



68. Upper airway x 1: allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells // A. Bourdin [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64, N 11. P. 999–1004.
69. Wipfli H., Samet J. M. Global economic and health benefits of tobacco control: part 1 // Clin. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 86, N 3. – P. 263–271.

Гилицанов Евгений Альбертович – канд. мед. наук, доцент каф. оториноларингологии Тихоокеанского ГМУ. 690002, Владивосток, пр. Острякова, д. 2; тел.: 8-4232-28-37-27, 8-914-705-76-10, 8-914-791-67-70, e-mail: gilifanov@mail.ru

Невзорова Вера Афанасьевна – докт. мед. наук, профессор, проректор по научной работе Тихоокеанского ГМУ. 690002, Приморский край, Владивосток, пр. Острякова, д. 2; тел.: 8-4232-45-17-02, e-mail: VGMU.nauka@mail.ru

УДК 616.322-002.2:615.33+615.28-08-039.73

ПОЧЕМУ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИСЕПТИКОВ И АНТИБИОТИКОВ НЕ ДАЕТ ЖЕЛАЕМОГО ЭФФЕКТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КОМПЕНСИРОВАННЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ?

В. В. Гофман¹, Л. С. Бакулина²

WHY USING OF THE ANTISEPTICS AND ANTIBIOTICS DO NOT GIVE DESIRABLE EFFECT AT TREATMENT PATIENTS WITH CHRONIC COMPENSATED TONSILLITIS?

V. V. Gofman, L. S. Bakulina

¹ ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия

им. С. М. Кирова» МО РФ

(Начальник каф. отоларингологии – засл. врач РФ, проф. В. В. Дворянчиков)

² ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко»

(Зав. каф. оториноларингологии – проф. Т. А. Машкова)

В статье освещены вопросы заболеваемости хроническим тонзиллитом, патогенетической связи хронического тонзиллита с различными органами и системами организма, низкой эффективности консервативного лечения больных хроническим тонзиллитом с применением различных антисептических и антибактериальных препаратов. На основании анализа современных работ показано значение формирования патогенной микрофлорой бактериальных биопленок и внутриклеточного резервуара инфекции, резко увеличивающих ее устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов (антисептиков, антибиотиков, антител) и необходимость поиска новых методов лечения.

Ключевые слова: хронический компенсированный тонзиллит, микрофлора, биопленки.

Библиография: 37 источников.

In article are described questions morbidity by a chronic tonsillitis, pathogenetic communication of a chronic tonsillitis with various bodies and systems of the organism.

Low efficiency of conservative treatment patients with chronic tonsillitis, who was treated by application of the various antiseptic and antibacterial preparations.

Analysis of modern works showed formation bacterial biofilms and the intracellular tank of the infection by pathogenic microflora, sharply increasing its stability to influence of adverse factors (antiseptic, antibiotics, antibodies) and necessity of the searching new methods of the treatment.

Key words: the chronic compensated tonsillitis, microflora, biofilms.

Bibliography: 37 sources.

Хронический тонзиллит занимает лидирующие позиции в перечне тонзиллярной патологии. При общей заболеваемости населения тонзиллитами, достигающей 35% (по данным комплексной проверки поликлиник Москвы), на долю хронического тонзиллита в структуре распространенности заболеваний глотки приходится 23,7% случаев [1]. По другим оценкам заболева-

емость хроническим тонзиллитом в различных возрастных группах составляет от 22,1 до 40,1% [7] и даже 5,6–37 и 15–63% у взрослых и детей соответственно [5]. Обращает на себя внимание то, что показатель заболеваемости хроническим тонзиллитом на территории бывшего СССР в 1925 г. колебался в пределах 4–10% [3], т. е. на протяжении почти столетнего периода, несмотря на все



достижения медицины (а может быть, и благодаря им), прослеживается увеличение показателя заболеваемости в несколько раз. Актуальность данной патологии обусловлена не только распространенностью, но и тем, что более сотни соматических заболеваний, по данным ВОЗ [2], могут быть ассоциированы с хроническим тонзиллитом. Особо значимо, учитывая демографическую ситуацию в Российской Федерации, что у женщин детородного возраста на фоне хронического тонзиллита может формироваться эндокринное бесплодие (частота достигает 60%) вплоть до возникновения необратимых изменений в функционировании репродуктивной системы [6].

Хронический тонзиллит патогенетически связан с острой ревматической лихорадкой [35], почечной патологией [27], заболеваниями сердечно-сосудистой системы [8], PANDAS-синдромом [33], PPP-синдромом [28] и множеством других соматических заболеваний, что негативным образом влияет на качество жизни больных.

Все это свидетельствует о том, что хроническое воспаление небных миндалин представляет собой актуальную проблему клинической медицины и организации здравоохранения. В настоящее время предложено и апробировано множество методик консервативного лечения хронического компенсированного тонзиллита, базирующихся на локальном либо системном применении различных антисептических и антибиотических препаратов, факторов физической природы и физиотерапевтических процедур, назначении иммунокорректирующих средств и адаптогенов. Однако все они имеют один и тот же недостаток – они мало эффективны и не позволяют достичь стойкого клинического эффекта. По мнению В. Т. Пальчуна: «...вернуть активность воспалительного процесса в небных миндалинах после его хронизации в прежнюю, так называемую физиологическую, активность практически не представляется возможным. Речь, как известно, может идти лишь о некотором временном улучшении у части больных, пролеченных с помощью тех или иных консервативных методик» [4]. Поэтому вопросы разработки патогенетически обоснованных подходов к терапии хронического компенсированного тонзиллита являются актуальными.

Хронический тонзиллит может быть следствием как первичных воспалительных процессов в небных миндалинах (острых ангин), так и вторичного воспаления при частых ОРВИ, стоматитах, пародонтозе и т. п. (безангинная форма хронического тонзиллита). После каждого эпизода острых ангин или в процессе вторичного воспаления происходят снижение колонизационной резистентности слизистой оболочки ротоглотки и небных миндалин и формирование патоген-

ной микрофлорой бактериальных биопленок и внутриклеточного резервуара инфекции, резко увеличивающих ее устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов [26]. Применение же антисептиков и антибиотиков при лечении больных хроническим компенсированным тонзиллитом способствует углублению и консервации дисбиотического состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей, что является условием и причиной возникновения и поддержания хронического воспаления небных миндалин [31]. Что же такое биопленки?

Еще в 1683 г. А. Левенгуком были описаны две формы существования бактерий: в виде подвижных свободноживущих организмов и в виде стационарных ассоциаций (биопленок). Однако под гипнотизирующим влиянием достижений культуральных бактериологических методов идентификации возбудителей острых инфекционных заболеваний и эффективности антибактериальной терапии инфекционной патологии сам факт существования биопленок длительное время попросту игнорировался. Повторное открытие биопленок состоялось только в 1978 г. [14]. В настоящее время под термином «биопленка» принято понимать различные неподвижные сообщества микроорганизмов (вегетирующих при достаточной влажности), погруженных в матрикс полимерных субстанций (продуцируемых ими же), прикрепленных друг к другу и к поверхности (с которой контактируют) и обладающих измененным фенотипом в отношении скорости роста и спектра экспрессируемых генов [17]. В зависимости от условий 99,9% видов бактерий способны быстро переходить от вегетирования в составе биопленок к существованию в форме планктона и обратно. По данным американских специалистов агентств CDC (Center for Disease Control and Prevention) и NIH (National Institutes of Health) в 65–80% случаев инфекционные заболевания ассоциированы с бактериальными биопленками [16]. Допускается, что вегетирование микроорганизмов в виде биопленки (бактериального мата) представляет собой более эволюционно древнюю форму существования прокариот, нежели в виде планктона [11]. Распространенность и эволюционную древность бактериальных пленок как биологического феномена в мире прокариот можно объяснить лишь исходя из того, что они обеспечивают ряд преимуществ их обитателям.

В жизненном цикле (генезисе) бактериальных биопленок в настоящее время выделяют пять стадий [32].

Первая – *первичное (обратимое) прикрепление к поверхности*. На этой стадии микроорганизмы демонстрируют видоспецифическое поведение и начинают изменять профиль фенотипа. При достижении критической плотности организмов на

единице площади поверхности (за счет деления уже прикрепившихся и поступления вновь прикрепляющихся бактерий) феномен межбактериальной коммуникации, известный как «чувство кворума», посредством аутоиндукторов – высококонсервативных сигнальных молекул внутри- и межвидового взаимодействия прокариот – индуцирует последующие фенотипические изменения бактерий, трансформируя обратимое прикрепление в необратимое [9]. Важно заметить, адгезионное взаимодействие поверхностных структур клеточной стенки бактерий с лектинами и гликанами цитоплазматической мембраны эпителиоцитов небных миндалин, создающее критическую плотность микроорганизмов, может происходить лишь в условиях утраты колонизационной резистентности эпителиального барьера, т. е. в условиях дисбиотического состояния.

Вторая – окончательное (необратимое) прикрепление к поверхности обеспечивается посредством экспрессии множества адгезинов, регулируемой на уровне транскрипции аутоиндукторами. Основа матрикса бактериальной биопленки представлена сложной смесью высокомолекулярных (> 10 000 Da) полисахаридов. Разные виды бактерий синтезируют разные экзополисахариды [23]. Полисахаридные адгезины обеспечивают неспецифическое и рецепторзависимое взаимодействие как между бактериальными клетками, так и с эпителиоцитами. Важными компонентами матрикса биопленок являются также внеклеточная ДНК, протеины и амфифильные полимеры, активно секретируемые микроорганизмами [36] и обеспечивающие формирование трехмерной структуры биопленки, селективную доступность субстратов для вегетирующих микроорганизмов [18].

Третья и четвертая – созревание и рост бактериальной биопленки. В течение этих стадий увеличивается плотность микроорганизмов в матриксе, наращивается объем и осуществляется структурирование биопленки. При этом фенотип микроорганизмов, обитающих в составе биопленки, радикальным образом отличается от планктонных форм тех же видов бактерий [29]. Следует заметить, что новый паттерн экспрессии генов (после достижения критической плотности микроорганизмов на единице площади поверхности) формируется очень быстро – в течение четверти часа [15].

Пятая – дисперсия (рассеивание) бактерий. Когда бактериальная биопленка достигает критических характеристик, определяющих условия обитания прокариот (перфузионные ограничения доступности нутриентов и возможности удаления продуктов метаболизма), микроорганизмы периферических частей биопленки начинают трансформироваться в планктонные формы и рассеиваться в окружающей среде [21].

Все процессы формирования и развития бактериальной биопленки определяются соответствующими профилями экспрессии генов, формируемыми под влиянием молекул межклеточной сигнализации, в частности ацилглюкозаминосеринлактонов [12]. Кроме того, дисперсия бактерий контролируется присутствием неканонических аминокислот (D-Met, D-Leu) [13] и триамина норспермидина [22], продуцируемых обитателями биопленки.

Бактериальные биопленки как стратегия выживания прокариот в неблагоприятных условиях (при воздействии антибактериальных факторов различной химической природы, продуцируемых конкурирующими прокариотами и защищающимися эукариотами) за миллиарды лет эволюции доказали свою эффективность. Бактериальные патогены в составе биопленок на два-три порядка более устойчивы к воздействию антибиотиков и антисептиков относительно их планктонных форм [20]. Возрастание резистентности микроорганизмов, обитающих в составе биопленок, к воздействию бактерицидных и бактериостатических средств обусловлено:

- резким замедлением процесса пенетрации аминокликозидных, β-лактамных, гликопептидных антибиотиков в толщу биопленки в результате электростатического связывания катионных группировок антибактериальных препаратов с анионными центрами полимеров матрикса, что предоставляет микроорганизмам необходимое время для адаптивного стрессорного ответа [30];

- накоплением в составе матрикса биопленок энзимов деградации антибактериальных субстанций [10] и соединений, иммобилизирующих (сорбирующих) антимикробные агенты [34];

- наличием апикальнобазального градиента величины pH, содержания кислорода, нутриентов и продуктов обмена, замедляющего метаболические процессы в микроорганизмах и в силу этого увеличивающего их устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов [37];

- изменением паттерна экспрессии биофильм-специфических генов резистентности (стимуляция экспрессии эффлюкс-помп, периплазматических глюкоконъюгатов); мутациями генов, экспрессирующих молекулы-мишени антибиотиков [20];

- наличием в составе бактериальной биопленки субпопуляции микроорганизмов-персистиров, отличающихся фенотипом, сходным со споровыми формами прокариот, как результат активации экспрессии генов персистенции, что позволяет биопленкам восстанавливаться даже после массивной антибактериальной терапии [25];

- способностью матрикса бактериальных биопленок обеспечивать защиту патогенов от воздействия местных, гуморальных и клеточных факторов иммунной системы макроорганизма [24].



Высокая генетическая пластичность этиологически значимой при хроническом тонзиллите патогенной микрофлоры (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*), позволяющая ей экспрессировать фенотип, обеспечивающий внутриклеточное персистирование, так же как и образование бактериальных биопленок, способствует хронизации инфекции в силу уклонения внутриклеточных патогенов от факторов иммунной защиты. В большинстве случаев (если не во всех) наличие бактериальной биопленки при хроническом воспалении верхних отделов дыхательных путей ассоциировано с внутриклеточным вегетированием инфекционных агентов [19].

Следует особо акцентировать внимание на том, что массивное адгезионное взаимодействие болезнетворных бактерий с клеточной мембраной эпителиоцитов, интернализация микро-

организмов в эпителиоциты и их последующее внутриклеточное вегетирование, формирование бактериальных пленок на элементах эпителиальной выстилки крипт небных миндалин возможны только в условиях микробиологического дисбаланса. По-видимому, именно данные феномены и определяют низкую эффективность традиционных способов консервативной терапии хронического компенсированного тонзиллита с применением различных антисептиков и антибиотиков.

Таким образом, вышеизложенное определяет необходимость поиска новых методов терапии с применением препаратов неантисептического и неантибиотического происхождения, воздействующих на факторы противостояния бактерий врожденному и приобретенному иммунитету. Результаты дальнейших наших исследований будут представлены в последующих работах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальность проблемы хронического тонзиллита / А. И. Крюков [и др.] // Вестн. оторинолар. – 2009. – № 5. – С. 4–6.
2. Богомильский М. Р., Чистякова В. Р. Детская оториноларингология. – М.: Медицина, 2005. – Т. 1. – С. 308–314.
3. Давыдовский А. Г., Песоцкая М. В. Гипотеза функциональной системы хронической тонзиллярной и метатонзиллярной патологии // Мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 138–141.
4. Пальчун В. Т. Развитие проблемы хронического тонзиллита // Вестн. оторинолар. – 2006. – № 6. – С. 7–8.
5. Пальчун В. Т. Оториноларингология: нац. руководство. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.
6. Славский А. Н. Роль хронического тонзиллита в формировании патологии репродуктивной системы у женщин детородного возраста // Вестн. оторинолар. – 2009. – № 4. – С. 40–44.
7. Цветков Э. А., Наumenко Н. Н. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в иммунной системе организма // Рос. оторинолар. – 2003. – № 3 (6). – С. 7–14.
8. Черныш А. В., Гофман В. Р., Хубулава Г. Г. Влияние хронического тонзиллита на состояние сердечно-сосудистой системы // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1995. – № 1. – С. 39–42.
9. Asad S., Opal S. M. Bench-to-bedside review: quorum sensing and the role of cell-to-cell communication during invasive bacterial infection // Crit. Care. – 2008. – № 12 (6). – P. 236–241.
10. Balasubramanian D., Kong K. F., Jayawardena S.R. Co-regulation of β -lactam resistance, alginate production and quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* // J. Med. Microbiol. – 2011. – № 60 (2). – P. 147–156.
11. Bhinu V. S. Insight into biofilm-associated microbial life // J. Mol. Microbiol. Biotechnol. – 2005. – № 10 (1). – P. 15–21.
12. Camps J., Pujol I., Ballester F. Paraoxonases as potential antibiofilm agents: their relationship with quorum-sensing signals in gram-negative bacteria // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – № 55 (4). – P. 1325–1331.
13. Cava F., Lam H., de Pedro M. A. Emerging knowledge of regulatory roles of D-amino acids in bacteria // Cell. Mol. Life Sci. – 2011. – N 68 (5). – P. 817–831.
14. Costerton J. W., Geesey G. G., Cheng K. J. How bacteria stick // Sci. Am. – 1978. – N 238 (1). – P. 86–95.
15. Davies D. G., Geesey G. G. Regulation of the alginate biosynthesis gene *algC* in *Pseudomonas aeruginosa* during biofilm development in continuous culture // Appl. Environ. Microbiol. – 1995. – N 61 (3). – P. 860–867.
16. Dongari-Bagtzoglou A. Pathogenesis of mucosal biofilm infections: challenges and progress // Exp. Rev. Anti-Infect. Ther. – 2008. – N 6 (2). – P. 201–208.
17. Donlan R. M., Costerton J. W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – N 15 (2). – P. 167–193.
18. Flemming H. C., Wingender J. The biofilm matrix // Nat. Rev. Microbiol. – 2010. – N 8 (9). – P. 623–633.
19. Hammouda M., Abdel-Khalek Z., Awad S. Chronic tonsillitis bacteriology in Egyptian children including antimicrobial susceptibility // Australian J. Basic Appl. Sci. – 2009. – N 3 (3). – P. 1948–1953.
20. Hoiby N., Bjarnsholt T., Givskov M. Antibiotic resistance of bacterial biofilms // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2010. – N 35 (4). – P. 322–332.
21. Kaplan J.B. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses // J. Dental Res. – 2010. – N 89 (3). – P. 205–218.
22. Kolodkin-Gal I., Cao S., Chai L. A self-produced trigger for biofilm disassembly that targets exopolysaccharide // Cell. – 2012. – N 149 (3). – P. 684–692.
23. Lasa I. Towards the identification of the common features of bacterial biofilm development // Int. Microbiol. – 2006. – N 9 (1). – P. 21–28.



24. Leid J. G., Willson C. J., Shirliff M. E. The exopolysaccharide alginate protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria from IFN-gamma-mediated macrophage killing // *J. Immunol.* – 2005. – N 171 (11). – P. 7512–7518.
25. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2008. – N 322. – P. 107–131.
26. Mal R. K., Oluwasanmi A. F., Mitchard J. R. Tonsillar crypts and bacterial invasion of tonsils, a pilot study // *Internet J. Otorhinolaryngol.* – 2009. – № 9 (2). – P. 164–168.
27. Morijama T., Nitta K. Tonsillectomy and steroid pulse therapy for IgA nephropathy // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2011. – N 224 (4). – P. 243–250.
28. Murakata H., Harabuchi Y. Analysis of serum antibodies to alpha-streptococci in patients with tonsil-related pustulosis palmaris et plantaris // *J. Otolaryngol.* 1999. – N 102 (2). – P. 226–235.
29. Paluch-Oles J., Magrys A., Koziol-Montewka M. The phenotypic and genetic biofilm formation characteristics of coagulase-negative staphylococci isolates in children with otitis media // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2011. – N 75 (1). – P. 126–130.
30. Penetration of antibiotics through *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms / R. Singh [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – N 65 (9). – P. 1955–1958.
31. Ribosomal therapy in the prophylaxis of recurrent pharyngotonsillitis in children / R. Mora [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007. – N 71 (2). – P. 257–261.
32. Sauer K., Camper A. K., Ehrlich G. D. *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm // *J. Bacteriol.* – 2002. – N 184 (4). – P. 1140–1154.
33. Shulman S. T. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr. Opin// Pediatr.* – 2009. – N 21(1). – P. 127–130.
34. Sorption of antibiotics to biofilm / D. B. Wunder [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – N 45 (6). – P. 2270–2280.
35. Tewfik T. L., Al Garni M. Tonsillopharyngitis: clinical highlights. // *J. Otolaryngol.* – 2005. – N 43 (1). – P. 45–49.
36. Volumetric measurements of bacterial cells and extracellular polymeric substance glycoconjugates in biofilms / C. Staudt [et al.] // *Biotechnol. Bioeng.* – 2004. – N 88 (55). – P. 585–592.
37. Xu K. D., Stewart P. S., Xia F. Spatial physiological heterogeneity in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm is determined by oxygen availability // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1998. – N 64 (10). – P. 4035–4039.

Гофман Вера Владимировна – канд. мед. наук, врач клиники оториноларингологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 195044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6; тел.: 8-905-210-80-53, e-mail: gofman.v@mail.ru;

Бакулина Лариса Сергеевна – докт. мед. наук, доцент каф. оториноларингологии Воронежской ГМА им. Н. Н. Бурденко. 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: 8-962-329-11-78, e-mail: t.velichko2012@yandex.ru

**ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

объявляет конкурс на замещение вакантной должности:

научного сотрудника в отдел патофизиологии голоса и речи.

Срок подачи документов – до 1 мая 2013 г.

Справки по телефону: (812) 316-28-52