



## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ СИНУСИТОВ

Попова Г. П., Накатис Я. А., Рымша М. А.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Россия  
(Зав. каф. оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета – проф. Я. А. Накатис)

## PHOTODYNAMIC THERAPY OF CHRONIC SINUSITIS

Popova G. P., Nakatis Ya. A., Rymsha M. A.

State Budget Educational Institution of Higher Vocational Education Saint Petersburg State University,  
Saint-Petersburg, Russia

В статье представлен обзор литературы по современным подходам к лечению хронических синуситов и месту фотодинамической терапии воспалительных заболеваний придаточных пазух носа. Поиски новых методов лечения данного заболевания весьма актуальны, так как многолетний опыт использования хирургической и консервативной тактик показывает, что эффективной и бесспорной схемы помощи таким пациентам до сих пор не найдено.

**Ключевые слова:** хронический синусит, антибиотикорезистентность, биопленки, фотодинамическая терапия.

**Библиография:** 47 источников.

The article presents a review of literature on modern approaches to the treatment of chronic sinusitis and place of the photodynamic therapy of the paranasal sinuses inflammatory diseases. The search for new methods of treatment of this disease is highly relevant, as many years of surgical and conservative tactics experience indicates that effective and indisputable scheme of assistance to such patients was not found.

**Key words:** chronic sinusitis, antibiotic resistance, biofilms, photodynamic therapy.

**Bibliography:** 47 sources.

Хронические синуситы являются одной из наиболее часто встречающихся нозологий в практике оториноларинголога. Заболеваемость хроническими синуситами в России с 2000 г. выросла в два раза [1]. Одновременное наличие аллергического ринита и хронического синусита встречается в 25–70% случаев [2]. При хронических синуситах часто приходится при обострениях прибегать к антибактериальному лечению, и в связи с этим возникает устойчивость ко многим видам антибиотиков. Рост числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий заставляет обратить внимание на новые методы антибактериального лечения, такие как антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ).

Данные исследований, посвященных предполагаемым возбудителям хронического синусита, сильно разнятся. При сравнении бактериальных изолятов от пациентов с острым и хроническим синуситом исследователи выявили большую встречаемость *S. aureus*, грамотрицательных палочек и анаэробных бактерий у лиц с хроническим синуситом [3, 4]. Однако исследования не выявили значительной разницы в составе бактериальной флоры у здоровых лиц и лиц, страдающих хроническим синуситом [5].

*S. aureus* является наиболее распространенным патогеном, выделяемым у представителей европейской популяции, страдающих хроническим синуситом [6]. Суперантигены золотистого стафилококка могут вызывать эозинофильное воспаление и способствуют продуктивной реакции слизистой оболочки околоносовых пазух [7]. Сильная корреляция между *S. aureus* и наличием назальных полипов [8], а также высокая частота встречаемости этого патогена у лиц с полипозным хроническим синуситом подтверждают эту гипотезу [9]. Однако, несмотря на эти данные, нельзя сказать, что существует достаточно доказательств прямой этиологической роли *S. aureus* в развитии хронического синусита, поскольку во многих исследованиях показано, что этот возбудитель не всегда выделяется у лиц с полипозным синуситом и практически никогда не обнаруживается у пациентов с хроническим синуситом без полипов [10].

Полипы полости носа достаточно часто ассоциированы с грибковым аллергическим риносинуситом, в патогенезе которого наиболее значимую роль играют эозинофильное воспаление и продукция муцина [11]. Подтвердить грибковую этиологию синусита лабораторными и бактерио-



логическими методами бывает непросто, зачастую приходится прибегать к комплексной диагностике, в результате которой наиболее часто обнаруживают *Aspergillus flavus* [12].

В настоящее время известно, что возбудители, в том числе и грибы, вызывающие воспаление слизистых оболочек околоносовых пазух, образуют так называемые биопленки [13, 14]. Образование биопленок является защитным механизмом, предохраняющим бактерии от воздействия иммунной системы организма и антибиотиков. Было показано, что бактерии, входящие в состав биопленок, более вирулентны, чем свободные формы [15]. К наиболее часто встречаемым относятся *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* и *S. pneumoniae*, новые молекулярные методы диагностики позволили обнаружить у пациентов с хроническим синуситом анаэробные возбудители (*Propionibacter*, *Corynebacter*, *Diaphorobacter*) [16].

Биопленки обнаруживаются как при полипозном синусите, так и синусите без полипов, при этом частота обнаружения биопленок варьируется в разных источниках от 30 до 100%, что, вероятнее всего, связано с различными методами детекции [17]. Статистический анализ показал, что наличие биопленок, образованных бактериями, ведет к утяжелению течения хронического синусита и повышению частоты хирургических осложнений [18, 19].

Для эрадикации *S. aureus*, *S. pneumoniae* и грамотрицательных палочек назначают высокие дозы амоксицилина (2 г/д), защищенные пенициллины (амоксициллин с сульбактамом или клавулановой кислотой), цефалоспорины и фторхинолоны последних поколений, поскольку эти препараты обладают широким спектром действия и хорошей бактерицидной активностью в отношении аэробных бактерий и стафилококков [20]. В соответствии с международными рекомендациями EPOS 2012 оправдано назначение макролидов на срок не менее 4 недель. У пациентов с полипозной формой хронического синусита после проведения 4–8-недельного курса лечения кларитромицином или рокситромицином наблюдалось уменьшение размера полипов приблизительно на 50%. Антибиотики группы макролидов способны оказывать терапевтический эффект и при лечении хронического синусита без полипов. Существует несколько исследований, посвященных этой теме [21, 22].

Одной из распространенных ошибок является попытка заменить системную антибиотикотерапию местной. Анализ литературы показал, что назначение местных препаратов антибиотиков при хроническом синусите не имеет значимого терапевтического эффекта [23].

В литературе существует мнение о том, что причиной развития антибиотикорезистентно-

сти является назначение низких доз антибиотиков, которые не достаточны для полного подавления патогенной флоры. Так, в исследовании, проведенном Videler и др., показано, что после 12-недельного курса азитромицина наблюдается увеличение числа резистентных культур, выделяемых у больных [24]. В России резистентность к кларитромицину остается относительно низкой и составляет, к примеру, для  $\beta$ -гемолитического стрептококка 11,3% [25]. В то же время есть тенденция к росту резистентности, в Восточной Азии устойчивость  $\beta$ -гемолитического стрептококка к кларитромицину достигает уже 70% [26]. Таким образом, можно сказать, что проблема адекватной антибиотикотерапии в современной ЛОР-практике остается актуальной.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это вариант химиотерапевтического лечения, при котором накопленное в ткани вещество-фотосенсибилизатор (ФС) активируется светом с определенной длиной волны с дальнейшим протеканием фототоксической реакции [27, 28]. Молекулы ФС накапливаются избирательно в зависимости от обменных процессов в клетке и рН среды, при закислении в опухолевых тканях или при воспалении накопление ФС возрастает. Высокоэнергетические кванты света переводят молекулу ФС из основного в метастабильное синглетное состояние. В дальнейшем молекула ФС может либо вернуться к исходной молекуле, что сопровождается флуоресценцией, либо перейти в триплетное возбужденное состояние. В последнем случае молекула ФС становится высокоактивной и может вступать во взаимодействие с мембранами клеток, инициируя перекисное окисление липидов и накопление свободных радикалов, и передавать энергию молекулам кислорода, переводя их из основного триплетного состояния в синглетное с высокой химической активностью [29]. Кислород в синглетном состоянии также способен вызывать окисление ненасыщенных липидов мембран, различных молекул, в том числе аминокислот белков, что приводит к развитию процессов некроза и апоптоза в клетках [30].

В течение продолжительного периода единственной областью широкого применения ФДТ оставалась онкология. В процессе развития и оптимизации методов и технологий в ФДТ стало возможным применение данного способа в качестве антимикробной терапии гнойно-воспалительных процессов в оториноларингологии [31].

Для безопасного и эффективного проведения ФДТ большое значение имеет используемый источник света. Теоретически, для описываемой методики подходит любой световой источник с соответствующими характеристиками спектра, которые совпадают со спектром поглощения ФС

[32]. Изначально для ФДТ стали использовать некогерентные источники света (лампы), ширина спектра которых ограничивалась до необходимой светофильтрами. Преимуществами ламп являются их относительная дешевизна и простота устройство, однако возможность добиться канализации света остается практически недостижимой. Лампы накаливания, или так называемые галогеновые лампы, дают световой спектр от инфракрасного (ИК) до ультрафиолетового излучения. Лучи красного спектра света ( $\lambda$  660 нм) проникают в ткани глубже, лучи синего и фиолетового спектра обладают поверхностным воздействием ( $\lambda$  400 нм).

В ФДТ применяются также светодиодные лампы, ширина полосы излучения которых составляет всего 5–10 нм. Светодиоды позволяют получать весь спектр из видимой области света, что делает их перспективными при локальной ФДТ, однако их мощность, надежность и терапевтическая эффективность уступают лазерам [33].

В качестве источника света для ФДТ наиболее широкое применение в настоящее время нашли лазеры. Их отличают такие свойства, как монохроматичность, повышенная спектральная яркость, когерентность и возможность получить как короткие импульсы света, так и непрерывное излучение. Для лечения гнойно-воспалительных заболеваний распространено использование диодных и гелий-неоновых лазеров с длиной волны 660 и 633 нм, изучение излучений в данных диапазонах показывает эффективность при хронических и острых синуситах [34] и тонзиллитах [35].

Не менее важным аспектом в ФДТ является выбор подходящего ФС. При выборе ФС нужно учитывать его фармакокинетические и токсические свойства, а также физиологические и анатомические особенности тканей и органов, которые планируется подвергнуть ФДТ. Были сформулированы оптимальные требования к ФС: низкая токсичность при необходимых терапевтических дозах, селективность аккумуляции в патологических тканях, быстрота выведения из организма [36].

Именно развитие ФС сделало возможным применение ФДТ не только при опухолевых заболеваниях, но и для лечения различных других патологических состояний тканей и органов. Относительно низкая токсичность и способность к избирательному накоплению в патологически измененных тканях делает их перспективными препаратами для лечения хронических синуситов.

В области шеи и головы биопленки являются одним из главных этиологических факторов периодонтита, раневых инфекций, ротового кандидоза и инфекций уха и пазух носа [37, 38]. В последние несколько десятилетий появилось много отчетов об эффективности эрадикации различных микроорганизмов с помощью ФДТ, в том

числе грамотрицательных и грамположительных антибиотик-резистентных бактерий. Имеются данные об эффективном лечении антибиотик-резистентных биопленок с использованием ФДТ с метиленовым синим в качестве ФС [39].

Была также продемонстрирована *in vitro* эффективность ФДТ в устранении антибиотик-резистентных биопленок (микроорганизмов), которые вызывают хронические синуситы. Планктонные бактерии и грибы и полимикробные биопленки из синегнойной палочки и метициллин-резистентного золотистого стафилококка выращивались на силиконовых подложках и подвергались воздействию света с длиной волны 670 нм в присутствии метиленового синего. Эффективность устранения биопленок после однократной процедуры составила >99,9% [40]. Дальнейшие исследования при выращивании данных биопленок в новой анатомически правильной модели верхнечелюстного синуса с использованием метиленового синего с ЭДТА в качестве ФС также показали эффективность эрадикации >99,99% [41].

В исследовании ФДТ на живой модели человеческой слизистой оболочки с реснитчатым эпителием EriAirway изучались группы с воздействием только лазера, с добавлением только ФС, группа полноценной процедуры ФДТ и контрольная группа без воздействий. В итоге ни в одной группе не было выявлено гистологических изменений слизистой оболочки, что позволило сделать вывод о безопасности применения методики ФДТ *in vivo* [42].

Была проведена работа, в которой изучалось действие ФДТ у собаки с хроническим риносинуситом. Компьютерная томография выявила помутнения с мягкой тканью или жидкостью во фронтальных синусах и левой носовой полости, что оказалось миксоматозными полипами. Лечение преднизолоном не дало никаких эффектов, однако ФДТ с использованием производного бензопорфирина уменьшило как количество ткани, так и воспалительные проявления [43].

Изучение накопления ФС-производных хлорина е6 (фотодитазина, радахлорина, бальзама Залевского) у пациентов с хроническими тонзиллитами и риносинуситами с применением матричного светодиодного прибора 405 нм и лазерной установки 662 нм показало понижение флуоресценции при проведении ФДТ от 50 до 92,7%, что указывает на высокоинтенсивный распад ФС с образованием большого количества синглетного кислорода, что подтверждалось и клиническими данными [36].

Проведено сравнение лазерного облучения в ближнем ИК-диапазоне с использованием в качестве ФС индоцианинового зеленого и без ФС при хроническом риносинусите. В группе с ФС



использовался лазер с длиной волны 810 нм, а в группе без ФС – 940 нм, обладающий способностью убивать бактерии оптическим и тепловым воздействием. В итоге использование ФДТ оказалось субъективно и объективно (оценка по системе SNOT20) эффективнее и безопаснее, было воспроизводимо и не воздействовало на подвижность ресничек [44].

Методика проведения ФДТ при хронических синуситах в различных исследованиях остается очень схожей. В России разработана методика лечения острых синуситов (пат. 2228775 РФ, А. Н. Наседкин, А. В. Решетников, С. В. Грачев и др., 2012). Применение данной методики в ЛОР-клинике МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского у пациентов с хроническим гнойным гайморитом показало, что из 65 пациентов, проходивших ФДТ с использованием радахлорина в качестве ФС, у 62 пациентов наступило полное купирование заболевания (отсутствие жалоб, клинических признаков, двукратные отрицательные результаты бактериологического посева), а у 3 пациентов с одонтогенным гайморитом наблюдалось начальное улучшение состояния, но в последующем продолжала высеваться микрофлора, хотя и в гораздо меньших титрах. Отдаленный контроль от полутора до трех лет не показал рецидива заболевания ни у одного из 62 дошедших до конца лечения пациентов [45]. Активно исследуется в качестве фотосенсибилизатора метиленовый синий. Примечательно, что максимальный эффект получен не только при воздействии на бактериальную флору в виде

граммположительных кокков, но и на грибы рода *Candida*. Минимальный эффект достигнут при возбудителях рода *Acinetobacter* [46]. На успешные результаты фотодинамической терапии в отношении патогенных грибов, особенно рода *Candida*, указывают и зарубежные источники, однако они используют иные фотосенсибилизаторы (эритрозин – пищевой краситель Е 127) и источники излучения (в частности, некогерентный зеленый неоновый свет) [47]. Это имеет важное значение, учитывая что в этиопатогенезе полипозных синуситов все большая роль отдается грибковой флоре.

**Заключение.** Подводя итоги краткого обзора применения фотодинамической терапии в отоларингологии, необходимо отметить, что основными проблемами в лечении больных с хроническими синуситами начинают выступать антибиотикорезистентность и образование устойчивых биопленок. Метод фотодинамической терапии практически не обладает специфичностью в отношении какого-либо вида бактерий и грибов и в связи с этим может одинаково действовать на все популяции в биопленке. Несмотря на большое количество исследований, приведенных в зарубежной и отечественной литературе, посвященных фотодинамической терапии, остается много невыясненных вопросов, например воздействие ФС на состояние факторов местного иммунитета слизистых оболочек, значение реактивных явлений после процедуры ФДТ и соответственно правильный подбор дозы излучения, что требует дальнейшего изучения проблемы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчун В. Т., Гуров А. В., Мужичкова А. В. Эпидемиологические аспекты синуситов и основные подходы к лечению // Вестн. оториноларингологии. 2010. № 5. С. 201–203.
2. Feng C. H., Miller M. D., Simon R. A. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis // Am. Journ. Rhinol. Allergy. 2012. Vol. 26, N 3. P. 187–190
3. Mantovani K., Bisanha A. A., Demarco R. C., Tamashiro E., Martinez R., Anselmo-Lima W.T. Maxillary sinuses microbiology from patients with chronic rhinosinusitis // Braz. Journ. Otorhinolaryngol. 2010. Vol. 76, N 5. P. 548–551.
4. Brook I. Anaerobic bacteria in upper respiratory tract and head and neck infections: microbiology and treatment // Anaerobe. 2012. Vol. 18, N 2. P. 214–220.
5. Niederfuhr A., Kirsche H., Riechelmann H., Wellinghausen N. The bacteriology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps // Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009. Vol. 135, N 2. P. 131–136.
6. Larson D. A., Han J. K. Microbiology of sinusitis: does allergy or endoscopic sinus surgery affect the microbiologic flora? // Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011. Vol. 19, N 3. P. 199–203.
7. Derycke L., Pérez-Novo C., Van Crombruggen K., Corriveau M.N., Bachert C. Staphylococcus aureus and Chronic Airway Disease // World Allergy Organ J. 2010. Vol. 3, N 8. P. 223–228.
8. Van Zele T., Gevaert P., Watelet J. B., Claeys G., Holtappels G., Claeys C. et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis // Journ. Allergy Clin Immunol. 2004. Vol. 114, N 4. P. 981–983.
9. Sachse F., Becker K., von Eiff C., Metze D., Rudack C. Staphylococcus aureus invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 in nasal epithelial cells in vitro // Allergy. 2010. Nov. Vol. 65(11). P. 1430–1437.
10. 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. Vol. 50, Suppl. 23. P. 1–298.
11. London N. R., Reh D. D. Differential Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps // Adv. Otorhinolaryngol. 2016. Vol. 79. P. 1–12. doi: 10.1159/000444957. Epub 2016 Jul 28.
12. Singh, Gupta, Verma, Khare, Ahamad, Verma. Fungal Rhinosinusitis: Microbiological and Histopathological Perspective. // Journ. Clin Diagn Res. 2017 Jul. N 11(7): DC10-DC12. doi: 10.7860/JCDR/2017/25842.10167. Epub 2017 Jul 1.

13. Tamashiro E., Antunes M. B., Palmer J. N., Cohen N. A., Anselmo-Lima W. T. Implications of bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis // *Braz Journ. Infect Dis.* 2009. Vol. 13, N 3. P. 232–235.
14. Healy D. Y., Leid J. G., Sanderson A. R., Hunsaker D. H. Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008. Vol. 138, N 5. P. 641–647.
15. Foreman A., Psaltis A. J., Tan L.W., Wormald P.J. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis // *Am Journ. Rhinol Allergy.* 2009. Vol. 23, N 6. P. 556–561.
16. Stephenson M. F., Mfuna L., Dowd S. E., Wolcott R. D., Barbeau J., Poisson M., James G., Desrosiers M. Molecular characterization of the polymicrobial flora in chronic rhinosinusitis // *Journ. Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010. Vol. 39, N 2. P. 182–187.
17. Sanderson A. R., Leid J. G., Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis // *Laryngoscope.* 2006. Vol. 116, N 7. P. 1121–1126.
18. Cohen M., Kofonow J., Nayak J. V., Palmer J. N., Chiu A. G., Leid J. G., Cohen N. A. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review // *Am Journ. Rhinol Allergy.* 2009. Vol. 23, N 3. P. 255–260.
19. Sun Y., Zhou B., Wang C. S., Huang Q., Zhang Q., Han Y. H. et al. Clinical and histopathologic features of biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients // *Chin Med Journ. (Engl).* 2012. Vol. 125, N 6. P. 1104–1109.
20. Anon J., Jacobs M. R., Appelbaum P. C. Mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens // *Clin Lab Med.* 2004. Vol. 24, N 2. P. 419–453.
21. Ragab S. M., Lund V. J., Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial // *Laryngoscope.* 2004. Vol. 114, N 5. P. 923–930.
22. Cervin A., Kalm O., Sandkull P., Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002. Vol. 126, N 5. P. 481–489.
23. Desrosiers M. Y., Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001. Vol. 125, N 3. P. 265–269.
24. Videler W. J., Badia L., Harvey R. J., Gane S., Georgalas C., van der Meulen F. W et al. Lack of efficacy of long term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: randomized controlled trial // *Allergy.* 2011. Vol. 66, N 11. P. 1457–1468.
25. Страчунский Л. С., Каманин Е. И., Тарасов А. А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии // *Consilium Medicum.* 2001. Т. 3. N 8.
26. Wang H., Liu Y. L., Chen M. J., Xu Y. C., Sun H. L., Yang Q. W. et al. Antimicrobial susceptibility of community-acquired respiratory tract pathogens isolated from adults in China during 2009 and 2010 // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2012. Feb. Vol. 35, N 2. P. 113–119.
27. Улупов М. Ю. Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований носа, околоносовых пазух и носоглотки // *Рос. оториноларингология.* 2015. № 1. С. 123–127.
28. Странадко Е. Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // *Лазерная медицина.* 2002. Т. 6. Вып. 1. С. 4–8.
29. Wilson B. C. *Advanced Photodynamic Therapy* // Pavesi L., Fauchet P.M. *Biological and Medical Physics* // *Biomedical Engineering.* Berlin Springer Heidelberg. 2008. P. 315–334.
30. Красновский А. А. Фотодинамическое действие и синглетный кислород // *Биофизика.* 2004. Т. 49, № 2. С. 305–321.
31. Biel M. A., Sievert C., Usacheva M., Teichert M., Balcom J. Antimicrobial photodynamic therapy treatment of chronic recurrent sinusitis biofilms // *Int. Forum. AllergyRhinol.* 2011. Vol. 1, N 5. P. 329–334.
32. Wilson B. C., Bown S. G. // C. Webb, J. Jones *Handbook of Lasers and Applications.* 2004. UK. P. 2019
33. Mongardini C., Di Tanna G. L., Piloni A. Light-activated disinfection using a light-emitting diode lamp in the red spectrum: clinical and microbiological short-term findings on periodontitis patients in maintenance. A randomized controlled split-mouth clinical trial // *Lasers Med. Sci.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 1–8.
34. Чикина Е. Э. Фотодинамическая терапия острых и хронических верхнечелюстных синуситов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2005. 20 с.
35. Зольникова Н. Е. Интралакунарная фотодинамическая терапия хронического тонзиллита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2004. 27 с.
36. Алексеев Ю. В., Лихачева Е. В., Терешкин Д. В., Пономарев Г. В., Мазур Е. М. Подбор эффективных фотосенсибилизаторов для лечения заболеваний лор-органов на основе изучения их накопления в патологически измененных тканях // *Биомедицинская химия.* 2012. Т. 58, № 1. С. 112–120.
37. Kharkwal G. B., Sharma S. K., Huang Y-Y, Dai T., Hamblin M. R. *Photodynamic Therapy for Infections: Clinical Applications* // *Lasers in Surg. Med.* 2011. Vol. 43, N 5. P. 755–767.
38. Rickul Varshney, Jivianne T. Lee. Current trends in topical therapies for chronic rhinosinusitis: update and literature review // *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2017. Vol. 14, N 2. P. 257.
39. Shakir Khan, Shahper N. Khan, Ramovatar Meena, Ayaz M. Dar, Ruchita Pal, Asad U. Khan, Photoinactivation of multidrug resistant bacteria by monomeric methylene blue conjugated gold nanoparticles // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 2017. Vol. 174. P. 150.
40. Biel M.A., Sievert C., Usacheva M., Teichert M., Balcom J. Antimicrobial photodynamic therapy treatment of chronic recurrent sinusitis biofilms // *Int. Forum. AllergyRhinol.* 2011. Vol 1, N 5. P. 329–334.



41. Biel M. A., Pedigo L., Gibbs A., Loebel N. Photodynamic therapy of antibiotic-resistant biofilms in a maxillary sinus model // *Allergy and Rhinology*. 2013. Vol. 3, Issue 6 June. P. 468–473.
42. 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. Vol. 122. P. 2628–2631.
43. Osaki T., Takagi S., Hoshino Y., Aoki Y., Sunden Y., Ochiai K., Okumura M. Temporary regression of locally invasive polypoid rhinosinusitis in a dog after photodynamic therapy // *Australian Veterinary Journal*. 2012. Nov. Vol. 90, N 11. P. 442–447.
44. Krespi Y. P., Kizhner V. Phototherapy for chronic rhinosinusitis // *Lasers Surg Med*. 2011. Vol. 43, N 3. P. 187–191.
45. Исаев В. М., Свистушкин В. М., Наседкин А. Н., Мустафаев Д. М. Новые подходы в лечении больных с хроническими гнойными гайморитами // *Рос. ринология*. 2009. № 2. С. 15–16.
46. Merrill A. Biel. Photodynamic Therapy of Bacterial and Fungal Biofilm Infections // *Photodynamic Therapy*. 2010. P. 175–194. DOI [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-697-9\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-697-9_13)
47. Costa A. C., Campos Rasteiro V. M. Effect of erythrosine- and LED-mediated photodynamic therapy on buccal candidiasis infection of immunosuppressed mice and *Candida albicans* adherence to buccal epithelial cells // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. Vol. 114. P. 67–74.

## REFERENCES

1. Pal'chun V. T., Gurov A. V., Muzhichkova A. V. Epidemiologicheskie aspekty sinusitov i osnovnye podkhody k lecheniyu [Epidemiological aspects of sinusitis and basic approaches to treatment]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2008;5:206-207 (in Russian).
2. Feng C. H., Miller M. D., Simon R. A. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(3):187-190.
3. Mantovani K., Bisanha A. A., Demarco R. C., Tamashiro E., Martinez R., Anselmo-Lima W.T. Maxillary sinuses microbiology from patients with chronic rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(5):548-551.
4. Brook I. Anaerobic bacteria in upper respiratory tract and head and neck infections: microbiology and treatment. *Anaerobe*. 2012; 18(2):214-220.
5. Niederfuhr A., Kirsche H., Riechelmann H., Wellinghausen N. The bacteriology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(2):131-136.
6. Larson D. A., Han J. K. Microbiology of sinusitis: does allergy or endoscopic sinus surgery affect the microbiologic flora? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19(3):199-203.
7. Derycke L., Pérez-Novo C., Van Crombruggen K., Corriveau M.N., Bachert C. Staphylococcus aureus and Chronic Airway Disease. *World Allergy Organ J*. 2010;3(8):223-228.
8. Van Zele T., Gevaert P., Watelet J.B., Claeys G., Holtappels G., Claeys C. et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):981-983.
9. Sachse F., Becker K., von Eiff C., Metz D., Rudack C. Staphylococcus aureus invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 in nasal epithelial cells in vitro. *Allergy*. 2010. Nov; 65(11):1430-1437.
10. 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, Supplement 23:1-298.
11. London N. R., Reh D. D. Differential Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:1-12. doi: 10.1159/000444957. Epub 2016 Jul 28.
12. Singh, Gupta, Verma, Khare, Ahamad, Verma. Fungal Rhinosinusitis: Microbiological and Histopathological Perspective. *J Clin Diagn Res*. 2017 Jul;11(7):DC10-DC12. doi: 10.7860/JCDR/2017/25842.10167. Epub 2017 Jul 1.
13. Tamashiro E., Antunes M. B., Palmer J. N., Cohen N. A., Anselmo-Lima W. T. Implications of bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Braz J Infect Dis*. 2009;13(3):232-235.
14. Healy D. Y., Leid J. G., Sanderson A. R., Hunsaker D. H. Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(5):641-647.
15. 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.
16. Stephenson M. F., Mfuna L., Dowd S. E., Wolcott R. D., Barbeau J., Poisson M. et al. Molecular characterization of the polymicrobial flora in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39(2):182-187.
17. Sanderson A. R., Leid J. G., Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116(7):1121-1126.
18. Cohen M., Kofonow J., Nayak J. V., Palmer J. N., Chiu A. G., Leid J. G., Cohen N. A. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(3):255-260.
19. Sun Y., Zhou B., Wang C.S., Huang Q., Zhang Q., Han Y.H. et al. Clinical and histopathologic features of biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(6):1104-1109.
20. Anon J., Jacobs M. R., Appelbaum P. C. Mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. *Clin Lab Med*. 2004;24(2):419-253.
21. Ragab S. M., Lund V. J., Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope*. 2004;114(5):923-930.
22. Cervin A., Kalm O., Sandkull P., Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(5):481-489.
23. Desrosiers M. Y., Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(3):265-269.
24. Videler W. J., Badia L., Harvey R. J., Gane S., Georgalas C., van der Meulen F. W. et al. Lack of efficacy of long term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: randomized controlled trial. *Allergy*. 2011;66(11):1457-1468.
25. Strachunskii L. S., Kamanin E. I., Tarasov A. A. Vliyanie antibiotikorezistentnosti na vybor antimikrobykh preparatov v otorinolaringologii [The influence of antibiotic resistance on the choice of antimicrobial agents in otorhinolaryngology]. *Consilium Medicum*. 2001;3;8:352-357 (in Russian).
26. Wang H., Liu Y. L., Chen M. J., Xu Y. C., Sun H. L., Yang Q. W. et al. Antimicrobial susceptibility of community-acquired respiratory tract pathogens isolated from adults in China during 2009 and 2010. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2012 Feb;35(2):113-119.

27. Ulupov M. Yu. Fotodinamicheskaya terapiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy nosa, okolonosovykh pazukh i nosoglotki [Photodynamic Therapy of sinonasal and nasopharyngeal malignant neoplasms]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2015;1:123-127 (in Russian).
28. Stranadko E. P. Historical outline of the development of photodynamic therapy. *Laser medicine*. 2002;6(1):4-8.
29. Wilson B. C. Advanced Photodynamic Therapy; Pavesi L., Fauchet P.M. Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering. Berlin Springer Heidelberg. 2008. 315-334.
30. Krasnovskii A. A. Fotodinamicheskoe deistvie i singletnyi kislorod [Photodynamic action and singlet oxygen]. *Biofizika*. 2004;49(2):305-321 (in Russian).
31. Biel M. A., Sievert C., Usacheva M., Teichert M., Balcom J. Antimicrobial photodynamic therapy treatment of chronic recurrent sinusitis biofilms. *Int. Forum. AllergyRhinol*. 2011;1(5):329-334.
32. Wilson B. C., Bown S. G.; C. Webb, J. Jones Handbook of Lasers and Applications. UK. 2004. 2019.
33. Mongardini C., Di Tanna G. L., Pilloni A. Light-activated disinfection using a light-emitting diode lamp in the red spectrum: clinical and microbiological short-term findings on periodontitis patients in maintenance. A randomized controlled split-mouth clinical trial. *Lasers Med. Sci*. 2014;29(1):1-8.
34. Chikina E. E. Fotodinamicheskaya terapiya ostrykh i khronicheskikh verkhnechelyustnykh sinusitov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Photodynamic therapy of acute and chronic maxillary sinusitis: The author's abstract to the dissertation of the candidate of medical]. Saratov, 2005. 20 (in Russian).
35. Zol'nikova N. E. Intralacunarnaya fotodinamicheskaya terapiya khronicheskogo tonzillita: avtoref. diss... kand. med. nauk. Orenburg [Intralacunar photodynamic therapy of chronic tonsillitis: The author's abstract to the dissertation of the candidate of medical]. Orenburg, 2005. 27 (in Russian).
36. Alekseev Yu. V., Likhacheva E. V., Tereshkin D. V., Ponomarev G. V., Mazur E. M. Podbor effektivnykh fotosensibilizatorov dlya lecheniya zabolevaniy lor-organov na osnove izucheniya ikh nakopleniya v patologicheski izmenennykh tkanyakh [Effective photosensibilizer selection for e.n.t.-organ diseases treatment, based on their accumulation in pathologically changed tissues] *Biomeditsinskaya khimiya*. 2012;58(1):112-120. DOI: 10.18097/pbmc20125801112 (in Russian).
37. Kharkwal G. B., Sharma S. K., Huang Y-Y, Dai T., Hamblin M. R. Photodynamic Therapy for Infections: Clinical Applications. *Lasers in Surg. Med*. 2011;43(5):755-767.
38. Rickul Varshney, Jivianne T. Lee. Current trends in topical therapies for chronic rhinosinusitis: update and literature review. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2017;14(2):257.
39. Shakir Khan, Shahper N. Khan, Ramovatar Meena, Ayaz M. Dar, Ruchita Pal, Asad U. Khan, Photoinactivation of multidrug resistant bacteria by monomeric methylene blue conjugated gold nanoparticles. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2017; 174:150.
40. Biel M. A., Sievert C., Usacheva M., Teichert M., Balcom J. Antimicrobial photodynamic therapy treatment of chronic recurrent sinusitis biofilms. *Int. Forum. AllergyRhinol*. 2011;1(5):329-334.
41. Biel M. A., Pedigo L., Gibbs A., Loebel N. Photodynamic therapy of antibiotic-resistant biofilms in a maxillary sinus model. *Allergy and Rhinology*; 3, Issue 6 June. 2013:468-473.
42. 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;122:2628-2631.
43. Osaki T., Takagi S., Hoshino Y., Aoki Y., Sunden Y., Ochiai K., Okumura M. Temporary regression of locally invasive polypoid rhinosinusitis in a dog after photodynamic therapy. *Australian Veterinary Journal*. 2012 Nov;90(11):442-447.
44. Krespi Y. P., Kizhner V. Phototherapy for chronic rhinosinusitis. *Lasers Surg Med*. 2011;43(3):187-191.
45. Isaev V. M., Svistushkin V. M., Nasedkin A. N., Mustafaev D. M. Novye podkhody v lechenii bol'nykh s khronicheskimi gnoinymi gaimoritami [New approaches in the treatment of patients with chronic purulent sinusitis]. *Rossiiskaya rinologiya*. 2009;2:15-16 (in Russian).
46. Merrill A. Biel. Photodynamic Therapy of Bacterial and Fungal Biofilm Infections. *Photodynamic Therapy*. 2010:175-194. DOI [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-697-9\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-697-9_13)
47. Costa A. C., Campos Rasteiro V. M. Effect of erythrosine- and LED-mediated photodynamic therapy on buccal candidiasis infection of immunosuppressed mice and *Candida albicans* adherence to buccal epithelial cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 114:67-74.

**Накатис Яков Александрович** – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, зав. каф. оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета СПбГУ, главный врач Клинической больницы № 122 им Л. Г. Соколова, главный внештатный специалист-оториноларинголог ФМБА России. 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; тел. (812) 558-05-08, e-mail: referentlor2@med122.com

**Рымша Маргарита Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор каф. оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9, +7 (812) 328-20-00, e-mail: rymsha3@mail.ru

**Попова Галина Павловна** – врач-оториноларинголог, аспирант каф. оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета СПбГУ. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; тел. 8-951-752-81-86, e-mail: gala\_tt@mail.ru

Yakov Aleksanrovich Nakatis – the Honored Doctor of the Russian Federation, MD, Professor, Head of the Chair of Otorhinolaryngology and Ophthalmology of the Medical Department of Saint Petersburg State University, Chief Doctor of the Clinical Hospital No 122 named after L. G. Sokolov, Chief Outside Specialist – Otorhinolaryngologist of FMBA of Russia. Russia, 194291, Saint Petersburg, 4, Culture ave., tel.: (812) 558-05-08, e-mail: referentlor2@med122.com

Margarita Andreevna Rymsha – MD, Professor of the Chair of Otorhinolaryngology and Ophthalmology of the Medical Department of Saint Petersburg State University, Russia, 199034, Saint Petersburg, 7/9, Universitetskaya Naberezhnaia str., tel.: 7 (812) 328-20-00, e-mail: rymsha3@mail.ru

Galina Pavlovna Popova – otorhinolaryngologist, post-graduate student of the Chair of Otorhinolaryngology and Ophthalmology of the Medical Department of Saint Petersburg State University, Russia, 199034, Saint Petersburg, 7/9, Universitetskaya Naberezhnaia str., tel. 8-951-752-81-86, e-mail: gala\_tt@mail.ru