

УДК 616.313-07-08

*В.І. ПОПОВИЧ<sup>1</sup>, І.В. КОШЕЛЬ<sup>2</sup>, Н.В. БЕЗДІТКО<sup>3</sup>, А.В. ВОЛЯНСЬКИЙ<sup>4</sup>*

## РОЛЬ ЗМІН МІКРОБІОМУ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА МОЖЛИВОСТІ ТОПІЧНИХ АНТИБІОТИКІВ У ЇХ КОРЕКЦІЇ. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

<sup>1</sup>*Львівський медичний університет;*

<sup>2</sup>*Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України;*

<sup>3</sup>*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету МОЗ України;*

<sup>4</sup>*Інститут імунології та мікробіології ім. І.І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України*

Хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів (ВДШ), зокрема носоглотки та носової порожнини, – досить часта патологія, що зустрічаються в ЛОР практиці. Однак окремі статистичні дані по цій нозології в Україні знайти складно, оскільки згідно даних останньої офіційної звітності за даними ДЗ «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України» у 2014 р. поширеність ринітів, риносинуситів та ринофарингітів складала 489,9 випадків на 10 000 населення, а захворюваність – 5-15 випадків на 1 000 населення залежно від сезону. Такі хворі становлять значну частку амбулаторних пацієнтів [1].

Хронічне запалення носоглотки є поширеним захворюванням, особливо у дитячій популяції. Клініцистами до останнього часу використовувався термін «хронічний аденоїдит» [2, 3]. Однак такий термін є емпіричним. Він скоріше використовується як опис клінічного прояву, але не як специфічний термін для діагностики конкретного захворювання, оскільки для «хронічного аденоїдиту» не існує точного визначення чи діагностичних критеріїв, тому цей термін не використовується чинними класифікаціями

[2]. Згідно міжнародних класифікацій, правильним є термін «хронічний назофарингіт» (ХНФ). Він кодується як «J31.1» в МКХ 10 та «CA09.1» в МКХ 11 [4, 5].

Хронічний риносинусит також є одним із найпоширеніших захворювань верхніх дихальних шляхів, однак статистичні показники визначити доволі тяжко, оскільки в МКХ 10 існує код J32 для нозології «хронічний синусит» і тільки в МКХ 11 ця нозологія визначається кодом «CA01.Z». Загальна поширеність, згідно з діагностичними критеріями ЕР<sup>3</sup>ОS, складає 10,9 % (з коливанням у межах від 6,9 до 27,1% залежно від регіону, діагностичних критеріїв та методів дослідження) [6, 7].

Клінічні симптоми ХРС та ХНФ в своїй більшості подібні [8, 9]. Загальними для них є:

1) прояви обструкції верхніх дихальних шляхів, що викликає дихання через рот, сухість у порожнині рота, безперервне або періодичне нічне хропіння та ряд інших наслідків. Утруднене носове дихання і дихання через рот призводить до порушення прикусу [10];

2) гіперсекреція слизу, що проявляється у вигляді передньої ринореї або більш

неприємного з точки зору якості життя синдрому постназального затікання [11]. Синдром постназального затікання виявляється більш ніж у половини пацієнтів [12];

3) коморбідні захворювання: обструктивне сонне апное [13], середній отит [14, 15], тонзиліт [16] та ін.;

4) неприємний запах з порожнини рота (озостомія, галітоз). Раніше вважалося, що причиною озостомії у дітей є порушення функції шлунково-кишкового тракту, такі як гастроєзофагеальний рефлюкс і ларингофарингеальний рефлюкс. Недавні дослідження показали, що причиною озостомії найчастіше є хронічний тонзиліт, хронічний назофарингіт, хронічний риносинусит і субатрофічний риніт [17, 18];

5) синдром кашлю у верхніх дихальних шляхах є поширеною причиною хронічного кашлю у дорослих і дітей і першою основною причиною хронічного кашлю серед європейців і американців [19, 20]. Особливості кашлю, спричиненого ХРС чи ХНФ, такі: кашель виникає або посилюється при зміні положення тіла або переважно виникає після засинання або пробудження вранці. Оскільки пацієнти з хронічним кашлем здебільшого госпіталізуються у відділення педіатрії чи пульмонології, помилкова діагностика та упущення діагнозу є поширеним явищем;

6) персистуюче запалення і пов'язаний із ним рецидивуючий перебіг ХРС і ХНФ.

Хоча клінічні прояви ХНФ та ХРС дещо збігаються, кожен з них обумовлений різними патогенетичними механізмами. Але в обох випадках патогенез ґрунтується на хронічному запаленні, хоча точно визначити, який саме етіопатогенетичний механізм переважає в кожному конкретному випадку, досить складно.

Згідно сучасних поглядів, ХРС визначається як клінічний синдром, що характеризується не менш як 12 тижнями запалення слизової оболонки порожнини носа та приносових пазух [21, 22]. Цей синдром класифікується на два підтипи: CRS (chronic rhinosinusitis) з назальними поліпами (CRSwNP) і CRS без назальних поліпів (CRSSNP), кожен з яких має різноманітні патологічні механізми [23]. Згідно EP<sup>3</sup>OS 2012 при лікуванні ХРСзНП зазвичай засто-

совувалися кортикостероїди, а антибіотики – при ХРСбНП. Обґрунтування цих схем спиралося на давніх припущеннях, що ХРСбНП був результатом недолікованої гострої бактеріальної інфекції, що потім переходила в «хронічну», а ХРСзНП мав якийсь зв'язок із місцевою або системною «алергією». Хірургічне лікування було єдиним варіантом у випадку невдачі консервативного [24]. Щонайменше в останні 20 років стало зрозуміло, що така оцінка була дуже спрощеною. На сьогодні існують різні теорії щодо основного патогенезу ХРС, включаючи реакцію слизової оболонки на грибкові елементи, що передаються повітряно-крапельним шляхом, суперантигенні екзотоксини, що продукуються стафілококком, прозапальні біоплівки, зміни синусазного мікробіому та дефекти бар'єру слизових оболонок з різним типом імунної відповіді [25, 26]. Гіпотеза імунного бар'єру слизових оболонок є найбільш інклюзивною, оскільки вона включає порушення захисних властивостей слизової оболонки, колонізацію бактеріями та грибами, втрату бар'єрної функції, посилення місцевої вродженої та адаптивної імунної відповіді, а також місцевий аутоімунний процес [27]. Назальні поліпи є потенційними наслідками цієї запальної реакції [28]. Донедавна вважалося, що поліпоз пов'язаний в основному із запаленням 2-го типу, але потенційна роль медіаторів типу 1 та 3 у процесі формування носових поліпів продовжує розширюватися [29]. Бактеріальна колонізація, що характеризується порушенням мукоциліарного кліренсу (МЦК), відіграє певну роль у виникненні або підтримці запального процесу при ХРС [30].

Патогенез ХНФ згідно сучасних поглядів пов'язаний насамперед із особливостями функціональної анатомії цього відділу глотки. Глотковий мигдалик (ГМ) є опорною точкою верхніх дихальних шляхів. На ГМ є багато складок або крипт з обмеженим кровотоком, і тому мікроорганізми можуть легко інтегруватися в них. Дослідження з бактеріальним посівом 100 зразків видалених аденоїдів виявили, що тільки 7% зразків не показали бактеріального росту [31]. Виявлено, що найпоширенішими бактеріями є *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus py-*

*ogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* та *Moraxella catarrhalis*. Дещо рідше виділяють інші види стрептококів та стафілококів, а також представників родів нейссерій, коринебактерій та інших. Останнім часом відзначають зростаючу роль атипичних мікроорганізмів (хламідій, мікоплазм та ін.) як збудників хронічних інфекцій ЛОР-органів. Такі бактерії спричиняють стертую, затяжну й атипову картину запалення верхніх дихальних шляхів. Бактерії в аденоїдах, як правило, відповідають бактеріальному складу в порожнині носа, носових пазухах, мигдаликах і випоті середнього вуха та забезпечують персистуючий запальний процес з в'ялим перебігом [32].

Незважаючи на те, що патогенетична роль бактеріальної інфекції у розвитку хронічних запальних процесів ВДШ не доведена, існує гіпотеза, що мікробіом верхніх дихальних шляхів відіграє значну роль у розвитку цих захворювань [33, 34]. Хоча кожне запальне захворювання респіраторного тракту можна диференціювати за допомогою конкретних генетичних та біологічних механізмів, багато з них, включаючи ХНФ та ХРС, пов'язані зі значними змінами в резидентній мікробіоті від «здорового» до «хворого» стану. Гіпотеза дисбіозу – зміна мікробного складу, пов'язана з порушенням локального екологічного ландшафту, широко постулюється як механізм, задіяний у патогенезі вказаних захворювань. Цю гіпотезу підтверджують дослідження, які ідентифікують здорове локальне середовище з певними «ключовими видами» або мікробами, які зазвичай підтримують стабільну та інтерактивну спільноту [30].

Як відомо, усі живі мікроорганізми, які населяють певну анатомічну нішу (віруси, бактерії, гриби тощо), називаються «мікробіотою» або «мікробіомом». Цей термін включає як коменсали (сапрофіти), так і патогени [35]. Порушення мікробіому – зміна кількісного та якісного складу мікроорганізмів – має важливе значення у розвитку запальної патології, особливо в епоху надмірного використання антибіотиків при захворюваннях ВДШ [36].

Показано, що різні локуси людського тіла, в тому числі і голови, представлені дуже різноманітними популяціями мікроор-

ганізмів, що визначає формування окремих бактеріальних спільнот, які мають суттєві відмінності складу [37]. Протягом останніх років мікробіому носоглотки та носової порожнини приділяється все більше уваги. Вважається, що ця анатомічна зона важлива як анатомічно, так і для подальшої колонізації дихальних шляхів.

Мікробіом носової частини глотки людини зазнає значних змін впродовж різних періодів життя. У новонароджених всі порожнини, що контактують із зовнішнім середовищем, первинно стерильні і заселяються бактеріями в перші години після пологів. Зазвичай після народження у здорових дітей в носовій порожнині переважають представники родів *Moraxella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Haemophilus* та *Alloiococcus/Dolosigranulum*, які, ймовірно, походять від материнської шкіри, вагінальних штамів та бактерій грудного молока [38, 39]. З часом носова частина глотки розвивається вже як окрема від ротової порожнини ніша зі своєю, менш різноманітною мікрофлорою. Послідовне відбирання проб з носової частини глотки у відносно здорових дітей першого року життя показало раннє надмірне розмноження стрептококових видів, доповнене *Corynebacterium* і *Dolosigranulum*. У дітей з підвищеною частотою інфекцій респіраторного тракту домінували види *Moraxella*, а бактерії родів *Corynebacterium* і *Dolosigranulum* залишалися менш поширеними [40]. У віці 18 місяців *Enhydrobacter* замінює стрептококові види при описі шести домінуючих таксономічних одиниць (визначених як присутні в понад 50% зразків носоглотки).

У дітей віком 3 роки та старше та в дорослому віці розвивається значне багатство бактеріальних таксонів носової частини глотки, що супроводжується підвищеною різноманітністю сусідньої орофарингеальної флори. Серед дорослих віком 50-80 років зменшується абсолютна кількість бактерій назофаринксу [41]. Топографічна бактеріальна відмінність між носовими ходами та ротовою частиною глотки, що спостерігається у людей середнього віку, зникає у людей літнього віку; такі зміни в мікробіомі можуть сприяти підвищеній схильності до захворювань у цій групі населення [42].

Якщо розглядати сезонні зміни мікробіому носоглотки, то *Proteobacteria* разом з *Fusobacteria* та *Cyanobacteria* кількісно збільшуються восени/взимку, навесні тимчасово зростає кількість представників *Bacillus*, *Brevibacillus*, *Lactobacillus* та *Bacteroides* [43].

В нормі між мікрофлорою, що потрапляє до ВДШ, та місцевими і загальними факторами імунного захисту існує рівновага, порушення якої може обумовити розвиток і прогресування запальних захворювань. Дослідження виявили, що склад мікробіоти носової частини глотки пов'язаний зі схильністю до гострих респіраторних захворювань [44]. Динаміка змін мікробіому має важливе значення для загострення хронічних захворювань ВДШ [45]. Показано, що колонізація патогенами *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* та ін. асоціюється з більшою частотою респіраторних захворювань, в тому числі середнього отиту [46, 47]. Доведено зв'язок між станом мікробіому носової частини глотки та гіпертрофією глоткового мигдалика і синдромом обструктивного сонного апное [48]. Вважається, що стан мікробіому верхніх дихальних шляхів модулює тяжкість респіраторних захворювань.

Вищеописана ситуація викликає велику кількість питань щодо вибору системної або місцевої етіотропної терапії. Оскільки ХНФ та ХРС етіопатогенетично ґрунтуються на хронічному запаленні, пов'язаному в першу чергу з порушенням мікробіому, тому логічним першим кроком є лікування антибіотиками (АБ). Амоксицилін можна застосовувати при неускладненому гострому назофарингіті, однак при хронічних або рецидивуючих інфекціях слід включити інгібітор бета-лактамази, такий як клавуланова кислота. Кліндаміцин або азитроміцин розглядаються як альтернатива у пацієнтів з алергією на пеніцилін [49]. Однак ефективність лікування ХНФ антибактеріальними препаратами невисока. На сьогоднішній день також відсутні дані на підтримку лікування пацієнтів із ХРС або пероральним, або внутрішньовенним введенням антибіотиків. Також відсутні дані на підтримку пролонгованого лікування системними мак-

ролідами у пацієнтів з первинним ХРС [7, 50].

Існує припущення, що неефективність антибіотикотерапії у пацієнтів з ХНФ та ХРС пов'язана саме з бактеріальними біоплівками [51]. Біоплівки – це структуровані спільноти мікроорганізмів, які прилипають до поверхонь, зокрема слизової оболонки респіраторного тракту, та інкапсульовані всередині самопродукованої матриці [52]. На відміну від планктонних (вільно плаваючих) мікробів, мікроорганізми, що входять до біоплівок, демонструють підвищену стійкість до антимікробних засобів та захисних реакцій організму, що ускладнює їх знищення. Формування біоплівки проходить чотири основні стадії: клітинна адгезія, формування мікроколоній, дозрівання біоплівки та дисперсія [53]. Спочатку бактерії прилипають до поверхні слизової оболонки за допомогою поверхневих білків, що сприяє клітинній адгезії та призводить до незворотного прикріплення. Згодом бактерії розмножуються та продукують позаклітинні полімерні речовини, які відіграють життєво важливу роль у формуванні матриці – тривимірної структури біоплівки та підтримці її цілісності. Матриця забезпечує фізичний захист мікробних клітин біоплівки, підвищуючи їхню стійкість до зовнішніх факторів, таких як антибіотики та імунні реакції організму. Тому мікроорганізми, що знаходяться в біоплівках, можуть бути в 500-1000 разів толерантнішими до системних антибактеріальних препаратів, ніж їх планктонні аналоги [54]. В зв'язку з цим, ефективна ерадикація патогенних агентів за допомогою традиційної антибактеріальної терапії є вкрай складною. Досягнувши фази дозрівання, біоплівки розривають захисний позаклітинний матрикс та зазнають дисперсії, вивільняючи бактерії в навколишнє середовище, тим самим підтримуючи їхню присутність та потенціал для спричинення загострень.

Таким чином, при лікуванні пацієнтів з бактеріальними біоплівками наголошується на необхідності пошуку альтернативних терапевтичних варіантів замість системної антибіотикотерапії [55]. Використання місцевої антибіотикотерапії та стентів з антибіотикопокриттям, що забезпечують вищу

концентрацію антибіотиків та зменшують побічні ефекти, може бути корисним, оскільки їх дія спрямована на планктонні форми бактерій.

В даний час як ефективний шлях доставки антибіотиків до цільової ділянки та оптимізації антибіотикотерапії при захворюванні верхніх дихальних шляхів розглядається інтраназальний шлях введення [56, 57]. До переваг інтраназального шляху введення належать:

- зручність та простота застосування, швидкий початок дії;

- можливість створення високої концентрації АБ в осередку інфекційного процесу. Завдяки цьому формуються умови для бактерицидної дії АБ і зменшення вірогідності формування резистентності. При збільшенні місцевої концентрації у деяких АБ виникають додаткові ефекти. Так, суттєва протівірусна дія притаманна рифампіцину у високих концентраціях [58];

- можливість використання менших доз АБ з урахуванням того, що активна речовина не буде розподілятися системно;

- відсутність впливу на мікробіом кишківника. Мікробіота кишечника є основним резервуаром генів стійкості до антибіотиків, відіграє центральну роль у розвитку та передачі антибіотикорезистентності [59]. Саме пероральні антибіотики надають довгостроковий негативний вплив на кишкову мікробіоту та сприяють розвитку стійких до антибіотиків штамів бактерій [60, 61];

- можливість регулювати біодоступність лікарської речовини та тривалість її знаходження в осередку інфекції за рахунок особливостей інтраназальної лікарської форми та варіації складу допоміжних речовин [62-64];

- можливість уникнути небажаної системної побічної дії АБ, зокрема кардіо-, нефро-, ототоксичності та змін мікробіоти шлунково-кишкового тракту, як початкового етапу формування біоплівки [65, 66];

- запобігання можливої взаємодії з іншими ліками, які можуть використовуватись для лікування як основного захворювання, так і супутніх.

Введення АБ інтраназально також пов'язане з низкою труднощів, включаючи мукоциліарний кліренс, рН слизової оболонки

порожнини носа, невеликий об'єм носової порожнини та проблеми стабільності АБ. Ці недоліки та труднощі долаються за рахунок спеціально підібраних допоміжних речовин та технологічних особливостей засобів доставки інтраназальних ліків [67].

Згідно нечисленних публікацій, основна причина застосування місцевих (інтраназальних) антибіотиків пацієнтам із ХРС, що важко піддається лікуванню, полягає у потенційній дії на біоплівки. Пазухи носа таких пацієнтів широко відкриті і повністю доступні для місцевого лікування, і, незважаючи на промивання фізіологічним розчином, лікування топічними/системними кортикостероїдами та/або системними антибіотиками, слизова оболонка пазух носа залишається запаленою. Часто *S. aureus* або *P. aeruginosa* (відповідають за формування біоплівки) культивовані саме з цих пазух [6, 7]. Використання ендоназальної антибактеріальної терапії у пацієнтів із ХНФ сприяє зменшенню вираженості основних клінічних симптомів [68].

Однак на сьогодні існує проблема вибору препарату, який би мав широкий спектр дії, скерованої на найрізноманітніші типи бактерій, що беруть участь у формування біоплівок, а також відповідав вимогам до інтраназальних препаратів. Також важливою вимогою до таких препаратів є ефективність та висока безпечність. Такі властивості має назальний спрей Ізофра, в складі якого діюча речовина фраміцетин – антибіотик з групи аміноглікозидів для місцевого застосування. Це найактивніший ізомер аміноглікозидного АБ неоміцину (ізомер В). Концентрація фраміцетину, що досягається при місцевому застосуванні, забезпечує його бактерицидну активність щодо широкого спектру збудників інфекцій верхніх відділів респіраторного тракту. Фраміцетин майже не проникає в системний кровоток, що забезпечує високий рівень безпеки його застосування, практично унеможливорює передозування. Концентрація фраміцетину, яка досягається при місцевому застосуванні, забезпечує його бактерицидну активність по відношенню до широкого спектру грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, які спричиняють розвиток інфекційних процесів у верхніх

відділах дихальних шляхів [69]. Дрібнодисперсне розпилення назального спрею Ізофра дозволяє розподілити препарат на більшій площі слизової оболонки порожнини носа, що створює оптимальну концентрацію антибіотика безпосередньо в осередку бактеріального запалення.

Однак незважаючи на ці поки що тільки обнадійливі дані, взаємодія місцевих антибактеріальних засобів та біоплівки пот-

ребує подальших ретельних досліджень. Зрештою, більшість досліджень проводилися *in vitro*, і для підтвердження зібраних даних потрібні додаткові клінічні дослідження для розробки нових терапевтичних стратегій лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Нова ера лікування настане з нашим розумінням складності та можливої курабельності біоплівок.

## References

- [Tonsillitis. Evidence-based clinical guideline]. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021\\_639\\_kn\\_tonzylit.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_kn_tonzylit.pdf). [In Ukrainian].
- Wang H. Chronic adenoiditis. *J Int Med Res*. 2020 Nov;48(11):300060520971458. doi: 10.1177/0300060520971458.
- Smilianov YV, Smilianov VA, Sniehirova IA, Smilianova OI. Algorithm of adenoiditis treatment in adults, depending on the pharyngeal tonsil hypertrophy stage. *Wiad Lek*. 2018;71(3 pt 1):564-568.
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10)-WHO Version 2019. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J30-J39>.
- ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Unified clinical protocol for primary and specialized medical care "Chronic rhinosinusitis". Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1793 dated 13.10.2023. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/hr\\_1793\\_13102023.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/hr_1793_13102023.pdf). [In Ukrainian].
- Purnell PR, Ramadan JH, Ramadan HH. Can Symptoms Differentiate Between Chronic Adenoiditis and Chronic Rhinosinusitis in Pediatric Patients. *Ear Nose Throat J*. 2019 Jun;98(5):279-282. doi: 10.1177/0145561319840133.
- Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):274-281. doi: 10.1111/all.13042.
- Poddebniak J, Zielenkiewicz B. Impact of adenoid hypertrophy on the open bite in children. *Otolaryngol Pol*. 2019 Apr 5;73(4):8-13. doi: 10.5604/01.3001.0013.1536.
- Patel A, Brook CD, Levi JR. Comparison of adenoid assessment by flexible endoscopy and mirror exam. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Jul;134:110073. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110073.
- Bezshapochny S, Hasiuk Yu, Smeyanov E. [Hyperplasia and inflammation of the pharyngeal tonsil]. Kyiv: Logos; 2017. 123 p. ISBN 978-617-7442-47-8. [In Ukrainian].
- Coticchia J, Zuliani G, Coleman C, Carron M, Gurrola J 2<sup>nd</sup>, Hauptert M, Berk R. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: Chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Feb;133(2):110-4. doi: 10.1001/archotol.133.2.110.
- Torretta S, Drago L, Marchisio P, Ibba T, Pignataro L. Role of Biofilms in Children with Chronic Adenoiditis and Middle Ear Disease. *J Clin Med*. 2019 May 13;8(5):671. doi: 10.3390/jcm8050671.
- Skoloudik L, Kalfert D, Valenta T, Chrobok V. Relation between adenoid size and otitis media with effusion. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018 Dec;135(6):399-402. doi: 10.1016/j.anorl.2017.11.011.
- Vintilescu ȘB, Ioniță E, Stepan AE, Simionescu CE, Matei M, Stepan MD, et al. Comparative clinicopathological aspects of chronic tonsillitis and adenoiditis in children. *Rom J Morphol Embryol*. 2020 Jul-Sep;61(3):895-904. doi: 10.47162/RJME.61.3.28.
- Sikorska-Żuk M, Bochnia M. Halitosis in children with adenoid hypertrophy. *J Breath Res*. 2018 Feb 20;12(2):026011. doi: 10.1088/1752-7163/aa9b3a.
- Du M, Li L, Jiang H, Zheng Y, Zhang J. Prevalence and relevant factors of halitosis in Chinese subjects: a clinical research. *BMC Oral Health*. 2019 Mar 13;19(1):45. doi: 10.1186/s12903-019-0734-4.

19. Gao F, Gu QL, Jiang ZD. Upper airway cough syndrome in 103 children. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Mar 20;132(6):653-658. doi: 10.1097/CM9.000000000000118.
20. de Benedictis FM, Carloni I, Comberiati P, Shields MD, et al. Wet Cough and Nasal Symptoms in Children: Can We Do Better? *Front Pediatr*. 2019 Nov 26;7:459. doi: 10.3389/fped.2019.00459.
21. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, Hopkins C, Schleimer RP, Lambrecht BN, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Oct 29; 6(1):86. doi: 10.1038/s41572-020-00218-1.
22. Hopkins C, Lee SE, Klimek L, Soler ZM. Clinical Assessment of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1406-1416. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.008.
23. Bayar Muluk N, Cingi C, Scadding GK, Scadding G. Chronic Rhinosinusitis-Could Phenotyping or Endotyping Aid Therapy? *Am J Rhinol Allergy*. 2019 Jan;33(1):83-93. doi: 10.1177/1945892418807590.
24. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Baroody F, Cohen N, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12. doi: 10.4193/Rhino12.000.
25. Xu X, Reitsma S, Wang Y, Fokkens WJ. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2021 Nov;76(11):3349-3358. doi: 10.1111/all.14892.
26. Kato A, Schleimer RP, Bleier BS. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 May;149(5):1491-1503. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.016.
27. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Nov-Dec;7(8):2812-2820.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
28. Huang J, Xu Y. Autoimmunity: A New Focus on Nasal Polyps. *Int J Mol Sci*. 2023 May 8;24(9):8444. doi: 10.3390/ijms24098444.
29. Cui N, Zhu X, Zhao C, Meng C, et al. A Decade of Pathogenesis Advances in Non-Type 2 Inflammatory Endotypes in Chronic Rhinosinusitis: 2012-2022. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(12):1237-1253. doi: 10.1159/000532067.
30. Cho DY, Hunter RC, Ramakrishnan VR. The Microbiome and Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 May;40(2):251-263. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.009.
31. Badran H, Salah M, Fawzy M, Sayed A, Ghaith D. Detection of Bacterial Biofilms in Chronic Pharyngitis Resistant to Medical Treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 Jul;124(7):567-71. doi: 10.1177/0003489415570934.
32. 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 Otolaryngol*. 2019 Apr;139(4):345-350. doi: 10.1080/00016489.2019.1571282.
33. Flynn M, Dooley J. The microbiome of the nasopharynx. *J Med Microbiol*. 2021 Jun;70(6):001368. doi: 10.1099/jmm.0.001368.
34. Ghosh Moulic A, Deshmukh P, Gaurkar SS. A Comprehensive Review on Biofilms in Otorhinolaryngology: Understanding the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategies. *Cureus*. 2024 Apr 4;16(4):e57634. doi: 10.7759/cureus.57634.
35. Dimitri-Pinheiro S, Soares R, Barata P. The Microbiome of the Nose-Friend or Foe? *Allergy Rhinol (Providence)*. 2020 Mar 13;11:2152656720911605. doi: 10.1177/2152656720911605.
36. Dekker A, Verheij T, van der Velden A. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. *Fam Pract*. 2015;32:401-407. doi: 10.1093/fampra/cmv019.
37. Samarrai R, Frank S, Lum A, Woodis K, Weinstein G, Roberts D. Defining the microbiome of the head and neck: A contemporary review. *Am J Otolaryngol*. 2022 Jan-Feb;43(1):103224. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103224.
38. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):704-15. doi: 10.1016/j.chom.2015.03.008.
39. de Steenhuijsen Pitsers WA, Sanders EA, Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Aug 19;370(1675):20140294. doi: 10.1098/rstb.2014.0294.
40. Bosch AATM, de Steenhuijsen Pitsers WAA, van Houten MA, Chu MLJN, Biesbroek G, Kool J, et al. Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Dec 15;196(12):1582-1590. doi: 10.1164/rccm.201703-0554OC.
41. de Steenhuijsen Pitsers WA, Huijskens EG, Wyllie AL, Biesbroek G, et al. Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderly pneumonia patients. *ISME J*. 2016 Jan;10(1):97-108. doi: 10.1038/ismej.2015.99.
42. Whelan FJ, Verschoor CP, Stearns JC, Rossi L, Luinstra K, Loeb M, et al. The loss of topography in the microbial communities of the upper respiratory tract in the elderly. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 May;11(4):513-21. doi: 10.1513/AnnalsATS.201310-351OC.

43. Bogaert D, Keijsers B, Huse S, Rossen J, Veenhoven R, van Gils E, et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One*. 2011 Feb 28;6(2):e17035. doi: 10.1371/journal.pone.0017035.
44. Dubourg G, Edouard S, Raoult D. Relationship between nasopharyngeal microbiota and patient's susceptibility to viral infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Jun;17(6):437-447. doi: 10.1080/14787210.2019.1621168.
45. Popovych VI, Leta OI, Koshel IV. The Rehabilitation of the Nasopharyngeal Microbiome in Patients with Chronic Nasopharyngitis. *Acta Balneol, TOM LXIV, Nr 4(170);2022:337-341*. doi: 10.36740/ABAL202204111.
46. Chapman TJ, Morris MC, Xu L, Pichichero ME. Nasopharyngeal colonization with pathobionts is associated with susceptibility to respiratory illnesses in young children. *PLoS One*. 2020 Dec 11;15(12):e0243942. doi: 10.1371/journal.pone.0243942.
47. Kim SK, Hong SJ, Pak KH, Hong SM. Analysis of the Microbiome in the Adenoids of Korean Children with Otitis Media with Effusion. *J Int Adv Otol*. 2019 Dec;15(3):379-385. doi: 10.5152/iao.2019.6650.
48. Johnston JJ, Douglas R. Adenotonsillar microbiome: an update. *Postgrad Med J*. 2018 Jul;94(1113):398-403. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135602.
49. Geiger Z, Gupta N. Adenoid Hypertrophy. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536984/>.
50. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
51. Ghosh Moulic A, Deshmukh P, Gaurkar SS. A Comprehensive Review on Biofilms in Otorhinolaryngology: Understanding the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategies. *Cureus*. 2024 Apr 4;16(4):e57634. doi: 10.7759/cureus.57634.
52. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021 Dec;52(4):1701-1718. doi: 10.1007/s42770-021-00624-x.
53. Huang Y, Qin F, Li S, Yin J, Hu L, Zheng S, et al. The mechanisms of biofilm antibiotic resistance in chronic rhinosinusitis: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 9;101(49):e32168. doi: 10.1097/MD.00000000000032168.
54. Abebe GM. The Role of Bacterial Biofilm in Antibiotic Resistance and Food Contamination. *Int J Microbiol*. 2020 Aug 25;2020:1705814. doi: 10.1155/2020/1705814.
55. Shariati A, Vesal S, Khoshbayan A, Goudarzi P, Darban-Sarokhalil D, Razavi Sh, et al. Novel strategies for inhibition of bacterial biofilm in chronic rhinosinusitis. *J Appl Microbiol*. 2022 Apr;132(4):2531-2546. doi: 10.1111/jam.15398.
56. Kim J, De Jesus O. Medication Routes of Administration. [Updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>.
57. Mardikasari SA, Sipos B, Csóka I, Katona G. Nasal route for antibiotics delivery: Advances, challenges and future opportunities applying the quality by design concepts. *Journal of drug delivery science and technology*. 2022;77:103887. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103887>.
58. Panayiotakopoulos GD, Papadimitriou DT. Rifampicin for COVID-19. *World J Virol*. 2022 Mar 25;11(2):90-97. doi: 10.5501/wjv.v11.i2.90.
59. Appel TM, Vehreschild MJ. [Role of the gut microbiome in the development and transfer of antibiotic resistances]. *Inn Med (Heidelb)*. 2022 Oct;63(10):1043-1050. doi: 10.1007/s00108-022-01400-1. [Article in German].
60. Nausch B, Bittner CB, Höller M, Abramov-Sommeriva D, Hiergeist A, Gessner A. Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Sep 29;11(10):1331. doi: 10.3390/antibiotics11101331.
61. Huang C, Feng S, Huo F, Liu H. Effects of Four Antibiotics on the Diversity of the Intestinal Microbiota. *Microbiol Spectr*. 2022 Apr 27;10(2):e0190421. doi: 10.1128/spectrum.01904-21.
62. Kulkarni VS, Shaw Ch. Essential Chemistry for Formulators of Semisolid and Liquid Dosages. Academic Press; 2016. Chapter 6, Aerosols and Nasal Sprays; p. 71-97. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801024-2.00006-6>.
63. Mardikasari SA, Sipos B, Csóka I, Katona G. Nasal route for antibiotics delivery: Advances, challenges and future opportunities applying the quality by design concepts. *Journal of drug delivery science and technology*. 2022;77:103887. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103887>.
64. Katare P, Medhe TP, Nadkarni A, Deshpande M, Tekade RK, Benival D, Jain A. Nasal Drug Delivery System and Devices: An Overview on Health Effects. *ACS Chemical Health & Safety*. 2024;31(2):127-143. doi: 10.1021/acs.chas.3c00069.
65. Babenko MM, Drogozov SM. [The lethal effect of drugs]. Kharkiv; 2023. 196 p. [In Ukrainian].
66. Patel P, Wermuth HR, Calhoun C, et al. Antibiotics. [Updated 2023 May 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/>.
67. Scherließ R. Nasal formulations for drug administration and characterization of nasal preparations

- in drug delivery. Ther Deliv. 2020 Mar;11(3):183-191. doi: 10.4155/tde-2019-0086.
68. Popovych VI, Koshel IV. A Pragmatic, Individually Randomised, Open-Label, Retrospective Study of The Efficacy of Topical Therapy with Framycetin in The Treatment of Exacerbation of Chronic Nasopharyngitis. Archives of Microbiology and Immunology. 2023;(7):213-221. <https://www.doi.org/10.26502/ami.936500118>.
69. <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?openDocument&type=1D0805C3F9FAFD04C225891E0037E3F4>.

Надійшла до редакції 04.07.2025

© В.І. Попович, І.В. Кошель, Н.В. Бездітко, А.В. Волянський, 2025

## РОЛЬ ЗМІН МІКРОБІОМУ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА МОЖЛИВОСТІ ТОПІЧНИХ АНТИБІОТИКІВ У ЇХ КОРЕКЦІЇ. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД.

<sup>1</sup>Попович ВІ, <sup>2</sup>Кошель ІВ, <sup>3</sup>Бездітко НВ, <sup>4</sup>Волянський АВ

<sup>1</sup>Львівський медичний університет;

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України;

<sup>3</sup>Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету МОЗ України;

<sup>4</sup>Інститут імунології та мікробіології ім. І.І. Мечникова  
Національної академії медичних наук України

### А н о т а ц і я

Хронічний назофарингіт (ХНФ) та хронічний риносинусит (ХРС) є поширеними захворюваннями, що мають вплив на якість життя та формування вторинної патології, особливо у дітей. Клінічні прояви ХНФ та ХРС дещо збігаються, а патогенез в обох випадках ґрунтується на хронічному запаленні. Незважаючи на те, що патогенетична роль бактеріальної інфекції у розвитку вказаних процесів не доведена, існує гіпотеза, що зміни мікробіому верхніх дихальних шляхів відіграють значну роль у розвитку цих захворювань.

У статті представлено огляд сучасних уявлень щодо ролі мікробіому та бактеріальних біоплівок у патогенезі ХНФ та ХРС. Розглядаються ключові етіопатогенетичні механізми, включно з імунною дисфункцією слизового бар'єру, мікробним дисбіозом і формуванням біоплівок, що сприяють персистенції запалення. Акцентовано увагу на неефективності системної антибіотикотерапії у боротьбі з біоплівками, що обумовлює необхідність пошуку альтернативних підходів. Окрема частина присвячена можливостям інтраназального введення антибіотиків, зокрема розчину фраміцетину (назальний спрей Ізофра), як перспективної та безпечної стратегії місцевої терапії.

Автори підкреслюють необхідність подальших клінічних досліджень для оптимізації лікувальної тактики при ХНФ та ХРС з урахуванням необхідності впливу на мікробний компонент складного патогенезу хронічного запалення.

**Ключові слова:** назофарингіт, риносинусит, дисбіоз, лікування, фраміцетин.

# THE ROLE OF MICROBIOME CHANGES IN THE FORMATION OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT AND THE POTENTIAL OF TOPICAL ANTIBIOTICS IN THEIR CORRECTION. ANALYTICAL REVIEW

<sup>1</sup>Popovych V, <sup>2</sup>Koshel I, <sup>3</sup>Bezdetko N, <sup>4</sup>Volianskyi A

<sup>1</sup>Lviv Medical University;

<sup>2</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University;

<sup>3</sup>Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine;

<sup>4</sup>State Institution «I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

## *A b s t r a c t*

Chronic nasopharyngitis (CNP) and chronic rhinosinusitis (CRS) are both common diseases that affect the quality of life and making secondary pathology, especially in children. The clinical symptoms of CNP and CRS mostly coincide, and the pathogenesis in both cases is based on chronic inflammation. Despite the fact that the pathogenetic role of bacterial infection in these processes development has not been proven, there is a hypothesis that changes in the upper respiratory tract microbiome play a significant role in the development of these diseases.

The article presents a review of current ideas about the role of the microbiome and bacterial biofilms in the pathogenesis of CNP and CRS. The key etiopathogenetic mechanisms are considered, including immune dysfunction of the mucosal barrier, microbial dysbiosis, and the formation of biofilms that contribute to the persistence of inflammation. The focus is on the ineffectiveness of systemic antibiotic therapy in the fight against biofilms, which necessitates the search for alternative approaches. A separate section is devoted to the possibilities of intranasal administration of antibiotics, in particular framycetin solution (Izofra nasal spray), as a promising and safe strategy for local therapy.

The authors emphasize the need for further clinical studies to optimize treatment tactics for CNF and CRS, taking into account the need to influence the microbial component of the complex pathogenesis of chronic inflammation.

**Keywords:** nasopharyngitis, rhinosinusitis, dysbiosis, treatment, framycetin.