

Биопленки и хронический риносинусит

В.В. Шиленкова, ORCID: 0000-0001-8553-0489, e-mail: vikt@rambler.ru

Ярославский государственный медицинский университет; Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Введение. Биопленка представляет собой сообщество бактерий, встроенных в матрицу, состоящую из полисахаридов, нуклеиновых кислот и белков. Биопленки устойчивы к антибиотикам, антисептикам, факторам иммунной защиты организма человека. В настоящее время роль бактериальных биопленок в патогенезе хронических инфекций известна. Имеются многочисленные работы, подтверждающие обнаружение биопленок при заболеваниях верхних дыхательных путей и уха: при аденоидите, рецидивирующих и хронических отитах, ларингитах.

Биопленки и хронический риносинусит (ХРС). Биопленки могут играть значительную роль в пролонгировании воспаления в околоносовых пазухах. Биопленки обнаруживаются у 76,7% пациентов с ХРС. Данный факт может служить одним из объяснений рефрактерности медикаментозной терапии и рецидивов воспаления после хирургического лечения.

Методы борьбы с биопленками. Есть ли выход? Важным в стратегии устранения биопленки является разрушение ее структуры до планктонных форм, что позволит обеспечить контроль за течением ХРС. Применение только антибиотиков считается недостаточным. Ирригационная терапия может обеспечить нарушение целостности биопленки за счет механического разрушения ее матрикса и оказать значительное влияние на исход заболевания. Таким эффектом обладает препарат для ирригации, который содержит изотонический раствор морской воды с добавлением диоксида углерода (CO₂-0,4%). В экспериментальном исследовании показано, что при обработке биопленки *Staphylococcus aureus* 98% бактерий были нежизнеспособными.

Заключение. Воздействие на биопленки должно быть комплексным, включать медикаментозные, физические средства, ирригацию полости носа.

Ключевые слова: хронический риносинусит, биопленки, фармакотерапия, назальная ирригация, назальный спрей

Для цитирования: Шиленкова В.В. Биопленки и хронический риносинусит. *Медицинский совет*. 2020;(6):59–65. doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-59-65.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Biofilms and chronic rhinosinusitis

Viktoria V. Shilenkova, ORCID: 0000-0001-8553-0489, e-mail: vikt@rambler.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: vikt@rambler.ru

Abstract

Introduction. A biofilm is a community of bacteria embedded in a matrix consisting of polysaccharides, nucleic acids, and proteins. Biofilms are resistant to antibiotics, antiseptics, and immune defense factors of the human body. Currently, the role of bacterial biofilms in the pathogenesis of chronic infections is known. There are a lot of articles confirming the detection of biofilms in diseases of the upper respiratory tract and ear: adenoiditis, recurrent and chronic otitis, laryngitis.

Biofilms and Chronic Rhinosinusitis (CRS). Biofilms can play a significant role in prolonging inflammation in the paranasal sinuses. Biofilms are found in 76.7% of patients with CRS. This fact can serve as one of the explanations for the refractoriness of drug therapy and recurrent inflammations after surgical treatment.

Methods for Controlling Biofilms. Is there a Way Out? As part of the strategy of removing biofilm, it is important to destroy its structure to planktonic forms, which will allow for the process of managing CRS progress. Antibiotic therapy alone is considered insufficient. Nasal irrigation can provide a violation of the biofilm integrity due to the mechanical destruction of its matrix and have a significant impact on the outcome of the disease. The nasal irrigation preparation containing isotonic sea water solution added with carbon dioxide (CO₂-0.4%) has such an effect. In an experimental study, it was shown that 98% of the bacteria were non-viable when processing *Staphylococcus aureus* biofilm.

Conclusion. The impact on biofilms should be complex, including medication, physical means, irrigation of the nasal cavity.

Keywords: chronic rhinosinusitis, biofilms, pharmacotherapy, nasal irrigation, nasal spray

For citation: Shilenkova V.V. Biofilms and chronic rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(6):59–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-6-59-65.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общепринятым считается мнение, что биопленки следует рассматривать как один из механизмов выживания бактерий. Именно поэтому биопленки повсеместно распространены в природе. Еще в 1683 г. Антони Ван Левенгук (*Antoni van Leeuwenhoek*), используя весьма примитивный микроскоп, впервые описал скопление бактерий на эмали собственных зубов [1]. Однако до начала 1970-х гг. медицинские микробиологи и клиницисты не придавали большого значения биопленкам [2].

Бактерии способны существовать в двух формах: планктонной и в виде биопленки. При этом сама по себе биопленка является более предпочтительным состоянием для жизнедеятельности бактерий, чем планктонная форма. Поэтому считается, что примерно 99% бактерий существуют именно в форме биопленок [3–5].

Биопленка представляет собой особый фенотип бактерий, а именно сообщество бактерий, встроенных в матрицу, которую они сами и производят. Бактерии прикреплены друг к другу или к поверхности, на которой паразитирует биопленка. Формирование микробной биопленки представляет собой сложный процесс. Первоначально планктонные бактерии образуют микроколонию. Затем, благодаря механизмам клеточной адгезии, бактерии вступают во взаимодействие, плотно прикрепляются к какой-либо поверхности (слизистая оболочка, инородное тело и т.д.) и начинают пролиферировать, секретируя внеклеточный матрикс, состоящий из полисахаридов, нуклеиновых кислот и белков. Эта матрица надежно защищает биопленку от неблагоприятных факторов окружающей среды, а также от иммунной системы человека [3, 6–8].

Интересно, что возникновение биопленки происходит под влиянием внеклеточных сигналов, поступающих к бактериям из внешней среды, а также благодаря особой внутриклеточной сигнализации, которая способна регулировать ее развитие. Сигнальные молекулы, называемые аутоиндукторами, секретируются самими бактериями и поступают во внеклеточную среду, где они связываются со специфическими рецепторами мембран других бактериальных клеток. Таким образом, происходит передача сигнала от клетки к клетке [6, 9, 10]. Например, один из нуклеотидов, циклический гуанозинмонофосфат (сGMP, Cyclic guanosine monophosphate), служит молекулой, которая активизирует созревание биопленки, регулирует метаболизм, реакцию биопленки на любые воздействия, а также переход бактерий от планктонного состояния в биопленку.

Биопленка функционирует как слаженный, единый организм, как кворум. Используя различные механизмы регуляции и сигнализации, отдельные планктонные бактерии могут высвободиться из биопленки и распространяться по организму хозяина с возможностью создания подобных сообществ в других его участках. Выход планктонных клеток из биопленки определяется прежде всего численностью бактерий в кворуме [11–13].

Биопленки способны адаптироваться к колебаниям уровня питательных веществ, токсичных веществ (например, антибиотиков, антисептиков) и конкурирующих микроорганизмов. Отличительной особенностью биопленок является наличие внеклеточного полимерного вещества, которое, помимо полисахаридов и внеклеточной ДНК, включает белки, а среди них – специальное семейство белков DNABII, удаление которых из биопленки приводит к потере ее структурной целостности и, естественно, к разрушению [14].

C.J. Rocco et al. (2017) изучили роль белков DNABII в биопленочной структуре двух бактерий: *Porphyromonas gingivalis*, являющейся патогеном при парадонтите, и *Streptococcus gordonii*. Считается, что сообщество *P. gingivalis* со стрептококками способствует образованию биопленок. Авторы доказали, что белки DNABII присутствуют в структуре биопленок обеих бактерий. При этом биопленки могут быть разрушены путем добавления антисывороток, синтезированных против белков DNABII. Это предполагает разработку в будущем специальных методов лечения, направленных на борьбу с биопленками, содержащими *Porphyromonas Gingivalis*, что может стать одним из перспективных направлений в стоматологии, а возможно, и в других отраслях медицины [14].

Обладая мощными механизмами защиты, биопленки остаются интактными в отношении иммунной системы организма человека, поэтому они способны вызывать локальное повреждение тканей. В результате экспрессии генов и замедления метаболизма бактерии биопленки приспосабливаются к недостатку кислорода и питательных веществ, что может привести к снижению скорости деления клеток [8, 15]. Эти адаптационные механизмы делают бактерии более устойчивыми к антимикробной терапии. Даже активация иммунных реакций организма «хозяина» не способна устранить патогены биопленки. Напротив, это лишь ускоряет повреждение окружающих тканей [16]. Поэтому инфекционные заболевания, обусловленные бактериальными биопленками, как правило, являются хроническими, развиваются медленно и редко разрешаются самостоятельно [1].

Роль бактериальных биопленок в патогенезе хронических инфекций в настоящее время неоспорима [2, 15]. Гистологические исследования, проведенные с использованием лазерной микроскопии и ПЦР, позволили выявить высокую распространенность биопленок при хроническом ларингите – до 62% [17]. В проспективном исследовании, основанном на изучении биопленок в тканях удаленных гиперплазированных глоточных миндалин, установлено, что их распространенность в аденоидах составляет в среднем 63,5% в случае, если ребенок страдает сопутствующим хроническим средним отитом, и 47,1%, если отиты в анамнезе отсутствуют [18]. Есть свидетельства, что биопленки в аденоидной ткани могут служить резервуаром для инфекций не только в среднем ухе, но и в других отделах дыхательной системы [1].

Биопленки способствуют частому рецидивированию инфекций в среднем ухе, и в таком случае заболевание

отличается упорным течением [19, 20]. Существует гипотеза о том, что бактериальные биопленки в среднем ухе создают благоприятные условия для развития холестеатомы, и сама холестеатома является благоприятной средой для существования биопленки [19]. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что биопленки обнаруживаются в 81,3% случаев хронического среднего гнойного отита с холестеатомой [19, 21, 22].

За последние 15–20 лет в литературе появилось значительное количество свидетельств о том, что биопленки присутствуют более чем в 65% случаев хронических инфекций, поражающих различные органы и системы организма человека. Биопленки могут создавать серьезные препятствия для контроля за этими заболеваниями, поскольку являются причиной неэффективности антибиотиков. Однако роль биопленок при хроническом риносинусите до сих пор остается спорной и находится в центре внимания оториноларингологов.

БИОПЛЕНКИ И ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНУСИТ

Под хроническим риносинуситом (ХРС) понимается воспаление околоносовых пазух (ОНП), протекающее с типичными симптомами (головные и/или лицевые боли, заложенность носа/затруднение носового дыхания, выделения из носа и снижение обоняния) и продолжающееся более 12 недель [23]. ХРС имеет многофакторную этиологию. Хроническое воспаление в ОНП может развиваться вследствие различных системных и локальных причин, а также в результате неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды. Среди системных факторов можно выделить генетические заболевания (такие, как муковисцидоз), первичный и вторичный иммунодефицит, аутоиммунные заболевания, аспириновую триаду, гастроэзофагеальный рефлюкс. К локальным причинам относятся анатомические аномалии внутриносовых структур и ОНП, ятрогенные состояния (рубцевание в области естественных соустьев пазух вследствие хирургических вмешательств), инородные тела. К внешним триггерам заболевания следует отнести загрязнение окружающей среды, профессиональные вредности, курение, аллергию, грибковые инвазии и, конечно же, бактериальные инфекции, которые способны, в том числе, и к образованию биопленок [24].

Известно, что биопленки могут обнаруживаться и у совершенно здоровых индивидуумов, хотя в меньшей степени, чем у пациентов с ХРС [25]. Биопленки вызывают серьезные изменения в эпителии слизистой оболочки полости носа и ОНП, способствуют потере ресничек мерцательных клеток, расстройству мукоцилиарного транспорта, что является важными моментами в патогенезе ХРС [26–28]. Доказано, что биопленки провоцируют клеточную инвазию причинно-значимых патогенов. Например, установлена связь между внутриклеточным персистенцированием *Staphylococcus aureus* в слизистой оболочке полости носа и ОНП и образованием биопленок [27].

Различные бактерии могут образовывать биопленки при ХРС: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis* [29, 30]. Из этого перечня биопленки золотистого стафилококка имеют наибольшую связь с часто рецидивирующим ХРС [31]. Считается, что *Staphylococcus aureus* продуцирует суперантигены, которые вызывают локальный неспецифический иммунный ответ, что объясняет повышенную патогенность стафилококка в сравнении с другими бактериями. Поэтому биопленка *Staphylococcus aureus* является наиболее патогенной по сравнению с биопленками других бактерий [32].

В литературе имеются сведения о высокой корреляции бактериальных и грибковых биопленок при ХРС, что может указывать на их потенциальную взаимосвязь. Так, в эксперименте на овечьей модели показано, что инвазия бактериальными и грибковыми агентами приводила к более выраженному воспалению ОНП и повреждению реснитчатого эпителия, чем изолированная грибковая инвазия [32].

Клиническая значимость биопленок при ХРС продемонстрирована во многих исследованиях. О выявлении биопленок *in vivo* и *in vitro* сообщали A. Foreman et al. в 2012 г., K. Danielsen et al. в 2014 г., Y. Ramakrishnan et al. в 2015 г., D. Wu et al. в 2019 г. и многие другие [31, 33–35]. В одном из таких исследований J. Dlugaszewska et al. методом электронной микроскопии изучил образцы слизистой оболочки из полости носа и ОНП, которые были получены во время выполнения функциональных эндоскопических вмешательств (FESS). Из 30 образцов слизистой оболочки нижних носовых раковин биопленки обнаружены в 23 случаях, из 62 выделенных штаммов биопленки образовали 58 видов бактерий. Отмечена деструкция эпителия полости носа разной степени выраженности, от спорадического отсутствия реснитчатых клеток до полного их отсутствия [36].

С наличием биопленок часто связывают высокий риск рецидива риносинусита после хирургических вмешательств на ОНП. Ретроспективный анализ, проведенный A.J. Psaltis et al. в 2008 г., показал, что именно с биопленками можно было связать более худшие показатели компьютерной томографии ОНП в дооперационном периоде и худшее течение послеоперационного периода [37].

С образованием биопленок ассоциируют не только изолированный ХРС, но и риносинусит, протекающий как одно из проявлений муковисцидоза. В частности, есть сообщение о формировании биопленок *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе, что обуславливает отсутствие эффективных методов лечения инфекций при данном заболевании. Этот факт прежде всего обусловлен тем, ингаляционная терапия, используемая в терапии пациентов с муковисцидозом, ориентирована главным образом на доставку антимикробных препаратов в нижние дыхательные пути, а не в ОНП, которые также являются резервуаром для *Pseudomonas aeruginosa*. Поэтому инфекция ОНП приводит к повторному обсеменению легких микроорганизмами даже после иррадикации возбудителя в легких [38].

Итак, биопленки действительно могут играть значительную роль в пролонгировании воспаления в ОНП и

полости носа. Биопленки обнаруживаются у 76,7% пациентов с ХРС [36]. Данный факт может служить одним из объяснений рефрактерности медикаментозной терапии и рецидивов воспаления в ОНП после хирургического лечения [37, 39].

МЕТОДЫ БОРЬБЫ С БИОПЛЕНКАМИ. ЕСТЬ ЛИ ВЫХОД?

Терапия, направленная на элиминирование бактериальных биопленок, в настоящее время считается одним из важных моментов, обеспечивающих процесс контроля за течением ХРС. При этом основные проблемы, связанные с обеспечением адекватной терапии бактериального риносинусита, включают три основных раздела: 1) определение оптимального антимикробного средства; 2) выбор подходящего устройства для доставки лекарственного препарата в полость носа и ОНП; 3) подбор наилучшей фармакологической формы препарата, которая обеспечит доставку высокой дозы антимикробного средства непосредственно в очаг инфекции [30]. Однако этого может быть недостаточно для нейтрализации бактерий, образующих биопленку, поскольку ее внеклеточный матрикс надежно защищает бактерии от проникновения антимикробных препаратов, а сами бактерии за счет адаптивных мутаций приобретают пониженную восприимчивость к антибиотикам [40]. Поэтому уничтожить биопленку только с использованием традиционных антибиотиков достаточно сложно [24].

Единственными антибиотиками, в отношении которых доказано антимикробное действие на биопленки, являются макролиды, которые нарушают синтез бактериального белка через обратимое ингибирование бактериальной рибосомальной субстанции и ингибируют провоспалительные цитокины, в частности IL-8 [41, 42].

К лекарственным препаратам, входящим в комплекс терапии ХРС, относятся топические глюкокортикостероиды (ГКС). В одной из исследовательских работ установлено, что в больших дозировках интраназальные ГКС уменьшают массу биопленок в среднем на 99% [43]. Однако интраназальные ГКС больше эффективны в лечении полипозного риносинусита, а доказательств их пользы при ХРС, протекающем без полипов, недостаточно [44, 45].

Имеются данные об эффективности воздействия на биопленку фотодинамической терапии [46–48]. Экспериментальные работы подтверждают позитивное влияние на биопленки золотистого стафилококка топического препарата, действующим веществом которого является мупироцин (работы выполнены *in vitro* и *in vivo*), хотя в клиническом плане действие препарата оказалось непродолжительным и в конечном итоге не повлияло на общий исход заболевания [44, 49, 50].

Предпринимались попытки создания синтетических антимикробных препаратов, не содержащих антибиотики, но воздействующих на биопленки. Одним из таких препаратов был N-дихлор-2,2-диметилтаурин (NVC-422), прошедший экспериментальное исследование на животных и показавший уменьшение массы биопленки золоти-

стого стафилококка [51, 52], однако применения в клинике этот препарат так и не нашел [24].

Способность ингибировать образование, рост и жизнеспособность бактериальных биопленок в эксперименте отмечена у лактобактерий. Но клинических работ по данному направлению крайне недостаточно, и их эффективность при ХРС не доказана. Поэтому вряд ли пробиотики станут перспективным направлением комплексной терапии ХРС в ближайшее время [24, 53].

Важным в стратегии устранения биопленки является разрушение ее структуры до планктонных форм [24]. В связи с этим одним из методов может служить ирригационная терапия. В зарубежной литературе оптимальными устройствами, обеспечивающими доставку антимикробных препаратов в пазухи, считаются небулайзеры. Однако существенным недостатком небулайзеров является высокий риск осаждения частиц аэрозоля в легких [54]. Предпринимались попытки создания специальных одно-разовых устройств для орошения ОНП с целью удаления биопленок. Ярким примером такого устройства стал гидродебридер (Hydrodebrider), разработанный M. Bruni et al. [55]. Авторы предложили использовать устройство пациентам с ХРС, которым уже выполнена антростомия. Но требовалось формирование достаточно большого сообщения верхнечелюстной пазухи с полостью носа для установки гидродебридера. Кроме того, оценка эффективности и безопасности изобретения была проведена на слишком малой выборке пациентов, всего 13 человек, а эффективность терапии отмечена лишь в течение первой недели использования устройства. Через 8 недель после хирургического вмешательства клиническая оценка состояния больных по шкале SNOT-20 равнялась дооперационной.

Предпринимались попытки внедрить в практику лечения ХРС с упорным, часто рецидивирующим течением ирригацию полости носа с помощью мощных средств – растворов детского шампуня и ополаскивателя. Как оказалось, этот вид ирригации не обеспечивает полной нейтрализации биопленки и сопровождается неприятными побочными эффектами, обусловленными раздражающим действием химических веществ, входящих в состав шампуней [56–58].

Имеются данные о нейтрализующем действии на биопленки концентрированного раствора коллоидного серебра, последний авторы исследования вводили в верхнечелюстные пазухи через специальный катетер. Однако данное исследование единичное и было проведено на животных [59].

В настоящее время есть доказательства, что назальная ирригация путем распыления раствора также имеет значение в лечении риносинусита [44, 60, 61]. Систематизированный анализ 16 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность ирригационной терапии солевыми спреями, подтвердил их эффективность при ХРС [45], в то время как польза от локального применения противогрибковых и антимикробных препаратов до сих пор не доказана [45, 61, 62].

В настоящее время в России появился новый препарат АКВАЛОР® АКТИВ СОФТ, который представляет собой изотонический раствор морской воды (концентрация хлорида натрия – 0,9%), содержащий натуральную морскую воду с добавлением диоксида углерода. Наличие в составе препарата АКВАЛОР® АКТИВ СОФТ пузырьков диоксида углерода (CO₂) способствует очищению слизистой оболочки полости носа и носоглотки от чужеродных агентов и патологического секрета, а также разрушению бактериальных биопленок при хронических воспалительных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух, устойчивых к антибиотикам, антисептикам и средствам иммунной защиты организма человека. При этом не нарушается естественный биоценоз слизистой оболочки полости носа, т.е. микробиота. Исходя из этого, АКВАЛОР® АКТИВ СОФТ можно считать единственным препаратом на российском фармацевтическом рынке, обладающим подобным действием. Эффективность АКВАЛОР® АКТИВ СОФТ в отношении биопленок исследована в швейцарской лаборатории Aurena Laboratories AB (исследование № a2015_2). Целью исследования была оценка воздействия назальных спреев, в том числе АКВАЛОР® АКТИВ СОФТ, на биопленку *St. aureus in vitro*. Жизнеспособность биопленки определяли путем ее окрашивания кристаллическим фиолетовым, подсчета количества жизнеспособных организмов и проведения флуоресцентной микроскопии. И хотя полученные результаты не опубликованы в литературе, тем не менее исследование продемонстрировало сокращение биопленки более чем на 99% после однократной обработки препаратом АКВАЛОР® АКТИВ СОФТ. Подсчет числа бактериальных колоний показал, что при ежедневной обработке назальные спреи способны растворять 24-часовую зрелую биопленку, а также биопленку, сформировавшуюся *in vitro* за 4 дня. При этом более 98% бактериальных клеток в биопленке оказались нежизнеспособными.

Средство АКВАЛОР® АКТИВ СОФТ предназначено для профилактики респираторных инфекций и комплексного лечения острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа, ОНП и носоглотки у взрослых и детей в возрасте от 2 лет.

Как и любое другое средство для назального душа, АКВАЛОР® АКТИВ СОФТ предназначен для удаления секрета, корок и иного патологического содержимого из полости носа, а также аэрополлютантов, инородных частиц, пыли, увлажнения слизистой оболочки полости носа и носоглотки, тем самым способствуя уменьшению назальной обструкции.

Следует также отметить, что соли, содержащиеся в морской воде АКВАЛОР® АКТИВ СОФТ, способствуют разжижению слизи, нормализации ее выработки в бокаловидных клетках слизистой оболочки. Ионы кальция и магния, содержащиеся в АКВАЛОР® АКТИВ СОФТ, стимулируют функцию мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа, нормализуют реологические свойства слизи, усиливают резистентность к внедрению вирусов и бактерий. Йод и хлорид натрия обладают антисептическими свойствами. Ионы цинка и селена создают условия для активации местного иммунитета слизистой оболочки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые воспалительные заболевания полости носа и ОНП, вызываемые патогенными бактериями, широко известны и в большинстве случаев поддаются лечению системными антибиотиками. Однако существует категория инфекций, причинами которых являются не планктонные формы бактерий, а их сообщества – биопленки. В таких случаях инфекция часто становится хронической и трудно поддающейся терапии.

Появляется все больше доказательств того, что биопленки имеют решающее значение в патофизиологии хронических инфекций, включая ХРС. Отличительными признаками таких заболеваний являются устойчивость к антибиотикам и многим другим противомикробным препаратам, а также способность игнорировать собственные защитные механизмы хозяина, т.е. человека [2, 24].

До недавнего времени само представление о биопленках было весьма ограниченным. Достижения молекулярной биологии и современные методики идентификации биопленок позволили по-новому взглянуть на их роль в патогенезе ХРС. В результате появились серьезные исследования, сформировавшие терапевтические принципы, направленные на уничтожение биопленок [24].

Воздействие на биопленки должно быть комплексным, включать различные медикаментозные средства, физические методики, в том числе и ирригацию полости носа, безусловно, с позиций доказательной медицины.

Понимание сути биопленки и ее значения в развитии неконтролируемого ХРС может оказать решающее значение для разработки новых подходов к терапии этого заболевания и алгоритмов ведения пациентов в будущем.



Поступила / Received 16.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.03.2020

Принята в печать / Accepted 27.03.2020

Список литературы / References

1. Vestby L.K., Grønseth T., Simm R., Nesse L.L. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(2):E59. doi: 10.3390/antibiotics9020059.
2. Bjarsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*. 2013;121(s136):1–58. doi: 10.1111/apm.12099.
3. Шварц Т.А. Биопленки как микробное сообщество. *Вестник Курганского государственного университета*. 2015;1(7):41–44. Режим доступа: <http://vestnik.kgsu.ru/wp-content/uploads/2017/10/%E2%84%961-35-2015.pdf>.
4. Shvarts T.A. Biofilm as a microbial community. *Vestnik Kurganskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Kurgan State University*. 2015;1(7):41–44. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.kgsu.ru/wp-content/uploads/2017/10/%E2%84%961-35-2015.pdf>.
5. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):167–193. doi: 10.1128/CMR.15.2.167-193.2002.
6. Mena Viveros N. Biofilms in otolaryngology. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2014;65(1):47–52. doi: 10.1016/j.otorri.2012.08.005.

6. Donne J, Dewilde S. The challenging world of biofilm physiology. *Adv Microb Physiol.* 2015;67:235–292. doi: 10.1016/bs.ampps.2015.09.003.
7. Belas R. Biofilms, flagella, and mechanosensing of surfaces by bacteria. *Trends Microbiol.* 2014;22(9):517–527. doi: 10.1016/j.tim.2014.05.002.
8. Donlan R.M. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging Infectious Diseases.* 2002;8(9):881–890. doi: 10.3201/eid0809.020063.
9. Rezzonico F., Smits T.H., Duffy B. Detection of AI-2 receptors in genomes of Enterobacteriaceae suggests a role of type-2 quorum sensing in closed ecosystems. *Sensors (Basel).* 2012;12(5):6645–6665. doi: 10.3390/s120506645.
10. Kendall M.M., Rasko D.A., Sperandio V. Global effects of the cell-to-cell signaling molecules autoinducer-2, autoinducer-3, and epinephrine in a luxS mutant of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 2007;75(10):4875–4884. doi: 10.1128/IAI.00550-07.
11. Romeo T. When the party is over: a signal for dispersal of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J Bacteriol.* 2006;188(21):7325–7327. doi: 10.1128/JB.01317-06.
12. Boyd C.D., O'Toole G.A. Second messenger regulation of biofilm formation: breakthroughs in understanding c-di-GMP effector systems. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012;28:439–462. doi: 10.1146/annurev-cell-bio-101011-155705.
13. Ramakrishnan Y., Shields R.C., Elbadawey M.R., Wilson J.A. Biofilms in chronic rhinosinusitis: what is new and where next? *J Laryngol Otol.* 2015;129(8):744–751. doi: 10.1017/S0022215115001620.
14. Rocco C.J., Davey M.E., Bakaletz L.O., Goodman S.D. Natural antigenic differences in the functionally equivalent extracellular DNABII proteins of bacterial biofilms provide a means for targeted biofilm therapeutics. *Mol Oral Microbiol.* 2017;32(2):118–130. doi: 10.1111/omi.12157.
15. Hall-Stoodley L., Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol.* 2009;11(7):1034–1043. doi: 10.1111/j.1462-5822.2009.01323.x.
16. Moser C., Pedersen H.T., Lerche C.J., Kolpen M., Line L., Thomsen K. et al. Biofilms and host response – helpful or harmful. *APMIS.* 2017;125(4):320–338. doi: 10.1111/apm.12674.
17. Kinnari T.J. The role of biofilm in chronic laryngitis and in head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;23(6):448–453. doi: 10.1097/MOO.0000000000000200.
18. Kania R., Vironneau P., Dang H., Bercot B., Cambau E., Verillaud B. et al. Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part I: a case control study of prevalence of biofilms in adenoids, risk factors and middle ear biofilms. *Acta Oto-Laryngologica.* 2019;139(4):345–350. doi: 10.1080/00016489.2019.1571282.
19. Galli J., Calo L., Giuliani M., Sergi B., Lucidi D., Meucci D. et al. Biofilm's role in chronic cholesteatomatous otitis media: A pilot study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016;154(5):914–916. doi: 10.1177/0194599816630548.
20. Gu X., Keyoum Y., Long L., Zhang H. Detection of bacterial biofilms in different types of chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(11):2877–2885. doi: 10.1007/s00405-013-2766-8.
21. Lampikoski H., Aarnisalo A.A., Jero J., Kinnari T.J. Mastoid Biofilm in Chronic Otitis Media. *Otol Neurotol.* 2012;33(5):785–788. doi: 10.1097/MAO.0b013e318259533f.
22. Saunders J., Murray M., Alleman A. Biofilms in chronic suppurative otitis media and cholesteatoma: Scanning electron microscopy findings. *Am J Otolaryngol.* 2011;32(1):32–37. doi: 10.1016/j.amjoto.2009.09.010.
23. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. EPOS 2012: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. A Summary for Otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50(1):1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
24. Fastenberg J.H., Hsueh W.D., Mustafa A., Akbar N.A., Abuzeid W.M. Biofilms in chronic rhinosinusitis: Pathophysiology and therapeutic strategies. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2016;2(4):219–229. doi: 10.1016/j.wjorl.2016.03.002.
25. Danielsen K.A., Eksland O., Fridrich-Aas K., Orszagh V.C., Bachmann-Harildstad G., Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in patients with chronic rhinosinusitis: A confocal scanning laser microscopy study. *Rhinology.* 2014;52(2):150–155. doi: 10.4193/Rhin13.053.
26. Wood A.J., Fraser J., Swift S., Amirapu S., Douglas R.G. Are biofilms associated with an inflammatory response in chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(5):335–339. doi: 10.1002/alr.20060.
27. Tan N.C., Foreman A., Jardeleza C., Douglas R., Vreugde S., Wormald P.J. Intracellular *Staphylococcus aureus*: The Trojan horse of recalcitrant chronic rhinosinusitis? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(4):261–266. doi: 10.1002/alr.21154.
28. Glowacki R., Tomaszewski K.A., Strek P., Tomaszewska I.M., Zgorska-Swierzy K., Markiewicz B., Skladzien J. The influence of bacterial biofilm on the clinical outcome of chronic rhinosinusitis: A prospective, double-blind, scanning electron microscopy study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(5):1015–1021. doi: 10.1007/s00405-013-2635-5.
29. Boase S., Foreman A., Cleland E., Tan L., Melton-Kreft R., Pant H. et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infect Dis.* 2013;13:210. doi: 10.1186/1471-2334-13-210.
30. Maina I.W., Patel N.N., Cohen N.A. Understanding the Role of Biofilms and Superantigens in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2018;6:253–262. doi: 10.1007/s40136-018-0212-6.
31. Foreman A., Boase S., Psaltis A., Wormald P.J. Role of Bacterial and Fungal Biofilms in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(2):127–135. doi: 10.1007/s11882-012-0246-7.
32. Boase S., Jervis-Bardy J., Cleland E., Pant H., Tan L., Wormald P.J. Bacterial-induced epithelial damage promotes fungal biofilm formation in a sheep model of sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(5):341–348. doi: 10.1002/alr.21138.
33. Danielsen K.A., Eksland O., Fridrich-Aas K., Orszagh V.C., Bachmann-Harildstad G., Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in patients with chronic rhinosinusitis: A confocal scanning laser microscopy study. *Rhinology.* 2014;52(2):150–155. doi: 10.4193/Rhin13.053.
34. Ramakrishnan Y., Shields R.C., Elbadawey M.R., Wilson A.J. Biofilms in chronic rhinosinusitis: What is new and where next? *J Laryngol Otol.* 2015;129(8):744–751. doi: 10.1017/S0022215115001620.
35. Wu D., Bleier B.S., Wei Y. Current Understanding of the Acute Exacerbation of Chronic Rhinosinusitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:415. doi: 10.3389/fcimb.2019.00415.
36. Dlugaszewska J., Leszczynska M., Lenkowski M., Tatarska A., Pastusiak T., Zytfer W. The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(8):1989–1994. doi: 10.1007/s00405-015-3650-5.
37. Psaltis A.J., Weitzel E.K., Ha K.R., Wormald P.J. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol.* 2008;22(1):1–6. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3119.
38. Klodzińska S.N., Priemel P.A., Rades T., Mørck Nielsen H. Inhalable Antimicrobials for Treatment of Bacterial Biofilm-Associated Sinusitis in Cystic Fibrosis Patients: Challenges and Drug Delivery Approaches. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1688. doi: 10.3390/ijms17101688.
39. Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W., Wormald P.J. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(6):556–561. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3413.
40. Suh J.D., Cohen N.A., Palmer J.N. Biofilms in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;18(1):27–31. doi: 10.1097/MOO.0b013e31828334f670.
41. Pynnonen M.A., Venkatraman G., Davis G.E. Macrolide therapy for chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(3):366–373. doi: 10.1177/0194599812470427.
42. Cervin A., Wallwork B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(3):416. doi: 10.1007/s11882-013-0416-2.
43. Schleimer R.P. Glucocorticoids suppress inflammation but spare innate immune responses in airway epithelium. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(3):222–230. doi: 10.1513/pats.200402-018MS.
44. Adappa N.D., Wei C.C., Palmer J.N. Nasal irrigation with or without drugs: the evidence. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20(1):53–57. doi: 10.1097/MOO.0b013e31828334f670.
45. Wei C.C., Adappa N.D., Cohen N.A. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2013;123(10):2347–2359. doi: 10.1002/lary.24066.
46. Biel M.A., Jones J.W., Pedigo L., Gibbs A., Loebel N. The effect of antimicrobial photodynamic therapy on human ciliated respiratory mucosa. *Laryngoscope.* 2012;122(12):2628–2631. doi: 10.1002/lary.23502.
47. Biel M.A., Pedigo L., Gibbs A., Loebel N. Photodynamic therapy of antibiotic-resistant biofilms in a maxillary sinus model. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(6):468–473. doi: 10.1002/alr.21134.
48. Biel M.A. Antimicrobial photodynamic therapy for treatment of biofilm-based infections. *Adv Exp Med Biol.* 2015;831:119–136. doi: 10.1007/978-3-319-09782-4_8.
49. Turner J.H., Wu J., Dorminy C.A., Chandra R.K. Safety and tolerability of surfactant nasal irrigation. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(8):809–812. doi: 10.1002/alr.21959.
50. Jervis-Bardy J., Boase S., Psaltis A., Foreman A., Wormald P.J. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012;122(10):2148–2153. doi: 10.1002/lary.23486.
51. Singhal D., Jekle A., Debabov D., Wang L., Khosrovi B., Anderson M. et al. Efficacy of NVC-422 against *Staphylococcus aureus* biofilms in a sheep

- biofilm model of sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2(4):309–315. doi: 10.1002/alr.21038.
52. Ha K.R., Psaltis A.J., Butcher A.R., Wormald P.J., Tan L.W. In vitro activity of mupirocin on clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and its potential implications in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2008;118(3):535–540. doi: 10.1097/MLG.0b013e31815bf2e3.
 53. Jain R., Douglas R. When and how should we treat biofilms in chronic sinusitis? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;22(1):16–21. doi: 10.1097/MOO.0000000000000010.
 54. Vecellio L., De Gersem R., Le Guellec S., Reychler G., Pitance L., Le Pennec D. et al. Deposition of aerosols delivered by nasal route with jet and mesh nebulizers. *Int J Pharm.* 2011;407(1-2):87–94. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.024.
 55. Bruni M., Ryan L.E., Tabor M.H. Powered irrigation with suction evacuation for chronic rhinosinusitis in the office setting: A pilot study. *Ear Nose Throat J.* 2018;97(4-5):E27–E30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29940690/>
 56. Isaacs S., Fakhri S., Luong A., Whited C., Citardi M.J. The effect of dilute baby shampoo on nasal mucociliary clearance in healthy subjects. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(1):e27–e29. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3583.
 57. Chiu A.G., Palmer J.N., Woodworth B.A., Doghramji L., Cohen M.B., Prince A., Cohen N.A. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-functional endoscopic sinus surgery patient. *Am J Rhinol Allergy.* 2008;22(1):34–37. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3122.
 58. Farag A.A., Deal A.M., McKinney K.A., Thorp B.D., Senior B.A., Ebert C.S., Zanation A.M. Single-blind randomized controlled trial of surfactant vs hypertonic saline irrigation following endoscopic endonasal surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(4):276–280. doi: 10.1002/alr.21116.
 59. Jia M., Chen Z., Guo Y., Chen X., Zhao X. Efficacy of silk fibroin-nano silver against *Staphylococcus aureus* biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:2933–2939. doi: 10.2147/IJN.S130160.
 60. Möller W., Schuschnig U., Celik G., Münzing W., Bartenstein P., Häussinger K. et al. Topic drug delivery in chronic rhinosinusitis before and after sinus surgery using pulsating aerosols. *PLoS One.* 2013;8(9):e74991. doi: 10.1371/journal.pone.0074991.
 61. Lim M., Citardi M.J., Leong J.L. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am J Rhinol.* 2008;22(4):381–389. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3189.
 62. Hoggard M., Wagner Mackenzie B., Jain R., Taylor M.W., Biswas K., Douglas R.G. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):321–348. doi: 10.1128/CMR.00060-16.

Информация об авторе:

Шиленкова Виктория Викторовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: vikt@rambler.ru

Information about the author:

Viktoria V. Shilenkova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of ENT Diseases, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: vikt@rambler.ru