

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-26-31

Цитирование: Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В. Инфекции, связанные с образованием биопленок. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:26–31.

ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ БИОПЛЕНОК

И.Н. Петухова, Н.В. Дмитриева, З.В. Григорьевская, Н.С. Багирова, И.В. Терещенко

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Для корреспонденции: irinapet@list.ru

Резюме: В настоящее время накапливается все больше данных о механизмах возникновения и развития биопленочных инфекций. Для них характерны трудности в диагностике (возможность выявления только планктонных микроорганизмов, в отсутствие которых не удастся определить этиологию инфекции) и лечении (плохое проникновение большинства антибиотиков в биопленки и отсутствие эффекта антибиотиков из-за высокой антибиотикорезистентности микроорганизмов в биопленках). Сложности эрадикации микроорганизмов при наличии биопленок, малое количество антибактериальных препаратов, способных проникать в биопленки, способствуют персистенции инфекции и формированию хронических процессов. Развитие биопленочных инфекций получило широкое распространение в связи с увеличением количества инвазивных манипуляций с установкой различных инородных устройств (девайсов), которые широко используются у онкологических больных. Поэтому знание особенностей течения биопленочных инфекций и возможностей воздействия на биопленки вооружает современного врача-онколога в борьбе с инфекционными осложнениями, возникающими в процессе противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: биопленки, девайс-ассоциированные инфекции

Открытие и изучение биопленок является одним из наиболее важных достижений микробиологии за последние 30 лет. О растущем интересе к этой проблеме свидетельствует резкое увеличение числа публикаций на эту тему от единичных работ в 1980-х гг. до нескольких тысяч к середине 2000-х гг. [1].

Биопленка (англ. — Biofilm) представляет собой конгломерат колоний микроорганизмов, погруженных во внеклеточный матрикс и прикрепившихся к поверхности устройства или субстрата. Биопленки — это физические структуры, образуемые микробными сообществами, на поверхности раздела жидкой и твердой фазы.

По данным Американского центра контроля и профилактики заболеваний (CDC) с образованием биопленок протекают до 65% всех бактериальных инфекций [1].

Биопленочные инфекции чрезвычайно разнообразны, однако, их можно подразделить на 2 большие группы:

- 1) хронические инфекции (хронический синусит, хронический средний отит, хронические раны, легочные инфекции у больных муковисцидозом, вентилятор-ассоциированные пневмонии и др.)
- 2) инфекции, связанные с имплантируемым медицинским оборудованием (инфекция шунта ЦНС, кератит, обусловленный контактными линзами, катетер-ассоциированные инфекции, эндокардиты, связанные с искусственными клапанами, стент-ассоциированные инфекции, перипротезные инфекции, инфекции в области имплантов и др.).

Последние называют также девайс-ассоциированными инфекциями (от англ. Device — устройство).

К наиболее известным микроорганизмам, образующим биопленки, относятся: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, хотя есть работы, демонстрирующие образование биопленок и другими микроорганизмами (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, другими энтеробактериями, ацинетобактериями и др.) [1, 2]

Причем, биопленки могут быть образованы бактериями одного или нескольких видов.

Сами бактерии составляют лишь 5–35% массы биопленки. Они представлены так называемыми сессильными (англ. Sessilis — сидящий, оседлый), т.е. неподвижными клетками.

Микроорганизмы, вышедшие за пределы биопленки, называются планктонными или свободно плавающими. Последние притягиваются к влажным или загрязненным поверхностям и прилипают к ним под воздействием межмолекулярных сил (силы Ван-дер-Ваальса). Если микроорганизмы сразу не отделить от поверхности, то они «навсегда» прикрепятся к поверхности посредством ворсинок (пилей), т.е. наступит этап адгезии. При этом, бактериальный инокулум, равный 1000 КОЕ/мл, запускает инфекционный процесс.

Началом развития биопленок является прикрепление бактерий к поверхности инородного материала. Затем происходит созревание биопленки, во время которого микроорганизмы теряют подвижность, прикрепление становится необратимым, слой биопленки утолщается, образуются кластеры микроколоний [2].

По мере роста биопленки структура удерживается вместе и защищается выделенным внеклеточным полимерным веществом из липополисахаридов, гликопротеидов, протеогликанов, нуклеиновых кислот (для *Pseudomonas aeruginosa* — альгинатом). Подобно кровеносной системе биопленку пронизывают поры и каналы.

Через 9 дней от начала образования биопленки структура биопленочных кластеров изменяется и начинается процесс дисперсии (распада), во время которого бактерии способны активно покидать биопленку и возвращаться к планктонному образу жизни.

По мере того как биопленки превращаются в макроскопические трехмерные структуры, возможен отрыв участков биопленки, высвобождение миллионов микроорганизмов, которые могут перемещаться в организме с током крови, мочи, кишечного содержимого, имитируя метастазирование [2].

Образование биопленок — один из факторов патогенности микроорганизмов. Заключенные в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, микроорганизмы имеют измененный фенотип, проявляющийся другими параметрами роста и экспрессии специфических генов.

Существование бактерий внутри биопленок обеспечивает им много преимуществ по сравнению с отдельными клетками. Бактерии в биопленках обладают повышенной выживаемостью в присутствии агрессивных веществ, факторов иммунной защиты макроорганизма и антибактериальных препаратов.

Бактерии в биопленках остаются живыми даже в присутствии антибиотиков, добавленных в количестве 500–1000 раз больше, чем их минимальная подавляющая концентрация (МПК) [3, 4]. Исследования показывают, что некоторые микробы, такие как кишечная палочка, становятся практически невосприимчивыми к антибиотикам из-за низкого уровня метаболической активности.

Применение антибиотиков, плохо проникающих в биопленку, очень быстро приводит к формированию и отбору устойчивых микроорганизмов. Неполная эрадикация микроорганизмов при биопленочных инфекциях в свою очередь способствует их персистенции и формированию хронических процессов [2, 5].

Введение антибиотика вызывает гибель части клеток, при этом другая часть клеток образует субпопуляцию клеток-персистеров. Персистеры находятся в состоянии метаболического покоя, сохраняют жизнеспособность под

действием антибиотиков и способствуют восстановлению популяции микроорганизмов [6].

Микроорганизмы в биопленке формируют единую генетическую систему в виде плазмид — мобильных кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, определяющих их трофические, энергетические и другие связи между собой и окружающей средой. Последнее называют «quorum sensing» или социальным поведением микроорганизмов. Оно позволяет бактериям действовать коллективно, подобно клеткам в многоклеточном организме. Считается доказанным, что социальное поведение микробов биопленки повышает вирулентность и патогенность всех возбудителей [2, 4, 5]. «Чувство кворума» как механизм межклеточной коммуникации было открыто 25 лет назад.

Именно благодаря биопленкам возникают трудности в микробиологической диагностике инфекции (возможность выявления только планктонных микроорганизмов, в отсутствие которых не удастся определить этиологию инфекции), а также трудности в лечении (плохое проникновение большинства антибиотиков в биопленки и отсутствие эффекта антибиотиков из-за высокой антибиотикорезистентности микроорганизмов в биопленках).

Высокая устойчивость к антибиотикам проявляется значениями минимальных подавляющих концентраций, которые в десятки и сотни раз превосходят аналогичные значения для планктонных форм микроорганизмов (табл. 1). Для того, чтобы это преодолеть, необходимо использовать дозы антибиотиков, во много раз превышающие официально разрешенные дозы, что невозможно из-за развития побочных эффектов.

По некоторым данным до 80% микроорганизмов при биопленочной инфекции бывают мультирезистентными [8].

Наличие биопленок приводит к тому, что традиционные методы микробиологической диагностики выявляют не все микроорганизмы, участвующие в инфекционном процессе. Идентифицировать микроорганизмы в составе биопленок позволяют такие современные молекулярные методы, как электрофорез в геле и ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) с флуоресцентной гибридизацией *in situ*, эпифлуоресцентная микроскопия, сканирующая электронная микроскопия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (CLSM), ПЦР с обратной транскриптазой и другие исследования [9].

Наиболее широко изучены биопленки у пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов, с катетер-

Таблица 1. Сравнительная устойчивость планктонных и биопленочных бактерий [4]

Микроорганизмы	Антибиотик	МПК в жидкой среде, мкг/мл	МПК в биопленке мкг/мл
<i>Staphylococcus spp.</i>	Ванкомицин	2	20
<i>E.coli</i>	Ампициллин	2	512
<i>Streptococcus sanguis</i>	Доксициклин	0,063	3,15
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Цефтазидим	8	800

МПК — минимальная подавляющая концентрация антибиотика

Обзоры и аналитика

ассоциированными мочевыми инфекциями. Также множество исследований были посвящены изучению образования биопленок на различных металлических устройствах, которые широко используются в медицинской практике (протезы, импланты и др.).

В процессе исследований определились классы антибактериальных препаратов, активных в отношении биопленок. Это — фторхинолоны (левофлоксацин и др.), макролиды (кларитромицин), липопептиды (даптомицин), глицилциклины (тигацил), рифамицины (рифампицин), липогликопептиды (телаванцин, далбаванцин), цефалоспорины 5 поколения (цефтаролин).

Ниже представлен ряд исследований воздействия антибиотиков на биопленки.

Одним из ранних исследований было изучение ингибирующего воздействия кларитромицина на гликокаликс, продуцируемый MRSA [10]. Оценивалось воздействие ванкомицина и кларитромицина на биопленку MRSA на экспериментальной модели осложненной инфекции мочевых путей у крыс.

Было отмечено, что монотерапия кларитромицином разрушала биопленку, но не приводила к эрадикации возбудителя (препарат не активен в отношении MRSA). Монотерапия ванкомицином приводила к эрадикации только планктонных форм MRSA с последующей репродукцией при его отмене. Комбинированная терапия ванкомицином и кларитромицином позволяла достичь полной эрадикации как планктонных форм, так и микроорганизмов в составе биопленки.

В другом исследовании изучалось воздействие антибиотиков на стафилококковые биопленки на титановых поверхностях медицинского оборудования [11]. Fujimura S. et al. оценивали эффективность кларитромицина *in vitro* в сочетании с цефазолином или ванкомицином против биопленок *Staphylococcus aureus*, сформированных на устройствах из титана.

Несмотря на то, что биопленки *S. aureus* не были уничтожены монотерапией кларитромицином, цефазолином или ванкомицином, при комбинации кларитромицина и ванкомицина или кларитромицина и цефазолина отмечалось разрушение биопленок, а эрадикация *S. aureus* четко наблюдалась через 72 часа.

Интересным представляется воздействие кларитромицина на биопленки *Pseudomonas aeruginosa* — микроорганизма, на который кларитромицин не действует. Так, в исследовании Yasuda et al. изучалось влияние кларитромицина на биопленки синегнойной палочки, образованные на поверхности мембранного фильтра, который инкубировали вместе с *P. aeruginosa* в течение 10 дней. Образовавшиеся на мембранных фильтрах биопленки обрабатывали относительно низкой концентрацией кларитромицина в течение 5 дней, что приводило к эрадикации биопленок [12].

Обработка биопленок кларитромицином уменьшала количество альгината и гексозы. Уничтожение мембранных структур биопленок и уменьшение количества полисахаридов

приводило к увеличению скорости проникновения антибиотиков через бактериальные биопленки.

При этом если одновременно с кларитромицином вводился активный в отношении *P. aeruginosa* антибиотик (в исследовании Yasuda et al. — офлоксацин), его эффективность при одновременном применении с кларитромицином повышалась [12].

Приведенные выше исследования продемонстрировали, что кларитромицин разрушает матрикс биопленок, независимо от его активности в отношении микроорганизмов, их образующих, поэтому может применяться не только в монотерапии (в случае доказанной или предполагаемой чувствительности), но и в комбинации со специфическими (например, антисинегнойными или антистафилококковыми) препаратами для повышения эффективности антибактериальной терапии.

Более современные исследования кларитромицина у больных реанимационного профиля показали улучшение результатов лечения при добавлении его к этиотропной терапии. Так, у 200 больных с нозокомиальным сепсисом на фоне вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) рандомизированным образом сравнивали кларитромицин и плацебо при их добавлении к терапии, которая применялась врачом-интенсивистом для лечения сепсиса и септического шока. При этом основными возбудителями инфекции в группе больных, получавших кларитромицин, были *A. baumannii* (54,5%), *P. aeruginosa* (25,8%) и *K. pneumoniae* — 7,6%, в отношении которых кларитромицин не активен. Кларитромицин вводили в дозе 1 г в виде инфузии в течение 3 дней подряд, что позволяло создать концентрации, равные 5–10 мкг/мл, в сыворотке крови. Медиана времени до разрешения ВАП составляла 10,0 дней в группе, получавшей кларитромицин, в сравнении с 15,5 днями в группе плацебо ($p=0,011$), медиана времени до де-интубации — 16,0 дней против 22,5 дней ($p=0,047$). При этом риск смертности от любых причин в группе плацебо составлял 19,00, а в группе кларитромицина — 3,78 ($p=0,043$). Авторы предположили, что основной механизм действия был обусловлен действием кларитромицина на иммунную систему человека и влиянием на «чувство кворума» бактерий [13].

К сожалению, до сих пор не существует четких рекомендаций по дозам и режимам кларитромицина при его использовании с целью эрадикации биопленок. Кроме того, другому макролиду (жозамицину) не удалось в сравнительном исследовании продемонстрировать подобный эффект.

Большое количество работ посвящено лечению биопленочных инфекций в урологии.

К числу заболеваний, связанных с присутствием биопленок, относятся и инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь) [14, 15]. *In vitro* продукция биопленок отмечается у 63% штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* и 75% штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Среди пациентов с катетерами продукция биопленок микроорганизмами составляла 70,3% [8].

Широкое распространение и увеличение доли высокотехнологических оперативных вмешательств в урологии, установка катетеров, стентов, дренажей и протезов также приводят к развитию биопленочной инфекции, зачастую нивелируя результаты операций.

Биопленки на поверхности уроэпителия легче поддаются эрадикации антимикробными препаратами по сравнению с биопленками, образующимися на чужеродных объектах, находящихся в мочевыводящих путях (катетеры).

Периодическое высвобождение планктонных форм бактерий из пленок в поток мочи служит источником поддержания хронического инфекционного и воспалительного процесса в почках. Бактерии в биопленках не только поддерживают хроническую инфекцию за счет повышенной устойчивости к терапии, но и способствуют камнеобразованию.

Микробная биопленка может становиться ядром камня в мочевыделительной системе. Считается, что до 30% камней являются инфекционными. За счет изменения защитного слоя уроэпителия и формирования на нем микробных биопленок в 5–6 раз увеличивается адгезия струвитных кристаллов [16, 17].

Штаммы *E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *S.aureus*, выделенные от больных хроническим пиелонефритом, по способности формирования биопленок значительно превосходят штаммы, выделенные от больных с острым пиелонефритом. При острых пиелонефритах максимальной пленкообразующей способностью обладают изоляты *P.aeruginosa*. Их пленкообразующая способность в 2–3 раза превосходила способность к формированию биопленок у штаммов энтеробактерий и стафилококков. Та же тенденция выявлена и среди возбудителей хронических пиелонефритов — максимальной способностью к пленкообразованию обладали штаммы *P.aeruginosa*. В целом, среди изолятов микроорганизмов, выделенных от больных хроническими пиелонефритами, обнаружено значительное преобладание пленкообразующей активности по сравнению с микроорганизмами, выделенными при острых пиелонефритах. Различия были статистически значимы для штаммов *E.coli* ($p<0,0001$), *P.aeruginosa* ($p<0,0001$), *K.pneumoniae* ($p<0,0222$) и *S.aureus* ($p<0,0279$) [17].

Также было отмечено, что энтеробактерии, являвшиеся возбудителями пиелонефрита у больных с сопутствующей мочекаменной болезнью, в целом отличались достоверно большей способностью к пленкообразованию, по сравнению с возбудителями инфекций, протекающих без уролитиаза ($p=0,0011$). Отсутствие статистически значимых различий для штаммов *P.aeruginosa* и *S.aureus* авторы связали с небольшим объемом выборки [17].

Тец В.В. с соавторами (2008) изучали выживаемость бактерий в биопленках (под действием левофлоксацина, офлоксацина, норфлоксацина). Авторы оценивали действие антибиотиков на формирующиеся и сформированные (24-часовые) биопленки по количеству биомассы и количеству колоние-образующих единиц (КОЕ) микроорганизмов [18].

Антибиотики, добавленные в использованных концентрациях, не полностью блокировали образование биопленок, но у всех тестированных штаммов вызывали значительное снижение биомассы сообщества и числа КОЕ. Биомасса биопленок при добавлении испытанных препаратов снижалась на 30–70% по отношению к контролю. Левофлоксацин более других фторхинолонов снижал биомассу клебсиелл, кишечной палочки и псевдомонад [18].

Проведенные Тец В.В. и соавторами (2008) исследования показали, что использованные фторхинолоны действуют как на формирование, так и уже на существующие биопленки возбудителей уроинфекций. Способность левофлоксацина проникать через липидо-белковую поверхностную оболочку биопленок и действовать на находящиеся внутри бактерии практически важна, поскольку к моменту начала лечения биопленки бактерий в организме человека уже сформированы. Кроме того, выявленная способность левофлоксацина активно подавлять микроорганизмы в составе биопленок свидетельствует о снижении риска рецидивов при его использовании [18].

Относительно новым препаратом для лечения грамположительных инфекций, включая MRSA, является даптомицин. Это единственный на сегодняшний день препарат из группы липопептидов. В процессе его изучения была показана активность в отношении биопленок, что вкупе с его активностью в отношении стафилококков, способствовало рекомендациям использовать данный препарат при эндопротезировании в ортопедии, а также при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока [19]. В последнем случае, даптомицин является одним из двух бактерицидно действующих препаратов, активных в отношении стафилококков, включая их метициллин-резистентные варианты. Вторым препаратом — ванкомицином — практически не оказывает действия на биопленки. Рекомендаций по лечению инфекций кровотока путем добавления тех или иных антибиопленочных препаратов к ванкомицину не существует.

При исследовании *in vitro* активности даптомицина в сравнении с ванкомицином и линезолидом было показано, что даптомицин обладает активностью в отношении как растущих бактерий, так и микроорганизмов в стационарной фазе, при этом его активность в отношении биопленок MRSA была выше таковой ванкомицина и линезолида [20].

В исследовании Smith K. et al. изучалась выживаемость MRSA в биопленке при применении различных антибиотиков (12 изолятов) и было показано, что степень выживания MRSA в биопленках была минимальной (4%) при применении даптомицина, 19% — при применении ванкомицина, 43% при применении тигециклина, 45% при применении линезолида, и 62% при применении клиндамицина [21].

Несмотря на то, что в данном исследовании имели место благоприятные для ванкомицина результаты, общее мнение сводится к тому, что этот высокоэффективный в отношении MRSA препарат плохо работает в отношении бактерий, находящихся в биопленках, а активен в отношении планктонных форм микроорганизмов.

Обзоры и аналитика

В то же время его липидные деривативы — липоглико-протеиды — в частности, телаванцин, способны оказывать действие в отношении штаммов, продуцирующих биопленки. Так, в исследовании были продемонстрированы высокие МПК90 ванкомицина в отношении пленкообразующих штаммов *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.faecalis* (16, 4 и 16 мкг/мл соответственно) и низкие (0,06–0,25 мкг/мл для планктонных форм бактерий. МПК телаванцина не превышали 0,25 мкг/мл для планктонных форм и 0,25–1,0 мкг/мл для sessильных форм бактерий, что с уверенностью позволяет говорить об эффективности телаванцина для лечения биопленочных инфекций, вызванных *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.faecalis*. Это особенно важно, так как телаванцин используется для лечения нозокомиальных пневмоний (включая ВАП) и инфекций кожи и мягких тканей (включая раневые инфекции) и изучаются показания к его применению при инфекциях кровотока [22].

На примере *in vitro* модели биопленок изучалась эффективность тигециклина в отношении биопленок в сравнении с ванкомицином и даптомицином было показано, что ванкомицин оказывает бактерицидный эффект в отношении *Staphylococcus spp.* (включая MRSA), но только в отношении планктонных форм микроорганизмов. Даптомицин — проникает в биопленки, оказывает бактерицидный эффект, но не разрушает биопленку. Тигециклин — ингибирует образование и уничтожает биопленки и оказывает бактерицидный эффект на микроорганизмы в биопленке [23].

Тигециклин — препарат из группы глицилциклинов — обладает бактериостатическим механизмом действия. Он имеет широкий спектр антимикробной активности как в отношении грамположительных, так и в отношении грамотрицательных микроорганизмов, включая их резистентные штаммы. FDA (США) предостерегло от использования тигециклина для лечения стафилококковых инфекций, в виду наличия широкого спектра препаратов с антиграмположительной активностью и трудностями лечения резистентных грамотрицательных инфекций, при которых может быть эффективен тигециклин.

В исследовании, выполненном Meeker D.G. et al., оценивались антибиотики, активные против MRSA, по их активности в сформировавшихся биопленках *in vitro* и *in vivo*. *In vitro* даптомицин и цефтаролин были сопоставимы по ингибирующей активности в отношении MRSA биопленок и превосходили по активности ванкомицин, телаванцин, оритаванцин, далбаванцин и тигециклин. *In vivo* у мышей только цефтаролин превосходил в ингибирующей активности ванкомицин [24].

Barber K.E. et al. (2014) исследовали синергизм двух-компонентных комбинаций, включавших цефтаролин с даптомицином, ванкомицином или рифампицином. Комбинация цефтаролина и даптомицина по эффективности превосходила комбинации цефтаролина и ванкомицина, а также цефтаролина и рифампицина. Цефтаролин был активен в отношении даптомицин-нечувствительных

S.aureus и штаммов с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA). Цефтаролин уменьшает притяжение образующих биопленку бактерий к материалу протеза за счет изменения заряда клеточной мембраны [25].

Не только отдельные антибиотики могут воздействовать на биопленки. В ряде исследований изучалась действие на биопленки бактериофагов.

Бактериофаг (от лат. phages — пожирающий) представляют собой особую группу вирусов, которые избирательно вызывают лизис бактерий. Бактериофаги включают 13 семейств, подразделенных на более чем на 140 родов, содержащих более 5300 видов. Не вызывают заболеваний человека и животных. В хирургии бактериофаги стали применять с 1921 года.

Антибактериальный эффект бактериофагов обусловлен внедрением генома в бактериальную клетку с последующим размножением и лизисом инфицированной клетки

Бактериофаги обладают полисахарид-деполимеразой, которая может разрушать биопленки путем деградации экзополисахарида даже в том случае, если мутация фага блокирует инфицирование и лизис хозяина, что было показано при исследовании фаговой активности в биопленках *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Enterobacter agglomerans* и *Staphylococcus aureus* [26–28].

Carson L. et al. (2010) использовали литические фаги для предотвращения образования биопленок *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli* при катетер-ассоциированных инфекциях мочевого тракта. После импрегнации катетера гидрогелем с литическим бактериофагом отмечалась постепенная редукция популяция биопленки на катетерах Фолея. На обработанных бактериофагами катетерах редукция образования биопленок составила 90% в сравнении с необработанными катетерами [29].

Таким образом, в настоящее время накапливается все больше данных о механизмах возникновения и развития биопленочных инфекций, которые получили широкое распространение в связи с увеличением количества инвазивных манипуляций с установкой различных инородных устройств (девайсов), в том числе и у онкологических больных. Поэтому знание особенностей течения биопленочных инфекций и возможностей воздействия на биопленки вооружает современного врача-онколога в борьбе с инфекционными осложнениями, возникающими в процессе противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morris D.P., Hagr A. Biofilm: Why the Sudden Interest? // *The Journal of Otolaryngology*, 2005, 34 (Suppl. 2): 56–59
2. Rajpaul K. Biofilm in wound care. *Br J Community Nursing*, 2015; doi: 10.12968/bjcn.2015.20. Sup. 3. S6
3. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*, 2003; 2: 114–22
4. Чернявский В.И. Бактериальные биопленки и инфекции. *Annals of Mechnikov Institute*, 2013, N1: 86–90

5. Stewart P.S., Costerton J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*, 2001, 358: 135–38
6. Тутельян А.В., Гапонов А.М., Писарев В.М., Эль-Регистан Г.И. Дормантное состояние микроорганизмов и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Терапевтический архив*. 2015, 11: 103–108
7. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка — «город микробов» или аналог многоклеточного организма? *Микробиология*, 2007, 76 (2): 149–163
8. Subramanian P., Shanmugam N., Sivaraman U., Shailesh K., Selvaraj S. Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterized patients in Pondicherry, India. *Australasian Med J [AMJ]*, 2012, 5 (7): 344–48
9. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы. *КМАХ*, 2012: 14 (1): 17–22
10. Masato Sano, Takaoki Hirose, Masahiro Nishimura et al. Inhibitory action of clarithromycin on glyocalyx produced by MRSA. et al. *J Infect Chemother* 1999; 5 (1): 10–15
11. Fujimura S, Sato T, Mikami T, Kikuchi T, Gomi K, Watanabe A. Combined efficacy of clarithromycin plus cefazolin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* biofilms formed on titanium medical devices. *Intern J Antimicrob Agents*, 2008, 32 (6): 481–4
12. Yasuda H., Ajiki Y, Koga T., Kawada H., Yokota T. Interaction between biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa* and clarithromycin. *Antimicrob Agents and Chemother*, 1993, 37 (9): 1749–55
13. Giamarellos-Bourboulis E.J. Immunomodulatory therapies for sepsis: unexpected effects with macrolides. « *Int J Antimicrob Agents*, 2008; 32S; 39–43
14. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int* 2000; 86 (8): 935–41
15. Tenke P., Koves B, Nagy K, Hultgren SJ, Mendling W., Wullt B et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol*, 2012; 30: 51–57
16. Толордава Э.Р. Роль бактериальных биопленок в этиопатогенезе мочекаменной болезни. Дисс...канд биол наук. Москва, 2014, 120 с.
17. Лагун Л.В., Тапальский Д.В., Жаворонок С.В. Бактериальные биопленки *Pseudomonas aeruginosa* при пиелонефритах. В материалах 6-го съезда инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии» Витебск (Беларусь), 29–30 мая 2014 г. с. 103–104
18. Тец В.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В., Тец Г.В. Биопленки возбудителей уроинфекций и использование фторхинолонов. *Consilium medicum*, 2008, 04: 110–114
19. Петухова И.Н., Соколовский А.В., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Варлан Г.В., Агинова В.В., Дмитриева Н.В. Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, импланты). Злокачественные опухоли, 2017, 7 (3s1): 57–60
20. Rybak M. J. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infection* 2006, V12, Suppl 1, pp. 24–32
21. Smith K., Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:374–8
22. Laplante K.L., Mermel L.A. In vitro Activities of Telavancin and Vancomycin against Biofilm-Producing *S. aureus*, *S. epidermidis* and *Enterococcus faecalis* Strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; 53 (7): 3166–69
23. Ozturk B. et al.: Effects of vancomycin, daptomycin, and tigecycline on coagulase-negative staphylococcus biofilm and bacterial viability within biofilm: an in vitro biofilm model. *Can J Microbiol*, 2016: 62: 735–743
24. Meeker D.G., Beenken K.E., Mills W.B., Loughran A.J., Spencer H.J., Lynn W.B., Smeltzer M.S. Evaluation of antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* based on activity in an established biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016; 60 (10): 5688–94
25. Barber K.E., Werth B.J., McRoberts J.P., Rybak M.J. A novel approach utilizing biofilm time-kill curves to assess the bactericidal activity of ceftaroline combinations against biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2014, 58 (5): 2989–92
26. Doolittle MM, Cooney JJ, Caldwell DE. Lytic infection of *Escherichia coli* biofilms by bacteriophage T4. *Can J Microbiol*. 1995;41:12–18.
27. Hughes K., Sutherland I.W., Jones M.V. Biofilm susceptibility to bacteriophage attack: The role of phage-borne polysaccharide depolymerase. 1998; *Microbiology*, 144 (Pt 11): 3039–47
28. Польша О.А., Дабигева А.Н., Ворошилова Н.Н. Влияние композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* на формирование и разрушение бактериальных биопленок. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2018; 17 (4): 20–25
29. Carson L., Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59 (3):447–55.