



Бактериальные биопленки в оториноларингологии

Д.м.н., проф. Е.П. КАРПОВА, к.м.н. Д.А. ТУЛУПОВ

В статье рассматривается роль биопленок в развитии хронической ЛОР-патологии. В настоящее время большинство классов антибактериальных препаратов не обладает достаточной эффективностью в отношении микроорганизмов, образующих биопленки.

В этих условиях наиболее эффективным методом лечения является применение препаратов, вызывающих дезинтеграцию матрикса биопленки. К таким препаратам относится N-ацетилцистеин, эффективность которого в отношении бактериальных биопленок подтверждена результатами многочисленных исследований. При лечении ЛОР-заболеваний в педиатрической практике целесообразно применение топических препаратов N-ацетилцистеина. Комплексные препараты для местного применения Ринофлуимуцил (N-ацетилцистеин 1 г и туаминогептан 0,5 г) и Флуимуцил-антибиотик ИТ (тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат 810 мг) разрешены к применению у детей и могут рассматриваться в качестве препаратов выбора в топической терапии хронического риносинусита, хронического аденоидита, хронического гнойного среднего отита и экссудативного среднего отита.

ки. Все основные респираторные патогены способны к образованию биопленок [3].

В настоящее время считается, что большинство микроорганизмов в естественных и искусственно созданных окружающих средах существует в виде биопленок. Теория о преобладании биопленок над свободно живущими формами микроорганизмов была постулирована в 1978 г. [1]. Согласно этой теории, бактерии основную часть времени развития и размножения находятся в матриксе биопленки, и эти прикрепленные клетки отличаются по физиологическим свойствам от клеток того же штамма, находящихся во взвешенном в среде состоянии (англ. planktonic state) [2]. Жизнедеятельность бактериальных биопленок подчинена некоторым общим закономерностям. Установлено, что бактериальная биопленка проходит три основных этапа своего развития [4]:

- 1) прикрепление бактериальных клеток к поверхности и формирование бактериальной колонии (адгезия) (рис. 1);
- 2) формирование защитного матрикса биопленки (созревание) (рис. 2);
- 3) отделение от зрелой биопленки планктонных клеток (отделение) (рис. 3).

Считается, что планктонную стадию можно рассматривать лишь как способ перемещения микробной клетки от одной поверхности к другой, то есть это кратковре-

Персистирующая бактериальная инфекция – один из важнейших факторов в развитии хронической патологии дыхательной системы. Помимо роста уровня приобретенной резистентности бактерий к антибиотикам существует еще ряд факторов, обуславливающих отсутствие или кратковременность эрадикации бактериальных патогенов. Одним из таких факторов является способность бактерий к образованию биопленок. В последние десятилетия благодаря развитию микроскопической техники накоплено

огромное количество информации о бактериальных биопленках. Биопленка (англ. biofilm) представляет собой сообщество (конгломерат) микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу или к субстрату и покрыты экзополисахаридным матриксом (гликокаликсом), вырабатываемым самими микробами для защиты бактерий внутри биопленки. Существуют как моновидовые, так и многовидовые биопленки. В клинической практике большее значение имеют моновидовые биоплен-

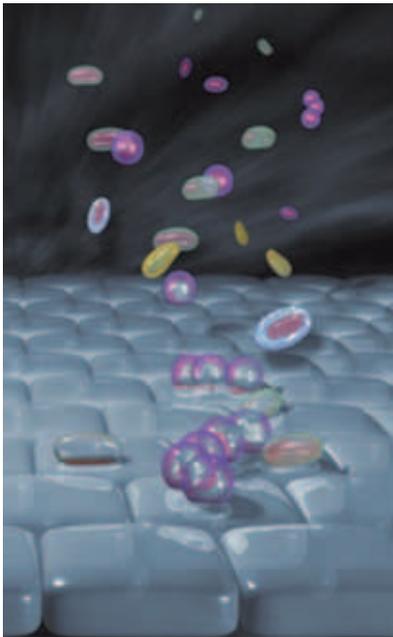


Рис. 1. Первая стадия развития биопленки – адгезия планктонных форм бактерий к поверхности

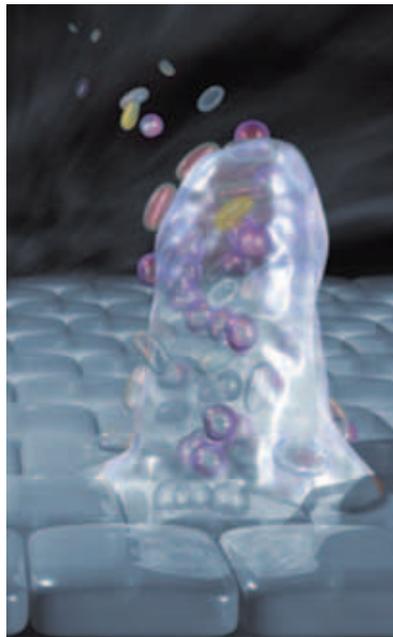


Рис. 2. Вторая стадия развития биопленки – формирование матрикса и организация биопленки



Рис. 3. Третья стадия развития биопленки – отделение новых планктонных бактерий

менное состояние в жизни бактерий [3]. С практической точки зрения наиболее интересна именно первая стадия адгезии, так как бактериальная колония, защищенная матриксом биопленки, является неуязвимой для большинства антимикробных химиопрепаратов и факторов иммунитета макроорганизма. Концентрации антибиотиков, необходимые для достижения бактерицидного эффекта в отношении микроорганизмов, структурированных в биопленку, могут быть в 10–100 раз выше, чем для планктонных форм данной бактерии [5]. Также важно, что бактерии в биопленках могут обмениваться плазмидами, содержащими гены, ответственные за их резистентность к антибиотикам [6]. Таким образом, антибиотики большинства классов способны уничтожить только планктонные клетки, при этом бактерии, находящиеся в биопленках, способны выживать и размножаться и после окончания терапии. Наиболее эффективным методом борьбы с бактериальными биопленками является предотвращение адгезии бактериальных клеток к поверх-

ности. Неприкрепленные планктонные клетки не могут сформировать колонию и синтезировать вещества, составляющие основу матрикса биопленки. Идеальной «платформой» для прикрепления бактериальных клеток является гладкий чужеродный материал, например тимпаностомическая или трахеостомическая трубка. Слизистая оболочка респираторного тракта или поверхность миндалин глотки в условиях длительно текущего воспалительного процесса (понижение pH секрета, понижение парциального давления кислорода, повышение осмоларности) также удовлетворяют условиям формирования и развития бактериальной биопленки [7]. Данные последних исследований свидетельствуют о значимой роли микроорганизмов, образующих биопленки, в развитии хронической ЛОР-патологии. Наибольшая доказательная база роли биопленок на сегодняшний день имеется в отношении хронического среднего отита, хронических аденоидитов [8] и хронических риносинуситов. Так, по данным L. Hall-Stoodley и соавт. (2006),

В последние годы возрос интерес к группе современных мукоактивных препаратов. За это время накоплены данные об их значимом влиянии на бактериальные биопленки. Наиболее изученным препаратом в отношении эффективности воздействия на биопленки является N-ацетилцистеин (Ринофлуимуцил, Флуимуцил, Флуимуцил-антибиотик ИТ).

при обследовании материала, полученного с тимпаностомических трубок от 26 детей с хронической и рецидивирующей патологией среднего уха, биопленки патогенных бактерий были обнаружены в 92% случаев [9]. По данным В. Winther и соавт. (2009), на поверхности удаленных аденоидов бактериальные биопленки были обнаружены в 8 из 9 случаев [10]. В другом исследовании биопленки были получены в 70,8% с образцов небных миндалин [11]. В работе итальянских оториноларинголо-



гов при исследовании 16 образцов небных миндалин и аденоидов и 24 образцов слизистой, взятой при вскрытии клеток решетчатого лабиринта у пациентов с хроническим риносинуситом, биопленки были обнаружены в 57,5% и 41,7% случаев соответственно [12].

С учетом накопленного материала оториноларингологических исследований становится очевидно, что именно биопленки обуславливают персистенцию основных патогенных бактерий, снижая эффективность медикаментозной санации очага инфекции при хронической ЛОР-патологии. Неэффективность медикаментозной терапии в большинстве случаев обуславливает необходимость дальнейшего применения хирургических методов лечения. При этом нет убедительных данных о роли биопленок в развитии острой ЛОР-патологии [13].

К сожалению, на данный момент не найдены абсолютно эффективные методы борьбы с биопленками. Исходя из имеющихся сведений о механизмах образования и физиологии биопленок, наиболее перспективными считают следующие направления лечебной тактики:

- отказ от необоснованного применения внебиотических имплантируемых устройств (например, тимпаностомического шунта);
- использование в схемах антимикробной терапии у пациентов с хронической ЛОР-патологией антибактериальных препаратов, способных в той или иной степе-

ни разрушать структуру биопленок (макролиды) или проникать через биопленки (фторхинолоны), или использование данных препаратов в комбинации с другими группами антибиотиков (например, с бета-лактамами);

- использование модифицированных имплантируемых устройств с антимикробным покрытием (посеребренные или «пропитан-

ность биопленки эпидермального стафилококка происходит дезинтеграция (нарушение структуры) матрикса биопленки. При этом отчетливо прослеживалась корреляция между выраженностью дезинтеграции матрикса с концентрацией N-ацетилцистеина. Установленная минимально необходимая концентрация N-ацетилцистеина составила 2 мг/мл [14].

Накопленный за прошедшие 5 лет материал клинических исследований подтверждает эффективность тиамфеникола глицинат ацетилцистеината (Флуимуцил-антибиотик ИТ), что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора в топической терапии хронического риносинусита, хронического аденоидита, хронического гнойного среднего отита и экссудативного среднего отита.

ные» растворами антисептиков);

- использование в комплексном лечении методов, обладающих дезинтегрирующим действием на биопленки (например, действие ультразвука) [3];

- использование прямых муколитиков, способных воздействовать на адгезию бактерий и разрушать структуру биопленки, усиливая активность антибиотиков.

Одной из главных задач врача в лечении заболеваний, сопровождающихся биопленками, является назначение препаратов, способных воздействовать на биопленки.

В последние годы возрос интерес к группе современных мукоактивных препаратов. За это время накоплены данные об их значимом влиянии на бактериальные биопленки. Наиболее изученным препаратом в отношении эффективности воздействия на биопленки является N-ацетилцистеин (Ринофлуимуцил, Флуимуцил, Флуимуцил-антибиотик ИТ). Еще в 1997 г. в экспериментальном исследовании испанских микробиологов было установлено, что при нанесении раствора N-ацетилцистеина на поверх-

В исследовании шведских микробиологов установлено: эффективность N-ацетилцистеина возрастает с увеличением дозы препарата [15]. Так, при воздействии N-ацетилцистеина в концентрации 0,5 мг/мл нарушается рост бактериальной колонии в 50% случаев, а при воздействии раствора N-ацетилцистеина в более высокой концентрации 2 мг/мл – в 100% случаев. Нарушение роста бактериальной колонии обусловлено нарушением адгезии микробных клеток к твердой поверхности, которая, как говорилось выше, является первым важнейшим этапом в механизме образования биопленок. Помимо бактериостатического эффекта (подавление роста бактерий на твердой поверхности) высокие концентрации раствора N-ацетилцистеина оказывают бактерицидное действие. В экспериментальном исследовании американских инфекционистов установлено, что раствор N-ацетилцистеина в концентрации 80 мг/мл обладает бактерицидной активностью в отношении 99,9% бактериальных клеток и дрожжеподобных грибов. Минимальный бактерицидный эффект отмечается при concentra-

В педиатрической практике в связи с невозможностью применения фторхинолонов (в том числе в виде растворов местного действия) особое внимание уделяется комбинации N-ацетилцистеина и раствора тиамфеникола для местного применения (Флуимуцил-антибиотик ИТ).



ции раствора N-ацетилцистеина 5–10 мг/мл. В клинической практике представляет интерес комбинация N-ацетилцистеина с антибактериальным препаратом (Флуимуцил-антибиотик ИТ) для достижения синергизма в преодолении механизмов защиты биопленок. Это особенно важно в борьбе с полирезистентными видами патогенных бактерий. В исследовании китайских ученых было установлено, что полное разрушение биопленки синегнойной палочки достигается при воздействии N-ацетилцистеина только в концентрации 10 мг/мл, тогда как использование комбинации N-ацетилцистеина с ципрофлоксацином позволяет достичь аналогичного эффекта уже при 2,5 мг/мл муколитика [16].

В педиатрической практике в связи с невозможностью применения фторхинолонов (в том числе в виде растворов местного действия) особое внимание уделяется комбинации N-ацетилцистеина и раствора тиамфеникола для местного применения (Флуимуцил-антибиотик ИТ). Так, в клиническом исследовании итальянских оториноларингологов приняли участие 102 пациента с рециди-

исследования образцов сканирующей электронной микроскопией было установлено, что полная эрадикация патогенных микробов была достигнута в 21 (87,5%) случае. Только у 3 пациентов был обнаружен *Staphylococcus aureus*, при этом все выявленные возбудители *in vitro* сохраняли чувствительность к тиамфениколу [17].

Накопленный за прошедшие 5 лет материал клинических исследований подтверждает эффективность тиамфеникола глицинат ацетилцистеината (Флуимуцил-антибиотик ИТ), что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора в топической терапии хронического риносинусита, хронического аденоидита, хронического гнойного среднего отита и экссудативного среднего отита (особенно у пациентов с тимпаностомической трубкой) [18].

На сегодняшний день в России зарегистрировано множество препаратов N-ацетилцистеина для приема внутрь. Дефицитной остается ниша лекарственных форм N-ацетилцистеина для местного применения. На 2011 г. в России зарегистрировано только 2 препарата N-ацетилцистеина для местного применения. Препарат

Ринофлуимуцил является препаратом выбора в комплексном лечении обострений хронической патологии полости носа и носоглотки, а также острой ринологической патологии, сопровождающейся скоплением в полости носа вязкого секрета. Ринофлуимуцил имеет особое значение в практике амбулаторного врача, поскольку далеко не во всех амбулаторных учреждениях есть необходимое оборудование для проведения более сложных процедур и комплексное лечение рецидивов муколитиками занимает важное место в лечении хронических заболеваний ЛОР-органов.

провожающейся скоплением в полости носа вязкого секрета. Благодаря наличию топической лекарственной формы (назальный спрей) Ринофлуимуцил имеет особое значение в практике амбулаторного врача, поскольку далеко не во всех амбулаторных учреждениях есть необходимое оборудование для проведения более сложных процедур и комплексное лечение рецидивов муколитиками занимает важное место в лечении хронических заболеваний ЛОР-органов.

Не менее ценным в ЛОР-практике является оригинальный препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеината Флуимуцил-антибиотик ИТ. Препарат не имеет аналогов в России. Флуимуцил-антибиотик ИТ является единственным препаратом с официально зарегистрированным показанием для введения внутрь околоносовых пазух и в полость среднего уха. С учетом данных вышеперечисленных исследований Флуимуцил-антибиотик ИТ является препаратом выбора у пациентов с экссудативным средним отитом (в частности, после проведения тимпаностомии) и пациентов с острыми и хроническими риносинуситами. ◉

Флуимуцил-антибиотик ИТ является единственным препаратом с официально зарегистрированным показанием для введения внутрь околоносовых пазух и в полость среднего уха.

вирующей оториноларингологической патологией. У 24 из них (20%) были обнаружены биопленки. Возбудителями являлись *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Всем пациентам, у которых были обнаружены биопленки, был назначен тиамфеникола глицинат ацетилцистеината (Флуимуцил-антибиотик ИТ). В 1-й день препарат вводился внутримышечно, а со 2-го по 10-й день – ингаляционно. После курса лечения на основании

Ринофлуимуцил является комплексным препаратом, содержащим раствор N-ацетилцистеина в концентрации 10 мг/мл и туаминогептан (сосудосуживающий компонент). Учитывая вышеизложенные данные о воздействии N-ацетилцистеина на бактериальные биопленки, можно утверждать, что Ринофлуимуцил является препаратом выбора в комплексном лечении обострений хронической патологии полости носа и носоглотки, а также острой ринологической патологии, со-

Литература
→ С. 58