

## TESTOVANIE SCHOPNOSTI TVORBY BIOFILMU A MIERY REZISTENCIE U KMEŇOV *PROTEUS MIRABILIS* IZOLOVANÝCH Z MOČU *TESTING OF BIOFILM FORMATION ABILITY AND RESISTANCE RATE IN *PROTEUS MIRABILIS* STRAINS ISOLATED FROM URINE*

KAŠLÍKOVÁ Katarína, KRÁLIKOVÁ Nikola, MELUŠ Vladimír, KRAJČOVIČOVÁ Zdenka

Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne

### ABSTRAKT

**Východiská:** Močové katétre sú najbežnejšie používanými zdravotníckymi pomôckami v zdravotníckych zariadeniach, ale ich používanie predisponuje k infekcii a poskytuje ideálne podmienky pre tvorbu bakteriálneho biofilmu. Pomerne častým uropatogénom so schopnosťou tvorby biofilmu na povrchu katétra je *Proteus sp.* Jeho včasná diagnostika a správna voľba antimikrobiálnej látky je predpokladom účinnej terapie pacienta a prevencie tvorby biofilmu v zavedenej zdravotníckej pomôčke.

**Ciele:** Cieľom práce bolo otestovať schopnosť tvorby biofilmu a mieru rezistencie u *Proteus mirabilis* izolovaného zo vzoriek moču.

**Metódy:** Schopnosť tvorby biofilmu u *Proteus mirabilis* sme diagnostikovali pomocou štandardnej Christensenovej mikrotitračnej metódy. Na stanovenie citlivosti na testované antibiotiká sme využili mikrodilučnú metódu s použitím diagnostickej súpravy MIC20 Gram-.

**Vzorky:** Celkovo sme analyzovali 39 vzoriek klinického kmeňa *Proteus mirabilis* zo vzoriek izolovaných močov vybraných pacientov s rozdielnou formou aplikácie katétra.

**Výsledky:** Schopnosť tvorby biofilmu u *Proteus mirabilis* sme potvrdili u 28,21 % vzoriek. U samokatetrizovaných pacientov sme potvrdili tvorbu biofilmu u 41,67 %, pričom u pacientov s permanentne zavedeným katétrom bola tvorba biofilmu zaznamenaná u 22,22 % vzoriek. Nepotvrdili sme štatistický významný rozdiel v tvorbe biofilmu a vo forme katetrizácie u pacientov. Najvyššia citlivosť na antibiotiká u vzoriek *Proteus mirabilis* bola zaznamenaná na Piperacilin+tazobaktam (100 %), Cefoperazon+sulbaktam (100 %), Ertapeném (100 %) a Meropeném (100 %). Testované kmene boli najviac rezistentné na Tetracyklín (100 %), Kolistin (100%), Nitrofurantoin (100%) a Trimetropin (85,71 %). Štatistickú významnosť antibiologickej rezistencie a rozdielnej formy aplikácie katétra u pacientov sme nepotvrdili.

**Záver:** Tvorba biofilmu u pacientov s uretrálnym katétrom spôsobuje značné komplikácie v manažmente terapie pacientov. Je dôležitá neustála kontrola a monitoring prítomnosti baktérií tvoriacich biofilm, pričom základom terapie je laboratórne stanovenie citlivosti na antimikrobiálne látky.

**Kľúčové slová:** *Proteus mirabilis*. Biofilm. Infekcie močových ciest. Katéter.

### ABSTRACT

**Background:** Urinary catheters are the most commonly used medical devices in healthcare facilities, but their use predisposes to infection and provides ideal conditions for bacterial biofilm formation. *Proteus sp.* is a fairly common uropathogen with the ability to form a biofilm on the surface of the catheter. Its timely diagnostics and the correct choice of an antimicrobial

substance is a prerequisite for effective patient therapy and prevention of biofilm formation in an established medical device.

**Aims:** The aim of the work was to test the ability of biofilm formation and the level of resistance in *Proteus mirabilis* isolated from urine samples.

**Methods:** We diagnosed the ability of biofilm production of *Proteus mirabilis* using the standard Christensen microtitration method. We used the microdilution method to determine the sensitivity to the tested antibiotics with using the diagnostic kit MIC Gram-.

**Samples:** Generally, we analysed 39 samples from clinical species of *Proteus mirabilis* from samples of isolated urine from selected patients with different form of catheter application.

**Results:** We confirmed the ability of *Proteus mirabilis* to form a biofilm in 28.21 % of the samples. We confirmed biofilm formation in self-catheterized patients in 41.67 %, while the biofilm formation was recorded in 22.22 % samples in the patients with permanently applicated catheter. We did not confirm a statistically significant difference in biofilm formation and in the form of catheterization. The highest sensitivity to antibiotics in *Proteus mirabilis* samples was recorded for Piperacilin+tazobactam (100 %), Cefoperazon+sulbactam (100 %), Ertapenem (100 %) and Meropenem (100 %). The tested species were the most resistant to Tetracyclin (100 %), Colistin (100 %), Nitrofurantion (100 %) and Trimetropin (85.71 %). We did not confirm statistical significance of antibiotic resistance and the different form of catheter application.

**Conclusion:** Biofilm formation in patients with a urethral catheter causes significant complications in the management of patient therapy. It is very important to control and monitor regularly the presence of biofilm-forming bacteria, while the basis of therapy is the laboratory determination of sensitivity to antimicrobial substances.

**Key words:** Biofilm formation. Laboratory diagnostic. *Proteus mirabilis*. Catheter. Urine.

### ÚVOD

*Proteus mirabilis* je gramnegatívna baktéria, ktorá je častou príčinou infekcií močových ciest spojených s katétrom. Jeho schopnosť spôsobiť tieto infekcie väčšinou súvisí s tvorbou biofilmov na povrchoch katétrov. Tvorbu biofilmu u *Proteus mirabilis* exprimuje množstvo faktorov virulencie, ktoré môžu zahŕňať adhézne proteíny, molekuly snímajúce kvórum, lipopolysacharidy, efluxné pumpy a enzým ureázu. Jedinečná vlastnosť biofilmov produkovaných *Proteus mirabilis*, ktoré sa vytvárajú na

povrchoch katétrov, je ich kryštalická povaha v dôsledku ich ureolytickej biomineralizácie [1]. To vedie k inkrustácii a zablokovaniu katétra a vo väčšine prípadov je to sprevádzané retenciou moču a vzostupne vzniknutou močovou infekciou, spôsobujúcou cystitídu, pyelonefritídu a rozvoj močových alebo obličkových kameňov alebo dokonca smrteľné komplikácie, ako sú septikémia a endotoxický šok [2].

Na vznik močovej infekcie je potrebné vniknutie *Proteus mirabilis* do močovej trubice. Nakoľko *Proteus mirabilis* sa vyskytuje hlavne v pôde a u človeka v gastrointestinálnom trakte, prerušovaná kolonizácia okolia močových ciest má pôvod z baktérií gastrointestinálneho traktu. Túto skutočnosť potvrdzuje štúdia Mathur et al. [3], v ktorej baktérie *Proteus mirabilis* izolované v moči pacientov sa zhodovali s fekálnymi izolátmi, čím skonštatovali, že infekcia močových ciest zvyčajne začína prítomnosťou močových patogénov v čreve, ktoré kontaminujú okolo močovej trubice.

Počas zavádzania sa katéter kontaminuje, čím sa baktériami dostanú do močovej trubice, po ktorej nasleduje kolonizácia močovej rúry a následná migrácia patogénov do močového mechúra, čím môže dochádzať k infekcii močových ciest [4].

Močové katétre vyrobené z plastových materiálov inhibujú prirodzené obranné mechanizmy močového traktu a zvyšujú bakteriálnu kolonizáciu alebo tvorbu biofilmu na povrchu katétra. Infekcie močových ciest spojené s katétrom sú jedným z najbežnejších ochorení súvisiacich so zdravotnou starostlivosťou na celom svete, a sú príčinou 40 % všetkých infekcií získaných v zdravotníckych zariadeniach, a tvoria 80 % všetkých nozokomiálnych infekcií močových ciest [5].

Nozokomiálne nákazy si svojim výskytom vyžadujú pozornosť zo strany poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a súčasný trend antimikrobiálnej rezistencie poukazuje na urgentnú potrebu prevencie pri predchádzaní vzniku a šíreniu týchto infekcií [6].

V bodovej prevalenčnej štúdii realizovanej v roku 2017 na Slovensku bola najčastejšou nozokomiálnou nákazou infekcia močového traktu (25,8 %), nasledovala infekcia gastrointestinálneho traktu (16,9 %), ďalej pneumónia (15,1 %), SSI (12,5%) a infekcie krvného riečiska (9,2%) [7].

Tvorba biofilmu je vážnou hrozbou pre verejnú zdravie akejkoľvek populácie, v ktorej sa vyskytne, pretože je príkladom evolučne osvedčeného

a úspešného obranného mechanizmu mnohých baktérií [8]. Predstavuje významný rizikový faktor komplikujúci liečbu a prevenciu infekčných chorôb [9].

Preto existuje potreba vyvinúť nové, účinné a špecifické antimikrobiálne látky, ktoré možno využiť na zníženie patogenity súvisiacej so vznikom biofilmov nielen v nemocniciach [10].

## CIEĽ

Cieľom našej štúdie bolo testovanie schopnosti tvorby biofilmu u klinických kmeňov *Proteus mirabilis* izolovaných zo vzoriek močov s prihliadnutím na samokatetrizáciu pacientov respektíve využitie permanentného katétra a vyhodnotenie citlivosti testovaných kmeňov na vybrané antibiotiká.

## MATERIÁL A METÓDY

Testovali sme klinické kmene *Proteus mirabilis*, ktoré boli izolované zo vzoriek moču odobratého od samokatetrizovaných pacientov a pacientov s permanentným močovým katétrom. Testovaný súbor vzoriek (n = 39) nám poskytli súkromné laboratória z pracovísk klinickej mikrobiológie v roku 2022.

Klinické vzorky (n = 39) boli naočkované do univerzálneho transportného Amiesovho média, čím sme zabezpečili prežitie testovaných patogénov pri transporte z laboratórií, keďže samotné testovanie tvorby biofilmu u kmeňov *Proteus mirabilis* sme vykonávali v laboratóriách Fakulty zdravotníctva Trenčianskej univerzity Alexandra Dubčeka v Trenčíne.

Na stanovenie kvantitatívnej antibiotickej citlivosti testovaného mikroorganizmu sme využili diagnostickú súpravu *in vitro* Miditech MIC20 Gram-.

Na preukázanie miery tvorby biofilmu sme použili Christensenovu mikrotitračnú metódu, ktorej princíp spočíva v kultivácii testovaného inokula v mikrotitračných jamkách, v ktorých mikróby schopné tvoriť biofilm adherujú na stenu jamky a vytvárajú súvislú tenkú vrstvu.

Výsledky vzoriek pacientov v jednotlivých súboroch sme štatisticky vyhodnotili pomocou Fisherovho testu.

## VÝSLEDKY

V testovanom súbore klinických vzoriek izolovaného kmeňa *Proteus mirabilis* (n = 39) sme u 28,21 % vzoriek (n = 11) potvrdili schopnosť tvorby biofilmu, pričom u všetkých pozitívnych

vzoriek bola miera tvorby biofilmu stanovená na najnižšiu hodnotu (+ krížik). Z celkového počtu 39 testovaných kmeňov *Proteus mirabilis*, pochádzalo 30,77 % (n = 12) vzoriek od samokatetrizovaných pacientov, pričom u 5 vzoriek (41,67 %) sme potvrdili schopnosť tvorby biofilmu. U pacientov s permanentne zavedeným močovým katétrom sme vyšetrili celkovo 69,23 % vzoriek (n = 27), z ktorých sme u 6 vzoriek (22,22 %) sme zaznamenali tvorbu biofilmovej matrix.

Podľa *p*-hodnoty významnosti výsledku Fisherovho testu sme nepotvrdili v testovaných vzorkách moču štatistickú významnosť ( $p > 0,001$ ) medzi rozdielnou formou aplikácie močového katétru resp. medzi jednorázovou samokatetrizáciou a permanentne zavedeným močovým katétrom (tab. 1). Kmene *Proteus mirabilis* (n = 39) boli testované na 21 rôznych antibiotík, pričom nie u všetkých vzoriek boli vykonané citlivosti na všetky antimikrobiálne látky z dôvodu poskytnutia výsledkov vzoriek z rozdielnych laboratórnych pracovísk (graf 1).

Najvyššiu antibiotickú účinnosť na testované kmene *Proteus mirabilis* mali Piperacilin+tazobak-

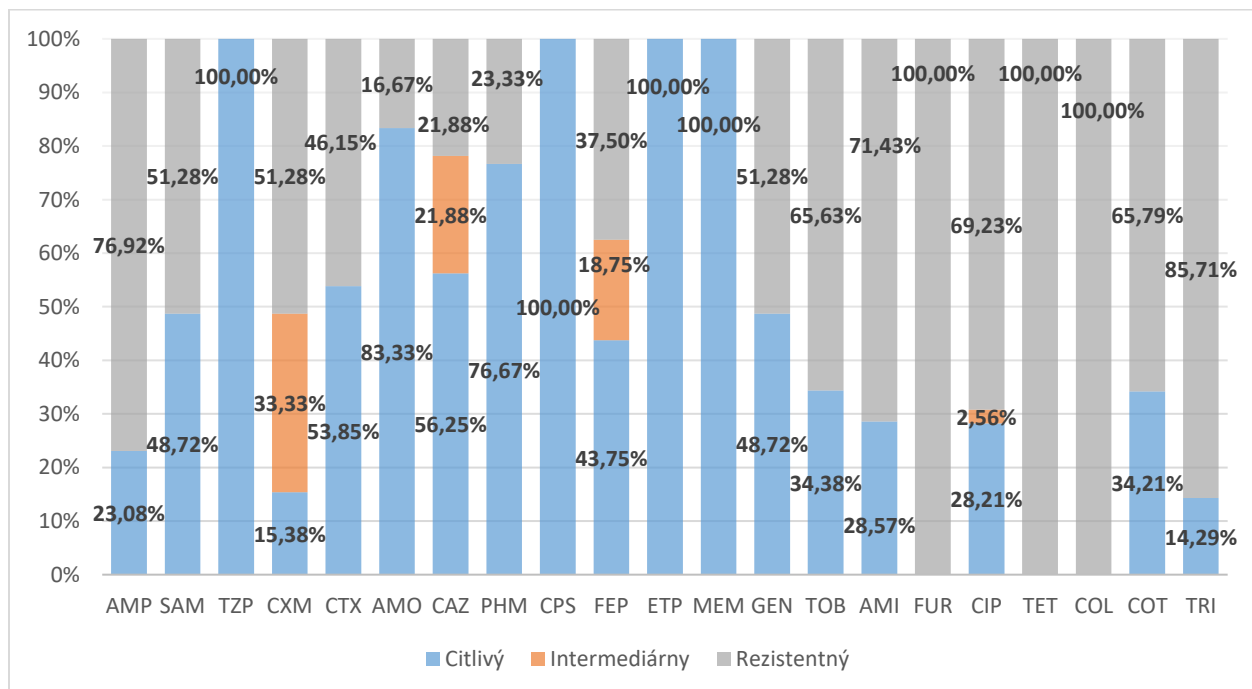
**Tabuľka 1** Porovnanie miery tvorby biofilmu u pacientov s rozdielnou aplikáciou močového katétra

Forma	Miera tvorby biofilmu			<i>p</i>
	pozit.	negat.	spolu	
S	5 (3)	7 (9)	12	0,2613
P	6 (8)	21 (19)	27	
spolu	11	28	39	

**Legenda:** *p*-hodnota testovacieho kritéria podľa Fisherovho testu; (x) – uvedené očakávané počty; pozit. (+) – biofilm pozitívne vzorky s mierou tvorby na + krížik, negat.– biofilm negatívne vzorky S – samokatetrizácia; P – permanentná katetrizácia

tam (100 %), Cefoperazon+sulbaktam (100 %), Ertapeném (100 %) a Meropeném (100 %). Ďalej nasledovali Fosfomycín (76,67 %), Ceftazidim (56,25 %) a Cefotaxim (53,85 %). Najnižšiu antibiotickú účinnosť vykazovali Tetracyklín (100 %), Kolistin (100 %) a Nitrofurantóin (100 %), nasledované Trimetropinom (85,71 %), Ampicilínom (76,92 %) a Amikacínom (71,43 %).

Výsledky citlivosti resp. rezistencie kmeňa *Proteus mirabilis* z izolovaných vzoriek močov na uvedený súbor testovaných ATB sme štatisticky porovnali so súbormi katetrizovaných pacientov (tab. 2).



**Graf 1** Stanovenie citlivosti na vybrané antibiotiká u kmeňov *Proteus mirabilis*. **Legenda:** AMP-Ampicilín, SAM- Ampicilín+sulbaktam, TZP- Piperacilin+tazobaktam. CXM- Cefuroxim, CTX- Cefotaxim, AMO- Amoxicilín+klavulanát, CAZ- Ceftazidim, PHM- Fosfomycín, CPS- Cefoperazon+sulbaktam, FEP- Cefepim, ETP- Ertapeném, MEM- Meropeném, GEN- Gentamicín, TOB- Tobramycín, AMI- Amikacínom, FUR- Nitrofurantóin, CIP- Ciprofloxacín, TET- Tetracyklín, COL- Kolistin, COT- Trimetropim+sulfonamid, TRI- Trimetropim

**Tabuľka 2** Porovnanie citlivosti na testované ATB a odlišnej formy aplikácie katétra

Testované antibiotikum	Forma katetrizácie pacientov	Citlivý	Rezistentný	p
		početnosť	početnosť	
Ampicilín	samokatetrizácia	3 (3)	9 (9)	0,9999
	permanentná katetrizácia	6 (6)	21 (21)	
Ampicilín+sulbaktam	samokatetrizácia	8 (6)	4 (6)	0,1759
	permanentná katetrizácia	11(13)	16 (14)	
Cefuroxim	samokatetrizácia	1 (0)	3 (4)	0,4529
	permanentná katetrizácia	2 (3)	17 (16)	
Cefotaxim	samokatetrizácia	8 (6)	3 (6)	0,1464
	permanentná katetrizácia	10 (13)	15 (13)	
Ceftazidim	samokatetrizácia	7 (6)	1 (2)	0,3623
	permanentná katetrizácia	11 (13)	6 (5)	
Fosfomycín	samokatetrizácia	9 (8)	1 (2)	0,3717
	permanentná katetrizácia	14 (16)	6 (5)	
Cefepim	samokatetrizácia	6 (5)	3 (4)	0,4291
	permanentná katetrizácia	8 (9)	9 (8)	
Gentamicín	samokatetrizácia	5 (6)	6 (6)	0,9999
	permanentná katetrizácia	13 (12)	12 (12)	
Tobramycín	samokatetrizácia	3 (3)	6 (6)	0,9999
	permanentná katetrizácia	8 (8)	15 (15)	
Amikacín	samokatetrizácia	8 (7)	1 (2)	0,6401
	permanentná katetrizácia	17(18)	6 (4)	
Ciprofloxacín	samokatetrizácia	3 (3)	9 (9)	0,9999
	permanentná katetrizácia	8 (8)	18 (18)	
Trimetropim+sulfonamid	samokatetrizácia	6 (5)	6 (9)	0,1464
	permanentná katetrizácia	6 (7)	19(16)	
Trimetropim	samokatetrizácia	1 (2)	8 (7)	0,6395
	permanentná katetrizácia	6 (4)	16 (17)	

**Legenda:** p-hodnota testovacieho kritéria podľa Fisherovho testu; (x)- uvedené očakávané počty; - početnosť neuvedená z dôvodu nevykazujúcej citlivosti/rezistencie bakteriálnych kmeňov na dané ATB, \* p neuvedená z dôvodu absencie početnosti

Na základe významnosti výsledkov p-hodnoty exaktného Fisherovho testu sme nepotvrdili štatistickú významnosť ( $p > 0,001$ ) medzi aplikáciou testovaných antimikrobiálnych látok počas terapie pacientov a odlišnou formou aplikácie katétra resp. medzi jednorázovou samokatetrizáciou a permanentne zavedeným močovým katétrom.

## DISKUSIA

V spojitosti so zdravotnou starostlivosťou sa u pacientov často vyskytujú komplikácie v podobe vzniku bakteriálnych infekcií, ktoré vo väčšine prípadov súvisia s invazívnou aplikáciou zdravotníckej pomôcky a kontamináciou ich povrchu patogénmi vo forme biofilmov [11].

V súčasnosti sledujeme výrazný nárast využívania uretrálnych zdravotníckych pomôcok, ktoré sa bezodkladne zavádzajú, ak pacient stratí kontrolu nad vylučovaním moču. Na tvorbu biofilmov výrazne vplýva dĺžka katetrizácie [12], pričom trvanie

katetrizácie sa pohybuje od krátkodobého používania (do cca 7 dní) v klinických zariadeniach, ako sú nemocnice, až po dlhodobé používanie (28 dní a dlhšie) u pacientov, o ktorých sa starajú v komunite alebo v opatrovateľských zariadeniach [13].

U dlhodobo kompenzovaných pacientov predpokladáme zvýšenú pravdepodobnosť tvorby biofilmov s následnou manifestáciou infekcie. Avšak, ak pacienti pri samokatetrizácii nedodržiavajú hygienické zásady, môže dôjsť k priamemu zavlečeniu uropatogénov do močového systému. Tvorba biofilmov v uretrálnych katéetroch vedie k pomerne závažným komplikáciám spojených so zvýšenými nákladmi a predĺženou dĺžkou terapie pacienta [12].

V našej práci sme sa zamerali na laboratórnu diagnostiku tvorby biofilmu u bakteriálneho kmeňa *Proteus mirabilis*, ktorého izoláciu predpokladáme vo zvýšenej miere u pacientov s permanentným močovým katétrom. *Proteus mirabilis* je špecifický svojou ureázovou aktivitou, ktorá mení fyziolo-



gický charakter moču na alkalický. Zmena pH moču vedie k vzniku optimálneho prostredia na vyzrážanie iónov a následného vzniku kryštálikov, ktoré v prípade tvorby biofilmu bakteriálne bunky kmeňa *Proteus mirabilis* včleňujú do matrice. Dochádza k vzniku neprirodzene veľkých biofilmov, ktoré upchávajú vnútorný lumen katétra [14].

Zatiaľ čo *Escherichia coli* je najčastejšie izolovaným bakteriálnym patogénom pri nekomplikovanej infekcii močových ciest, v prípade infekcií močových ciest spojených s katétrom prevláda širší rozsah bakteriálnych druhov vrátane *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Providencia sp.* a *Klebsiella pneumoniae* [15].

*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* a *Enterococcus faecalis* sú najčastejšie izolované patogény a na katéetroch sa môžu vytvárať buď jednotlivé druhy alebo polymikrobiálne biofilmy, hoci u pacientov s dlhodobými katétrami sú polymikrobiálne spoločenstvá pravdepodobnejšie [13].

Podľa Gunardi et al. [16] je permanentne zavedený katéter u pacientov významným rizikovým faktorom v tvorbe biofilmu. Permanentne katetrizovaní pacienti vykazovali zo 67 vzoriek v 84 % biofilm pozitívne výsledky. Ak však pacienti vo vyšetrovanom súbore využívali možnosť krátkodobej katetrizácie resp. samokatetrizácie, pri laboratórnej diagnostike sa tvorba biofilmu u čeľade *Enterobacteriaceae* v 57 % vzoriek nepotvrdila. Výsledky tejto štúdie takisto demonštrovali štatistickú významnosť medzi dĺžkou katetrizácie a faktorom vzniku biofilmovej matrice. Je však potrebné brať do úvahy možnosť rizika vzniku biofilmu u všetkých katetrizovaných pacientov bez ohľadu na formu aplikácie katétra.

Výsledky v našej práci potvrdili tvorbu biofilmu kmeňov *Proteus mirabilis* u 41,67 % vzoriek u samokatetrizovaných pacientov a 22,22 % u pacientov s permanentne zavedeným močovým katétrom. Významnosť korelácie vzniku bakteriálneho biofilmu a formou aplikácie katétra bola pri použití Fisherovho exaktného testu štatisticky nevýznamná ( $p > 0,05$ ), čo sa zhoduje s vyššie uvedenou štúdiou. Limitujúcim faktorom vo výsledkoch v našom prípade predpokladáme nízku početnosť resp. nerovnomerný počet v zastúpení pacientov v jednotlivých súboroch s rozdielnou formou katetrizácie. Domnievame sa, že vznik biofilmu je ovplyvnený determinantmi prostredia, ako aj vzájomnými

vzťahmi génmi virulencie bakteriálnych buniek a ich schopnosťou tvoriť biofilm.

Zvyšujúca sa početnosť multirezistentných a značne rezistentných bakteriálnych kmeňov *Proteus mirabilis* na antibiotickú liečbu je pomerne závažným problémom pre sektor zdravotníctva. Okrem narastajúcej antimikrobiálnej rezistencie je antibiotická liečba v prípade tvorby biofilmu spojenej s katetrizáciou u pacientov nedostatočná. Biofilmove štruktúry sú 10-1000násobne rezistentnejšie v porovnaní s planktonickými baktériálnymi štruktúrami. Pri liečbe uretrálnych infekcií spojených s tvorbou biofilmu je antibiotická monoterapia neúčinná a nie je možná úplná biofilmová eradikácia, čím sa upriamuje pozornosť na výskum alternatívnych a doplnkových resp. kombinovaných liečebných postupov. Okrem toho, výhodou biofilmoveho spoločenstva je rýchlejší a efektívnejší prenos génov medzi väčší počet uropatogénov uzavretých vo vytvorenej matici [17].

Najvyššia antibiotická citlivosť v našej práci bola pozorovaná u antibiotík Piperacilin+tazobaktam (100 %), Cefoperazon+sulbaktam (100 %), Ertapeném (100 %) a Meropeném (100 %). Medzi dostatočne účinné antibiotiká sme zaradili Fosfomicín (76,67 %), Ceftazidim (56,25 %) a Cefotaxim (53,85 %). Najvyššiu antibiotickú rezistenciu vykazovali Tetracyklín (85,71 %), Ampicilín (76,92 %) a Amikacín (71,43 %). V analytickej štúdii Mo et al., ktorá analyzovala citlivosť na antibiotiká pri infekcii močových ciest *Proteus mirabilis* u pacientov s močovými kameňmi stanovila najvyššiu citlivosť pre Amikacín (99,1 %), Meropeném (98,1 %), Cefoperazon+sulbaktam (95,9 %) a Piperacilin+tazobaktam (87,7 %). Výsledky tejto štúdie korelovali so získanými výsledkami v našej práci s výnimkou Amikacínu, pri ktorom sme pozorovali antibiotickú rezistenciu v 71,43 % [18].

V dlhodobej celoštátnej štúdii dohľadu nad antimikrobiálnou rezistenciou Wang et al. boli spozorované výrazné poklesy citlivosti Cefotaximu z 92,6 % na 81,7% a Ceftazidimu, zo 100 % na 95,2 %. Domnievame sa, že rozdielne výpovedné hodnoty citlivosti pre bakteriálny kmeň *Proteus mirabilis* sa môžu líšiť v závislosti izolácie kmeňa z rôznych zdrojov resp. rôznych regionálnych území, ako aj šírením rezistentných plazmidov medzi rôznymi druhmi z čeľade *Enterobacteriaceae*, ktoré následne vedú k rezistencii [19].

Antibiotické citlivosti kmeňa *Proteus mirabilis* zo vzoriek izolovaných močov sme štatisticky

porovnali so súbormi katetrizovaných pacientov. Výsledky na základe  $p$ -hodnoty podľa Fisherovho testu neboli významné ( $p > 0,001$ ). V štúdií Gunardi et al. zaoberajúcou sa tvorbou biofilmu a rizikovými faktormi analyzovali, že antimikrobiálne použitie nekoreluje s tvorbou biofilmu, čo sme potvrdili aj v našich testovaných súboroch [13].

Na základe získaných hodnôt v našej práci a dostupných vyššie uvedených výskumov predpokladáme, že využitie antibiotickej terapie spojenej so zavedeným katétrom hoci znižuje resp. oddiaľuje riziko vzniku bakteriúrie, avšak nezabraňuje tvorbe biofilmu, čo priamo súvisí s ich ťažšou eradikáciou alebo obavou vzniku antibiotickej rezistencie.

## ZÁVER

Močové katétre sú najbežnejšie používanými zdravotníckymi pomôckami v mnohých zdravotníckych zariadeniach, ale ich používanie predisponuje k infekcii a poskytuje ideálne podmienky pre tvorbu bakteriálneho biofilmu. Pacienti liečení dlhodobou uretrálnou katetrizáciou sú obzvlášť náchylní na infekcie súvisiace s biofilmom, pričom tvorba kryštalického biofilmu ureázu produkujúcimi druhmi často vedie k zablokovaniu katétra a iným závažným klinickým komplikáciám.

Preto, aby sa zabránilo týmto infekciám, budú potrebné technologické inovácie v materiáloch použitých na výrobu katérov, ktoré obmedzia tvorbu biofilmu. Bohužiaľ, mnohým zdravotníckym pracovníkom nie sú jasné presné indikácie na katetrizáciu močového mechúra a presné kritériá infekcií močových ciest spojených katetrizáciou, čo môže viesť k zbytočnej katetrizácii, nadmernému užívaniu antibiotík pri asymptomatickej bakteriúrii a šíreniu rezistentných organizmov. V dôsledku toho riešime infekcie močových ciest spojených katetrizáciou vo všeobecnosti, vrátane definícií, patofyziológie, príčinných súvislostí, indikácií na katetrizáciu a rôznych účinných stratégií boja proti spomínaným infekciám.

### Pod'akovanie

Tento príspevok vyšiel s podporou projektu KEGA č. 004TnUAD-4/2022 „Implementácia multimediálnych prístupov do vzdelávania zdravotníckych pracovníkov v kontexte zvládania mimoriadnych epidemiologických situácií“.

## ZOZNAM BIOLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- [1] WASFI R., HAMED S.M., AMER M.A. et al. Proteus mirabilis Biofilm: Development and Therapeutic Strategies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 414.
- [2] YUAN F., HUANG Z., YANG T. et al. Pathogenesis of Proteus mirabilis in Catheter-Associated Urinary Tract Infections. *Urol Int.* 2021; 105 (5-6): 354-361.
- [3] MATHUR S., SABBUBA N.A., SULLER M.T. et al. Genotyping of urinary and fecal Proteus mirabilis isolates from individuals with long-term urinary catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24 (9): 643-644.
- [4] GARCIA M.M., GULATI S., LIEPMANN D. Traditional Foley drainage systems - do they drain the bladder? *J Urol.* 2007; 177 (1): 203-207.
- [5] VENKATARAMAN R., YADAV U. Catheter-associated urinary tract infection: an overview. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022; 34 (1): 5-10.
- [6] PRNOVÁ J., SOKOLOVÁ J., ŠKVARKOVÁ Z. et al. Využitie indikátorov kvality v manažmente programu prevencie nozokomiálnych nákaz. *Zdravotnícke listy.* 2021; 9 (4): 14-19.
- [7] BRONIŠOVÁ Z., ŠTEFKOVIČOVÁ M., KAŠLÍKOVÁ K. et al. Bodové prevalenčné sledovanie nozokomiálnych nákaz v Trenčianskom kraji v roku 2017. *Zdravotnícke listy.* 2022; 10 (3): 93-100.
- [8] KAŠLÍKOVÁ K., MELUŠ V., KRAJČOVIČOVÁ Z., GRABCZAK P. Sledovanie tvorby biofilmu u bakteriálnych kmeňov izolovaných z prostredia nemocníc. *Zdravotnícke listy.* 2022; 10 (2): 93-99.
- [9] HOŠTACKÁ A., ČIŽNÁR I., ŠTEFKOVIČOVÁ M. Temperature and pH Affect the Production of Bacterial Biofilm. *Folia Microbiol.* 2010; 55 (1): 75-78.
- [10] KAŠLÍKOVÁ K., KRAJČOVIČOVÁ Z., MELUŠ V. Dôkaz tvorby biofilmu u klinicky významných patogénov. *Zdravotnícke listy.* 2022. 10 (4): 32-37.
- [11] DOHNT K., SAUER M., MÜLLER M., et al. An in vitro urinary tract catheter system to investigate biofilm development in catheter-associated urinary tract infections. *Journal of Microbiological Methods.* 2011; 87 (3): 302-308.

- [12] KRANZ J., SCHMIDT S., WAGENLEHNER F. et al. Catheter- Associated Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117 (6), 83-88.
- [13] PELLING H., NZAKIZWANAYO J., MILO S., et al. Bacterial biofilm formation on indwelling urethral catheters. *Lett Appl Microbiol.* 2019; 68: 277-293.
- [14] MIRZAEI A., WAGEMANS J., NASR ESFAHANI B., et al. A Phage Cocktail To Control Surface Colonization by *Proteus mirabilis* in Catheter- Associated Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* 2022; 10 (5): e0209222.
- [15] STICKLER D.J., MORGAN S.D. Observations on the development of the crystalline bacterial biofilms that encrust and block Foley catheters. *J Hosp Infect.* 2008; 69: 350-360.
- [16] GUNARDI W.D., KARUNIAWATI A., UMBAS R. et al. Biofilm-Producing Bacteria and Risk Factors (Gender and Duration of Catheterization) Characterized as Catheter-Associated Biofilm Formation. *Int J Microbiol.* 2021; 2021: 8869275.
- [17] BOWLER P.G. Antibiotic resistance and biofilm tolerance: a combined threat in the treatment of chronic infections. *J Wound Care.* 2018; 27 (5): 273-277.
- [18] MO L., WANG J., QIAN J. et al. Antibiotic Sensitivity of *Proteus mirabilis* Urinary Tract Infection in Patients with Urinary Calculi. *Int J Clin Pract.* 2022; 2022: 7273627.
- [19] WANG J.T., CHEN P.C., CHANG S.C. et al. Antimicrobial susceptibilities of *Proteus mirabilis*: a longitudinal nationwide study from the Taiwan surveillance of antimicrobial resistance (TSAR) program. *BMC Infect Dis.* 2014; 2014: 486.