящее время промышленностью выпускаются катетеры, пропитанные хлоргексидином в сочетании с сульфадиазином серебра и миноциклином с рифампицином [50]. Некоторые катетеры и манжеты с покрытием или импрегнированием антибиотиками и анти-

септиками (хлоргексидин/сульфадиазин серебра) способны снижать, по данным рандомизированных исследований, колонизацию ЦВК до 3 раз, а КАИК – до 4 раз и потенциально уменьшать затраты, связанные с лечением КАИК, несмотря на дополнительные затраты по дополнительной обработке катетеров [54, 55]. Однако эти данные характерны для непродолжительно стоящих катетеров в связи с пропиткой серебром только его наружной поверхности, в то время как колонизация длительно стоящих ЦВК осуществляется чаще интралюминальным путем [55]. Исследования показали отсутствие появления резистентности *in vitro* при использовании катетеров, пропитанных хлоргексидином с сульфадиазином серебра [32].

В другом рандомизированном клиническом исследовании показано снижение риска возникновения инфекции с 26 до 8% при использовании миноциклина с рифампицином по сравнению с катетерами без покрытия [32]. Недавнее многоцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое контролируемое исследование подтвердило снижение колонизации в 2, а КАИК в 1,5 раза при использовании катетеров, импрегнированных миноциклином с рифампицином [56].

При импрегнации миноциклином с рифампицином наружной и внутренней поверхности катетеров обнаружено снижение количества КАИК по сравнению с катетерами, покрытыми с наружной стороны хлоргексидином с сульфадиазином серебра [32]. Преимущества наблюдались после 6-го дня катетеризации, однако после 30 суток они отсутствовали. Имеются рекомендации по применению в клинических условиях катетеров, импрегнированных хлоргексидином с сульфадиазином серебра или миноциклином с рифампицином у больных, у которых риск частоты КАИК превышает 3,3 на 1000 дней катетеризации, при проведении парентерального питания, при нейтропении [26, 29, 32].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Германии, показало эффективность сочетания миконазола с рифампицином. ЦВК, импрегнированные данным составом, снизили колонизацию катетеров в 7 раз, а частоту КАИК в 4 раза [57, 58].

Описано снижение риска развития КАИК при применении катетеров с манжетами, покрытыми ионами платины/серебра. Эффективность таких катетеров значительно снижается после второй недели применения. Однако манжеты, располагаясь на наружной поверхности катетера, не предупреждают внутрипросветного распространения микроорганизмов с контаминированной канюли

или с инфузионным раствором. На сегодняшний день катетеры с манжетами используются достаточно редко [50]. Другие исследования показали отсутствие разницы в колонизации и возникновении КАИК при применении катетеров, импрегнированных серебром, и обычных полиуретановых катетеров [59].

В ряде исследований показано, что катетеры, обработанные антибактериальными и антисептическими препаратами, оказывают противомикробное действие только при кратковременном (менее 10 дней) периоде использования [60].

Профилактическое системное применение антибиотиков. До настоящего времени нет исследований, доказывающих снижение частоты КАИК при системном профилактическом применении антибиотиков у взрослых. Современные рекомендации советуют воздержаться от системной антибиотико-профилактики КАИ [48].

Местное применение антибиотиков и антисептиков. Мазь повидон-йода, наносимая на область постановки катетеров для гемодиализа, привела к снижению случаев инфицирования дистальной части катетера, колонизации кончика катетера и КАИК. Имеются результаты нескольких исследований эффективности применения мази с мупирицином для профилактики КАИК. Одновременно со снижением риска КАИК отмечены повышение резистентности флоры к мупирицину и возможность повреждения материала полиуретанового катетера. Интраназальное применение мупирицина снижает как частоту носительства *S. aureus*, так и риск КАИК. Однако при регулярном применении повышается риск развития резистентности к мупирицину у *S. aureus* и КНС. Другие мази, содержащие антибиотики, также применялись, однако полученные результаты оказались противоречивыми. Во избежание повреждения катетера любая мазь, которую наносят на область катетеризации, должна быть совместима с материалом катетера, что должно быть отражено в рекомендациях производителя [32, 48]. В связи с вышеперечисленным, имеются рекомендации по обработке места стояния гемодиализного катетера мазями с бацитрацином/грамицидином/полимиксином В и повидон-йодом, если они не взаимодействуют с материалом катетера [48].

У пациентов, нуждающихся в гемодиализном катетере, Американское общество по инфекционным болезням рекомендует интраназальное применение мупирицина при задокументированном носительстве *S. aureus* и катетер-ассоциированной бактериемии стафилококковой природы в анамнезе [34].

При использовании антисептиков надо учитывать следующие взаимодействия:

– спиртовые растворы антисептиков, включая изопропиловый спирт и мази, содержащие полиэтиленгликоль, разрушают полиуретановые катетеры [16];

– йод приводит к повреждению силиконовых катетеров, но меньше, чем в составе повидон-йода [17].

Таким образом, необходимо строго следовать рекомендациям производителя при выборе антисептика для каждого конкретного типа катетера [17].

Профилактическое применение антибактериальных замков. Эффективность так называемых антибактериальных замков для профилактики КАИК была исследована в ряде *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ) и недавно рассмотрена в нескольких публикациях. Наиболее изученные растворы для антибактериального замка содержат антибиотики или химические вещества, такие как концентрированный (30 и 46,7%) раствор цитрата или тауролидин. Применение антибактериальных замков существенно снижает риск КАИК [61]. Данные, доступные на настоящий момент, не позволяют найти отличия в эффективности различных растворов, поскольку они не сравнивались непосредственно друг с другом в РКИ [62].

К потенциальным недостаткам растворов антибактериального замка, содержащих антибиотики, относятся развитие антибиотикорезистентности и ототоксические эффекты, связанные с аминокозидами. Тауролидин- и/или цитратсодержащие растворы таких недостатков не имеют [62].

Показана потенциальная польза данного подхода у больных с нейтропенией при длительном использовании катетеров. При сравнении эффекта «замка» с гепарином (10 Ед/мл), гепарином/ванкомицином (25 мкг/мл) и ванкомицином/ципрофлоксацином/гепарином количество КАИК, вызванных чувствительными к ванкомицину микроорганизмами, было достоверно меньше. Эпизоды бактериемии, вызванной ванкомициночувствительными микроорганизмами, возникали в более поздние сроки у пациентов, получавших комбинации ванкомицин/ципрофлоксацин/гепарин и ванкомицин/гепарин по сравнению с одним гепарином. Однако из-за высокого риска селекции ванкомицинорезистентных энтерококков, малоэффективного действия против микроорганизмов, находящихся в биопленке, применение ванкомицина обычно не рекомендуется [32].

Также было показано снижение частоты КАИК для гемодиализных катетеров при применении замков с гепарином в сочетании с гентамицином (5 мг/мл) по сравнению с чистым гепарином (5000 ЕД/мл) [28, 63].

Антибактериальные замки не рекомендованы для рутинного применения в повседневной практике и показаны у всех пациентов с длительно стоящими ЦВК, при наличии КАИК в анамнезе [17, 48].

В связи с этим большую актуальность имеют препараты, не являющиеся антибиотиками, но обладающие антимикробным действием. К таким препаратам относятся М-ЭДТА и тауролидин.

Применение замков с метициллином и этилендиаминтетраацетатом (М-ЭДТА), при котором достигается действие против стафилококков, грам(-) бактерий и мицелиальных грибов рода *Candida*, по данным одного из исследований, является относительно эффективной мерой профилактики КАИК. Данное сочетание препаратов также снижает колонизацию гемодиализных катетеров в 9 раз и обладает антикоагулянтными свойствами, сравнимыми с гепарином [64].

Тауролидин (дериват таурина) является препаратом с широкой активностью против грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов и грибов рода *Candida*, характеризуется отсутствием развития резистентности у бактерий при широком применении [65, 66]. Помимо наличия антибактериальной активности, была показана способность тауролидина эрадикаровать сформировавшуюся биопленку на стенках катетера, что играет большую роль в лечении катетер-ассоциированных инфекций при необходимости сохранения сосудистого катетера по тем или иным причинам [10]. Немаловажным практическим аспектом является безопасность препарата в связи с его метаболизацией в организме человека до таурина и диоксида углерода [67]. В России зарегистрированы комбинированные формы тауролидина с гепарином и урокиназой, что позволяет не только снизить риск инфицирования и механической окклюзии катетера тромбом, но и восстановить проходимость тромбированного ЦВК. Замена антибактериальных «замков» на растворы тауролака является мерой по профилактике роста антибиотикорезистентности микроорганизмов к препаратам, применяемым для лечения КАИК.

Идеальный раствор замка должен иметь антимикробную и антикоагулянтную активность, быть безопасным, не приводить к селекции антибиотикорезистентных штаммов.

Антикоагулянты и антикоагулянтные замки. Растворы антикоагулянтов широко применяются для профилактики тромбоза катетеров. Область отложения тромбов, фибрина и тромбина может быть местом колонизации сосудистых катетеров, поэтому применение антикоагулянтов может косвенно влиять на частоту возникновения КАИК. При

применении гепарина (3 Ед/мл в растворе, 5000 Ед каждые 6 или 12 ч внутривенно или 2500 Ед низкомолекулярных гепаринов подкожно) у пациентов с кратковременной катетеризацией центральных вен риск тромбоза катетеров снижался, однако не выявлено достоверных различий в частоте возникновения КАИК у взрослых.

При применении растворов гепарина в качестве антикоагулянтного «замка» снижение числа КАИК может являться суммарным эффектом снижения образования тромбов с антимикробной активностью консервантов гепарина. Большинство катетеров для легочной артерии, пупочной и центральных вен имеют покрытие из гепарина и консерванта, также обладающего антимикробной активностью [32, 68]. Учитывая неоднозначность имеющихся данных, Американское общество по инфекционным заболеваниям не рекомендует рутинное применение антикоагулянтной терапии [48].

В качестве еще одного антикоагулянтного «замка» в литературе описан опыт применения 46,7% раствора цитрата. Однако высокие концентрации препарата привели к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушение проводимости и сократимости). По этой причине в США разрешение на использование 46,7% раствора цитрата в качестве антибактериального замка было отозвано после рекомендательного доклада FDA. Кроме того, описана серия случаев возможной связи тромбоэмболии лёгочной артерии с использованием высококонцентрированных растворов замков на основе цитратов. Малые концентрации цитратов (4%) выступают в качестве безопасной и дешёвой альтернативы гепарину, но такие низкоконцентрированные цитратные растворы замка имеют небольшую антимикробную и меньшую, по сравнению с гепарином, антикоагулянтную активность [62, 69].

В одном проспективном, двойном слепом рандомизированном исследовании было показано снижение тромбообразования и инфекции, связанных с катетеризацией сосудистого русла, у пациентов в критическом состоянии при использовании катетеров, импрегнированных гепарином [47].

Перестановка катетеров. В 1998 году группой ученых было установлено, что рутинная плановая замена катетеров экономически нецелесообразна, не снижает частоту возникновения КАИК и ведет к увеличению смертности у пациентов в критическом состоянии. Использование для перестановки ЦВК металлических проводников вело к увеличению частоты колонизации катетера [47].

Результаты метаанализа двенадцати рандомизированных исследований указали на отсутствие

необходимости замены ЦВК по определенному графику, если он нормально функционирует и нет признаков местных или генерализованных осложнений. Замена катетера по проводнику является приемлемым методом только для замены поврежденных катетеров. Введение катетера по проводнику менее болезненно для пациента и сопровождается достоверно более низким количеством механических осложнений по сравнению с перестановкой катетера в другую область; к тому же этот метод рекомендуется у пациентов с ограниченной возможностью сосудистого доступа. Замена временных катетеров по проводнику при наличии местных воспалительных изменений или бактериемии неприемлема, так как источником инфекции обычно является колонизированный кожный туннель. Однако у некоторых пациентов с бактериемией и туннельными катетерами для гемодиализа и у пациентов с ограниченным венозным доступом катетер может быть заменен по проводнику при условии осуществления адекватной антибактериальной терапии. При замене сосудистого катетера по проводнику необходима смена стерильных перчаток между удалением старого и постановкой нового ЦВК [48].

Другие методы профилактики

Существуют данные о влиянии обучающих программ для персонала на колонизацию катетеров и развитие КАИ. Так, в США применение короткого курса лекций с практическими занятиями привело к увеличению широкой стерильной драпировки, снижению КАИ на 28%. Общее количество снизилось с 3,29 до 2,36 случаев на 1000 дней катетеризации [64, 68]. В Германии аналогичные данные получены на базе 84 ОРИТ при использовании руководств и рекомендаций по постановке и уходу за ЦВК при профилактике КАИК [50].

Литература

1. Tokars J.I., Finelli L., Alter M.J., Arduino M.J. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2001. Report accessed from <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/SURVEILL/SURVEILL.HTM>
2. Johnson D., MacGinley R., Kay T., et al. A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunnelled, cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1802-7.
3. Ayus J.C., Sheikh-Hamad D. Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1314-7.
4. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United

States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003.

European Renal Association рекомендует следующие меры для снижения частоты инфицирования катетеров: обеспечение оптимальной адекватности гемодиализа, предупреждение и лечение недостаточности питания, поддержание оптимальных показателей гемоглобина, избежание перегрузки препаратами железа, использование диализных мембран с наименьшей активацией комплемента и лейкоцитов [70].

К числу дополнительных мер по профилактике КАИ также может быть отнесена вакцинация пациентов против *S. aureus* [71].

Заключение

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, имеют высокий риск развития катетерной инфекции в связи с наличием иммунодефицита и необходимостью частого использования сосудистого доступа для проведения процедур. Сосудистый доступ может быть обеспечен несколькими способами, имеющими существенные различия по частоте инфекционных и механических осложнений. Учитывая частоту развития КАИ у данной категории пациентов, трудность терапии, в связи с ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов и необходимостью продолжения использования сосудистого доступа как «дороги жизни», основным путем сохранения ЦВК является профилактика КАИ. Большую роль в вопросах профилактики играют не только финансово-материальные аспекты, но и осознание медицинским персоналом важности представленной проблемы, следование существующим международным рекомендациям и создание национальных.

5. Al-Said J, Pagaduan AC. Infection-free hemodialysis: Can it be achieved?. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20:677-80.
6. Lok C., Mokrzycki M. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2011; 79:587-98.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings, <http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/default.htm>. Accessed on December 9, 2003.
8. Bonomo R.A., Rice D., Whalen C., Linn D., Eckstein E., Shlaes D.M. Risk factors associated with permanent

- access-site infections in chronic hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:757-61.
9. Betjes M. Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:257-65.
 10. Dittmer I.D., Sharp D., McNulty C.M., Williams A.J., Banks B.A. A prospective study of central venous hemodialysis catheter colonisation and peripheral bacteremia. *Clin Nephrol* 1999; 51:34-9.
 11. Hoen B., Paul-Dauphin A., Hestin D., Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:869-76.
 12. Tokars J.I., Miller E.R., Stein G. New national surveillance system for hemodialysis-associated infections: initial results. *Am J Infect Control* 2002; 30:288-95.
 13. Powe N.R., Jaar B., Furth S.L., Hermann J., Briggs W. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int* 1999; 55:1081-90.
 14. Белобородов В.Б. Роль современных рекомендаций по профилактике инфекций, связанных с катетеризацией сосудов. *Инфекции и антимикробная терапия* 2002; 6:177-80.
 15. Deshpande K., Hatem C., Ulrich H., et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med* 2005; 33:13-20.
 16. Ash S.R. The evolution and function of central venous catheters for dialysis. *Seminars in Dialysis* 2001; 14:416-24.
 17. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002; 51(No.RR-10):1-29.
 18. Mickley V. Central venous catheters: many questions, few answers. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1368-73.
 19. Joseph S., Adler S. Vascular access problems in dialysis patients. Pathogenesis and strategies for management. *Heart Disease* 2001; 3:242-7.
 20. Сидоренко С.В. Инфекции, связанные с центральным венозным катетером. *Инфекции и антимикробная терапия* 2001; 2:24-35.
 21. Tanriover B., Carlton D., Saddekni S., et al. Bacteremia associated with tunneled dialysis catheters: comparison of two treatment strategies. *Kidney Int* 2000; 57:2151-5.
 22. Tokars J.I., Klevens R.M. Infections associated with hemodialysis vascular accesses and with catheters used for hemodialysis. In: Seifert H., Jansen B., Farr B.M., editors. *Catheter-related infections*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 293-315.
 23. Nabi Z., Anwar S., Barhamein M., et al. Catheter related infection in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20:1091-5.
 24. Fridkin S.K. Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know. *Clin Infect Dis* 2001; 32:108-15.
 25. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus resistant to vancomycin: United States, 2002*. *MMWR* 2002; 51:565-7.
 26. Brun-Buisson C. New technologies and infection control practices to prevent intravascular catheter-related infections. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:1557-8.
 27. Walsh T., Rex J. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis* 2002; 34:600-2.
 28. McIntyre C., Hulme L., Taal M., Fluck R. Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Int* 2004; 66:801-5.
 29. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Под редакцией Венцель Р., Бревер Т., Бутцлер Ж-П. Пер. с англ. Смоленск: МАКМАХ; 2003. С. 18-20.
 30. Blot F. Diagnosis of catheter-related infections. In: Seifert H., Jansen B., Farr B.M., editors. *Catheter-related infections*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2004. P. 37-72.
 31. Safdar N., Maki D. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intens Care Med* 2004; 30:62-7.
 32. Crnich C., Maki D. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1232-42.
 33. Beekman S., Henderson D. Infections caused by percutaneous intravascular devices. In: Mandell C., Bennett J., Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. p. 3347-61.
 34. Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.J., et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32(9):1249-72.
 35. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998; 351:893-8.
 36. Donlan R. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1387-92.
 37. Lyte M., Freestone P., Neal C., et al. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet* 2003; 361:130-5.
 38. Rodriguez-Bano J. Selection of empiric therapy in patients with catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:275-81.
 39. Масчан А.А. Практический взгляд на проблему катетерных инфекций. Доступна на: URL: <http://www.rusanesth.com/genan>.
 40. Mermel L.A., Allon M., Bouza E., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
 41. Бережанский Б., Жевнерев А. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока. *Клин микробиол и антимикроб химиотер* 2006; 8:130-44.
 42. Berns J.S., Tokars J.I. Preventing bacterial infections and antimicrobial resistance in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:886-98.
 43. Warren D., Zack J., Mayfield J., et al. The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU. *Chest* 2004; 126:1612-8.

44. Sherertz R., Ely W., Westbrook D., et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med* 2000; 132:641-8.
45. Yoo S., Ha M., Choi D., Pai H. Effectiveness of surveillance of central catheter-related bloodstream infection in an ICU in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:433-6.
46. McGee D., Gould M. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348:1123-33.
47. De Gaudio A., Di Filippo A. Device-related infections in critically ill patients. Part 1: prevention of catheter-related bloodstream infections. *J Chemother* 2003; 5:419-27.
48. O'Grady N., Alexander M., Burns L., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52:1-32.
49. Elliott T. Role of antimicrobial central venous catheters for the prevention of associated infections. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:441-6.
50. Seifert H., Jansen B., Widmer A.F., Farr B.M. Central-venous catheters. In: Seifert H., Jansen B., Farr B.M., editors. *Catheter-related infections*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 293-315.
51. Elliott T., Tebbs S. Prevention of CVC-related infection. *J Hosp Infect* 1998; 40:193-201.
52. Chaiyakunapruk N., Veenstra D., Lipsky B., Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136:792-801.
53. Finch R., Greenwood D., Norrby R., Whitley R., editors. *Antibiotic and chemotherapy*. 8th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone; 2003. p. 588-94.
54. Veenstra D., Saint S., Saha S., et al. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999; 3:261-7.
55. Darouiche R. Anti-infective efficacy of silver-coated medical prostheses. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1371-7.
56. Leon C., Ruiz-Santana S., Rello J., et al. Benefits of minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters. *Intensive Care Medicine* 2004; 30:1891-9.
57. Yucel N., Lefering R., Maegele M., et al. Reduced colonization and infection with miconazole-rifampicin modified central venous catheters: a randomized controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:1109-15.
58. Schierholz J., Fleck C., Beuth J., Pulverer G. The antimicrobial efficacy of a new central venous catheter with long-term broad-spectrum activity. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:45-50.
59. Bong J., Kite P., Wilco M., McMahon M. Prevention of catheter related infection by silver iontophoretic central venous catheters: a randomized controlled trial. *J Clin Pathol* 2003; 56:731-5.
60. Walder B., Pittet D. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:748-56.
61. James M.T., Conley J., Tonelli M., et al. Meta-analysis:antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2008; 148:596-605.
62. Betjes M.G.H. Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemoialysis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:257-65.
63. Chow K.M., Poon Y.L., Lam M.P., et al. Antibiotic lock solutions for the prevention of catheter-related bacteraemia in haemodialysis patients. *Hong Kong Med J* 2010; 16:269-74.
64. Chatzinikolaou I., Zipf T., Hanna H., et al. Minocycline-ethylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 36:116-9.
65. Torres-Viera C., Thauvin-Eliopoulos C., Souli M., et al. Activities of taurolidine in vitro and in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1720-4.
66. Blenkarn J.I. Antibacterial and related properties of taurolin - a survey. In: Reding R., Verlag T.M., eds. *Chirurgische Gastroenterologie mit Interdisziplinaren Gesprachen, NeptunSymposium Rostock. International Communications and Translations (ICA) no. 30871*. Philadelphia: ICA, 1991:143-51.
67. Blenkarn J.I. Prevention of septic complications associated with TPN. *J Parenter Enter Nutr* 1986; 10:436-7.
68. Saint S., Savel R., Matthay M. Enhancing the safety of critically patients by reducing urinary and central venous catheter-related infections. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165:1475-9.
69. Buturovic J., Ponikva R., Kandus A., et al. Filling hemodialysis catheters in the interdialic period. Heparin versus citrate versus polygeline: a prospective randomised study. *Artif Organs* 1998; 22:945-7.
70. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section VI. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(S7):72-87.
71. Shineheld H., Black S., Fattom A., et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 346:491-6.