На правах рукописи

Черкасов Дмитрий Сергеевич

ФАГОТЕРАПИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА

Специальность: 3.1.3 – Оториноларингология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2026 г.

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет).

Научный руководитель:

Гуров Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет).

Официальные оппоненты:

Никифорова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры болезней уха, горла и носа ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Мирошниченко Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Ведущая организация:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»

Защита диссертации состоится «17» сентября 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 72.1.012.01 при ГБУЗ «Научный исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ по адресу: 117152, г. Москва, Загородное шоссе, д.18 А, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.nikio.ru ГБУЗ «Научный исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ.

Автореферат разослан «_____» _____2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

к.м.н. Лучшева Ю.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Нозокомиальные инфекции (НИ), поражающие различные системы организма, представляют значительный интерес в связи с повсеместной распространенностью и объективными сложностями терапии [Зверева В.В., Бойченко М.Н. 2021г.]. Одной из частых форм НИ является нозокомиальный синусит (НС) [Miroliaei A. 2021 г.], частота встречаемости которого в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) достигает 5-20% [Янов Ю.К. и др. 2003 г.].

Ключевым звеном терапии НС остается системная антибиотикотерапия. Однако внутрибольничные штаммы микроорганизмов демонстрируют крайне высокий уровень лекарственной устойчивости, что зачастую нивелирует эффект антибактериальных химиопрепаратов [Ю.К. Янов и др. 2003 г.]. Глобально возрастающая угроза антибиотикорезистентности ставит под вопрос эффективность применения данных препаратов для коррекции гнойно-септических состояний [Report by the World Health Organization 2021г.].

В эпоху антибиотикорезистентности актуальной задачей становится поиск альтернативных противомикробных средств с иными молекулярными механизмами действия на бактериальные клетки. Перспективным направлением является терапия препаратами, содержащими вирулентные бактериофаги, эффективность которых подтверждена клиническими исследованиями [Крюков А.И. и др. 2019 г., Wright C.H. et al. 2009 г., Jault P. et al. 2019 г., Nick J.A. et al. 2022 г.].

В настоящее время накоплены данные по применению бактериофагов при лечении бактериальных заболеваний ЛОР-органов, включая острый гнойный синусит [Стратиева О.В. 1995 г., Айзенштадт А.А. 2015 г., Лазарева Л.А. и др. 2017 г., Крюков А.И. и др. 2019 г.]. При этом отечественные исследования в области фаготерапии НС остаются малочисленными, что определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Цель исследования – оптимизация комплексной терапии пациентов с нозокомиальным верхнечелюстным синуситом с применением бактериофагов.

Задачи исследования

1. Оценить качественный и количественный состав, а также антибиотикочувствительность микробиоты, выделенной у пациентов с нозокомиальным синуситом.
2. Исследовать клиническую и микробиологическую эффективность фаготерапии нозокомиального верхнечелюстного синусита.
3. Исследовать эффекты противомикробной синергии антибактериальных химиопрепаратов и пиобактериофага поливалентного при лечении нозокомиального верхнечелюстного синусита.
4. На основании полученных данных создать алгоритм ведения пациентов с нозокомиальным верхнечелюстным синуситом с применением пиобактериофага поливалентного.

Научная новизна исследования

1. Впервые за последние десятилетия исследован спектр возбудителей нозокомиального синусита у пациентов, находившихся на лечении в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, и изучена антибиотикочувствительность выделенных штаммов микроорганизмов.
2. Впервые клинически и микробиологически обоснована и доказана эффективность комплексной терапии нозокомиального верхнечелюстного синусита с использованием пиобактериофага поливалентного.
3. Впервые разработан алгоритм фаготерапии нозокомиального верхнечелюстного синусита.

Практическая значимость исследования

Разработанные алгоритм и практические рекомендации по фаготерапии нозокомиального верхнечелюстного синусита могут использоваться врачами-

оториноларингологами и врачами-реаниматологами в лечении пациентов с данной патологией в условиях ОРИТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Терапия пиобактериофагом поливалентным позволяет достигать регресса основной клинической симптоматики нозокомиального верхнечелюстного синусита, добиваться клинической и микробиологической санации верхнечелюстных пазух.
2. Топическая и системная терапия пиобактериофагом поливалентным усиливает противомикробный эффект проводимой антибиотикотерапии при лечении пациентов с нозокомиальным верхнечелюстным синуситом.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в диссертационной работе, внедрены в практическую работу оториноларингологических отделений ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ и ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина» ДЗМ.

Материалы исследования используются для преподавания студентам, ординаторам, аспирантам и курсантам кафедры оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского ИХ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет). Основные положения и выводы работы включены в программы обучения ординаторов и аспирантов ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ.

Апробация диссертации

Результаты научной работы были доложены и обсуждены на: Научно-практической конференции «Весенний консилиум. Просто о сложном» (Москва, 2023г.); XXI и XXII Московской научно-практической конференции «Оториноларингология: традиции и современность» (Москва, 2023,2024гг.); XIII Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2024г.); XXVI Российской конференции «Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии» (Москва, 2024г.); 71-ой Научно-

практической конференции «Молодые ученые современной оториноларингологии» (Санкт-Петербург, 2025г.).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет) и сотрудников ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ (протокол №2 от 05.09.2025г.)

Личный вклад автора

Автор лично сформировал программу исследования, проводил топическую и системную биотерапию пациентов основной группы с использованием пиобактериофага поливалентного, участвовал во всех этапах клинического исследования, провел анализ и обобщение полученных в ходе исследования данных, включая их статистическую обработку. Все полученные результаты работы были оформлены автором самостоятельно в законченный научный труд в соответствующем формате.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них – 4 в периодических изданиях, включенных в список рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 151 источник (64 отечественных и 87 зарубежных). Работа иллюстрирована 30-ю таблицами и 57-ю рисунками и 4-мя клиническими примерами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базах ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова» ДЗМ и ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ.

За период 2022–2025 гг. в ОРИТ ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова» ДЗМ и ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ нами были обследованы 102 пациента с диагнозом нозокомиальный верхнечелюстной синусит (НВЧС), из которых были сформированы две группы исследования: **основная** и **контрольная**.

Основную группу (группа А) составили 50 пациентов (35 мужчин, 15 женщин, средний возраст - 60,1 ± 16,3; минимальный возраст- 27 лет, максимальный- 87). В **контрольную группу (группа Б)** были отобраны 52 пациента (36 мужчин, 16 женщин, средний возраст - 64,6 ± 15,2; минимальный возраст - 36 лет, максимальный - 96). Пациенты **основной** группы получали комплексную терапию, включавшую антибактериальные препараты (АБП) и пиобактериофаг поливалентный (ПБПВ), а пациенты **контрольной** группы - только АБП.

Критерии включения: пациенты, у которых по данным компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух (ОНП) обнаружены экссудативные воспалительные изменения в верхнечелюстной пазухе (ВЧП), спустя как минимум 48 часов их пребывания в ОРИТ; проведение пациентам ИВЛ; пациенты, у которых в полости носа и в глотке были установлены различные тампонады, зонды, оротрахеальные трубки; пациенты старше 18 лет.

Критерии исключения: пациенты, у которых по данным КТ ОНП обнаружены экссудативные воспалительные изменения в ВЧП до 48 часов их пребывания в стационаре (если в анамнезе отсутствуют сведения о переводе пациента из ОРИТ другого стационара); наличие риногенных внутричерепных или орбитальных осложнений, пациенты младше 18 лет.

Диагноз НВЧС был установлен на основании длительности пребывания пациентов в ОРИТ (от 48 часов и более, в соответствии с критериями ВОЗ о нозокомиальном происхождении инфекции), клинического осмотра полости носа методом передней риноскопии (оценка состояния слизистой оболочки полости носа и визуальное определение слизисто-гнойного или гнойного отделяемого в носовых ходах), данных КТ ОНП, результатов

микробиологических исследований образцов патологического отделяемого пораженных ВЧП. Учитывая изначально тяжелое состояние пациентов, находившихся в ОРИТ, возможные переводы в другие лечебные отделения внутри медицинского учреждения или перевод в другие медицинские учреждения, максимальный срок наблюдения за пациентами составил 7 суток.

Все пациенты находились на ИВЛ в состоянии медикаментозной седации, питание осуществлялось через назогастральный зонд.

Основными заболеваниями, которые явились поводом для госпитализации отобранных для исследования пациентов в ОРИТ были: цереброваскулярные болезни (n=40); травмы головы и сочетанные травмы (n=16); ишемическая болезнь сердца (n=8); болезни органов дыхания (n=8); новообразования (n=6); ботулизм (n=4); болезни печени (n=4); дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем (n=4); болезни поджелудочной железы (n=2); лёгочное сердце и нарушение легочного кровообращения (n=2); кардиомиопатия (n=2); флегмона лица (n=2); отравление психотропными средствами (n=2); сепсис (n=1); аневризма грудной части аорты без упоминания о разрыве (n=1); острый гнойный средний отит (n=1). У 95 пациентов выявлены коморбидные состояния.

За период наблюдения пациенты основной и контрольной групп получали парентерально от 1 до 4 АБП. (таб. 1).

Таб. 1 Распределение пациентов основной (n=50) и контрольной (n=52) групп исследования по количеству назначенных им АБП

Количество назначенных АБП	Количество пациентов в группе А (n=50)	Количество пациентов в группе Б (n=52)
1	13 (26%)	11 (21%)
2	16 (32%)	25 (48%)
3	18 (56%)	14 (27%)
4	3 (6%)	2 (4%)

Пациентам обеих групп в период исследования врачами-реаниматологами были назначены АБП, представленные в таб. 2.

Таб. 2 АБП, использованные при лечении пациентов основной (n=50) и контрольной (n=52) групп исследования

Группа АБП		**АБП**	**Группа А (n=50)**	**Группа Б (n=52)**
β–лактамы	Пенициллины	Ампициллин/сульбактам	5	10
	Цефалоспорины	Цефепим	1	3
		Цефотаксим	1	1
		Цефепим/сульбактам	3	5
		Цефотаксим/сульбактам	1	1
		Цефоперазон/сульбактам	6	1
		Цефтазидим/авибактам	1	0
	Карбапенемы	Меропенем	22	10
		Имипенем	9	18
		Эртапенем	1	0
	Монобактамы	Азтреонам	3	2
Гликопептиды		Ванкомицин	17	19
Аминогликозиды		Амикацин	27	25
Глицилциклины		Тигециклин	2	0
Оксазолидиноны		Линезолид	2	1
Полимиксины		Колистин	3	7
		Полимиксин В	6	2
Фторхинолоны		Левофлоксацин	1	3
		Моксифлоксацин	0	2

Пациентам **основной** и **контрольной** групп исследования после предварительной местной аппликационной анестезии нижнего носового хода 10% раствором лидокаина производили лечебно-диагностические пункции

пораженных ВЧП, после чего промывали их 50 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида с одновременной аспирацией отделяемого при помощи санационного катетера ежедневно 1 раз в сутки до исчезновения патологического отделяемого или до наступления 7-го дня исследования, включительно, при отсутствии достижения клинической санации пораженной ВЧП.

В качестве препарата для фаготерапии пациентов **основной** группы использовали ПБПВ. Данный препарат является единственным зарегистрированным в Российской Федерации лекарственным средством (Код АТХ: V03AX) [https://www.vidal.ru/drugs/sekstafag-piobakteriofag-polivalentnyi] и содержит в своем составе стерильные очищенные фильтраты фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Proteus (P.vulgaris, P.mirabilis), Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli*. Стоит отметить, что ПБПВ соответсвует по своей литической активности спектру этиологически значимых для НИ м/о. Кроме того, зарегистрированные под данным кодом АТХ фагопрепараты с 2024 г. входят в список национальных рекомендаций по лечению острого синусита для топического использования [Острый синусит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов 2024].

Для проведения местной фаготерапии пациентам **основной** группы при каждом выполнении пункции ВЧП после ее промывания 50 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида через иглу Куликовского в полость пазухи вводили по 10 мл ПБПВ.

Руководствуясь результатами ряда исследований [Rubalskii E. et al. 2020 г., Ryan E.M. et al. 2011 г., Vaezi A. et al. 2024 г., Matsuzaki S. et al. 2019 г., Mitropoulou G. et al. 2022 г.] и учитывая особенности соматического статуса пациентов, с целью достижения системного эффекта фаготерапии, помимо местного применения, вводили пациентам **основной** группы ПБПВ энтерально через назогастральный зонд. При одностороннем поражении ВЧП 10 мл биопрепарата вводили при помощи шприца Жане в назогастральный зонд,

после чего промывали его 50 мл 0,9% стерильного раствора натрия хлорида. При двустороннем поражении ВЧП вводили ПБПВ по 20 мл в назогастральный зонд. Если при двустороннем поражении ВЧП клиническая санация по результатам лечения была достигнута с одной стороны, то продолжали вводить по 10 мл фагопрепарата в ту ВЧП, в которой продолжали регистрировать гнойное отделяемое, снижая при этом дозировку биопрепарата для введения в назогастральный зонд до 10 мл.

С целью оценки изолированных антибактериальных эффектов терапии ПБПВ из **основной (А)** и **контрольной (Б)** групп нами были сформированы подгруппы пациентов, у которых по данным микробиологических исследований патологического отделяемого из ВЧП были выделены устойчивые к проводимой антибиотикотерапии штаммы м/о: из **основной** группы- подгруппа **А-1**, из **контрольной**- подгруппа **Б-1**. В подгруппу А-1 были отобраны 35 человек (25 мужчин и 10 женщин). В подгруппу **Б-1** - 37 (26 мужчин и 11 женщин).

Также для изучения эффектов противомикробной синергии ПБПВ и АБП из пациентов **основной (А)** и **контрольной (Б)** групп исследования, у которых по данным результатов первичных микробиологических исследований патологического отделяемого из ВЧП были выделены чувствительные к проводимой антибиотикотерапии штаммы м/о, были дополнительно отобраны по 15 человек (по 10 мужчин и 5 женщин), из которых также были сформированы две подгруппы. Из основной группы - подгруппа **А-2**, из контрольной - подгруппа **Б-2.**

Общеклинические методы исследования.

Всем пациентам обеих групп исследований производили осмотр ЛОР-органов по общепринятой схеме, учитывая специфику нахождения пациентов в ОРИТ. Состояние полости носа и ОНП исследовали методом передней риноскопии, а также проводили визуальную оценку области проекции ОНП без определения их болезненности при пальпации и перкуссии, так как пациенты находились под воздействием медикаментозной седации. На наличие НС при

осмотре полости носа указывали гиперемия и отечность слизистой оболочки, наличие патологического отделяемого в полости носа. Также пациентам проводили ороскопию, мезофарингоскопию, отоскопию и пальпацию регионарных лимфоузлов. Оценка состояния гортани при помощи непрямой ларингоскопии во всех случая была затруднена.

С целью оценки динамики клинической картины до начала терапии и в конце терапии НВЧС использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), по которой оценивали динамику следующих симптомов: отечность и гиперемия слизистой оболочки полости носа, наличие патологического отделяемого в полости носа и ВЧП. Каждый параметр оценивали по пятибалльной шкале, где 0-отсутсвие изменений, 5-максимальная степень выраженности изменений.

С целью визуализации воспалительных изменений в ОНП всем пациентам выполняли КТ ОНП 512-срезовым томографом GE Revolution CT [GENERAL ELECTRIC, США] или 160-срезовым томографом Canon Aquilion Prime [CANON, Япония].

Микробиологические исследования.

Всем пациентам при проведении первичной лечебно-диагностической пункции ВЧП производили забор патологического отделяемого через стерильную иглу Куликовского посредством его аспирации в стерильный шприц. Полученный образец биоматериала помещали в транспортную среду Эймса [ООО «ГЕМ», Россия] и направляли в лаборатории ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова» ДЗМ и ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ для микробиологического исследования. Максимальный срок доставки биоматериала в микробиологическую лабораторию от момента его забора до рассева на питательные среды составлял 12 часов.

В лаборатории производили последовательный рассев биоматериала на чашки Петри с питательными средами бактериальной петлей по методу Дригальского. С целью изучения особенностей культуральных свойств аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали колумбийский кровяной агар [ООО «СРЕДОФФ», Россия]. На желточно-

солевой агар (ЖСА или среда Чистовича) [ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия] производили посев биоматериала из транспортной среды для выявления роста и лецитиназной активности *Staphylococcus spp*. Питательную среду Эндо [ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия] использовали для выделения чистой культуры и оценки культуральных свойств лактозоположительных и лактозоотрицательных микроорганизов. После рассева, чашки Петри с описанными выше питательными средами, помещали в термостат INCUCELL V 111- ECO line [BMT, Чехия] для инкубирования в стандартных условиях при t=37 С° в течение 24 часов.

Биохимическую идентификацию с определением сахаролитической и протеолитической активности с параллельным определением антибиотикочувствительности выделенных штаммов микроорганизмов производили при помощи биохимического анализатора ErbaScan [Erba Mannheim, Германия].

Результаты антибиотикочувствительности изолированных штаммов бактериальных микроорганизмов оценивали по критериям EUCAST. На основании полученных результатов бактериологических исследований, проводили статистический анализ структуры этиологически значимых для НС микроорганизмов и их чувствительности к АБП.

Статистические исследования.

Полученные в процессе исследования данные были проанализированы с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics v.23. Для изучения достоверности полученных количественных результатов определяли характер распределения по критерию Колмагорова-Смирнова, для групп менее 30 применяли коррекцию значимости Лильефорса. Показатели с нормальным распределением описывали средним арифметическим значением (m) и стандартным отклонением (±σ), с ненормальным распределением- медианой (Me), нижним и верхним квартилями (q1, q3). Качественные переменные описаны в виде абсолютного количества и доли, выраженной в процентах- n (%). Сравнение количественных показателей между контрольной и основной

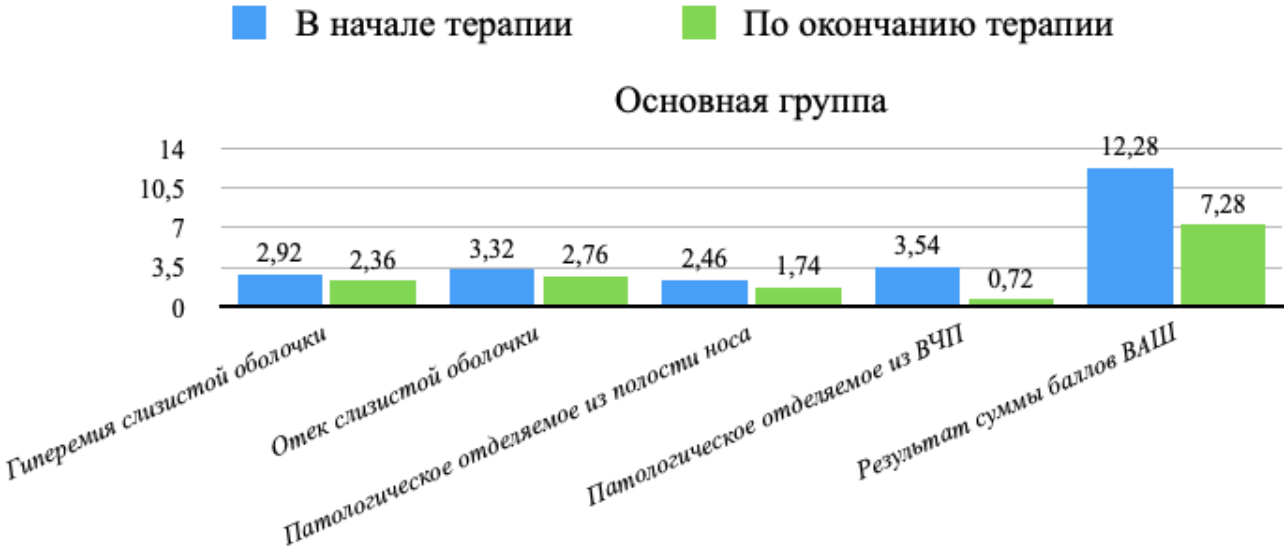
группами проводили с помощью критерия Манна-Уитни (статистически значимые различия при p <0,05), сравнение параметров одних и тех же групп во времени выполняли с помощью критерия Вилкоксона (статистически значимые различия при p <0,05). Сравнение распределения качественных показателей проводили с помощью расчета точного критерия Фишера (статистически значимые различие частот при p <0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты общеклинических исследований

У пациентов **основной** группы наиболее часто диагностировали острый гнойный полисинусит с вовлечением ВЧП (у 31 пациента: 22 мужчин, 9 женщин), пансинусит - у 10 пациентов (8 мужчин, 2 женщины), гаймороэтмоидит - у 9 (5 мужчин, 4 женщины). Двустороннее гнойное воспаление ВЧП наблюдалось у 20 пациентов, одностороннее- у 30 (справа- у 11, слева- у 19).

По результатам проведенной терапии был зарегистрирован статистически значимый регресс всех клинических параметров ВАШ (гиперемия, отек, отделяемое из носа и ВЧП) и результата суммы баллов ВАШ (p <0,05). (рис. 1).



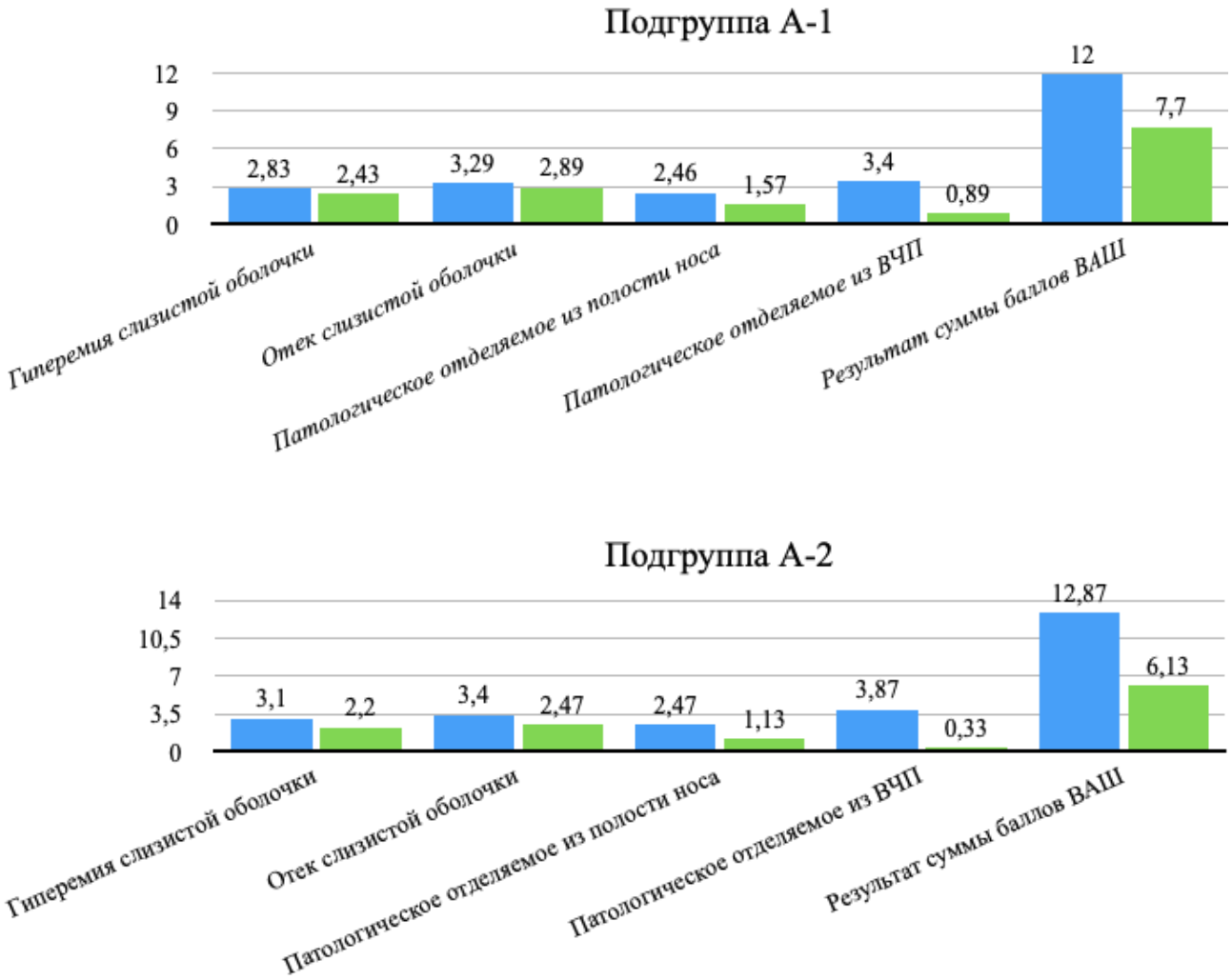


Рис. 1 Сравнение средних значений параметров и общей суммы баллов ВАШ в начале и по окончании терапии у пациентов основной группы (n=50), подгруппы А-1 (n=35) и А-2 (n=15)

Клиническая санация ВЧП в этой группе была достигнута у 44 пациентов-88% (в **А-1** - у 29, 96,7%; в **А-2**- у 15, 100%).

У пациентов **контрольной** группы также наиболее часто диагностировали острый гнойный полисинусит с вовлечением ВЧП (у 29: 21 мужчина, 8 женщин), пансинусит диагностировали у 12 (8 мужчин,4 женщины), а гаймороэтмоидит - у 11 (7 мужчин, 4 женщины). Односторонний процесс-у 29 (у 16 справа, у 13 слева), двустороннее гнойное воспаление ВЧП- у 23 пациентов.

По результатам проведенного лечения у пациентов этой группы динамика клинических симптомов была неоднородной: несмотря на сохраняющуюся гиперемию и нарастание отека слизистой оболочки, патологическое отделяемое

из полости носа и из ВЧП уменьшилось, а результат суммы баллов исследуемых параметров ВАШ достоверно снизился (p <0,05). (рис. 2).

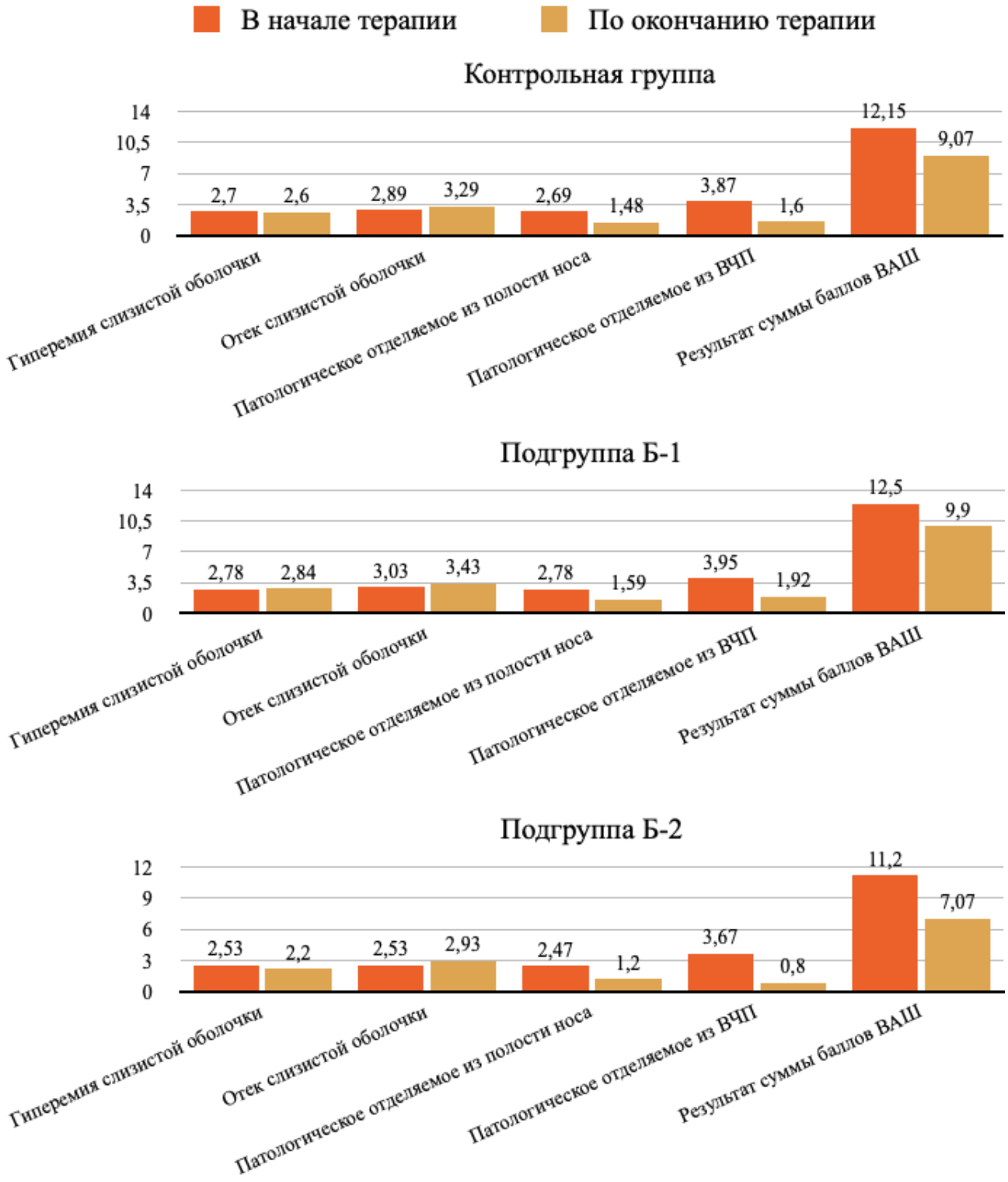


Рис. 2 Сравнение средних значений параметров и общей суммы баллов ВАШ в начале и по окончании терапии у пациентов контрольной группы (n=52), подгруппы Б-1 (n=37) и Б-2 (n=15)

В данной группе клиническая санация ВЧП была достигнута у 30

пациентов-57,7% (в **Б-1** - у 18, 48,6%; в **Б-2** - у 12, 80%).

Результаты микробиологических исследований

По результатам первичных микробиологических исследований у пациентов обеих групп исследования (n=102) были выделены следующие м/о: *Klebsiella pneumoniae*- 66 штаммов (64,7%); *Acinetobacter baumannii*- 37 (36,3%); *Proteus mirabilis*- 17 (16,7%); *Pseudomonas aeruginosa*- 16 (15,7%); *Escherichia coli*- 7 (6,9%); *Staphylococcus aureus*- 5 (4,9%); *Enterococcus faecium*- 2 (2%). Кроме того, в основной группе были выделены штаммы *Acinetobacter nosocomialis*- 2 (4%) и *Enterobacter aerogenes*- 1 (2%), а в **контрольной** группе изолированы *Enterococcus faecalis*- 1 (1,9%), *Staphylococcus haemolyticus*- 1 (1,9%) и *Ochrobactrum anthropi*- 1 (1,9%). Таким образом, основным этиологически значимыми микроорганизмами в генезе НС явились различные штаммы *Klebsiella pneumoniae*. При этом в 93% случаев изолированные штаммы микроорганизмов характеризовались поливалентной антибиотикорезистентностью.

В таблицах 3-5 приведены результаты исследования чувствительности выделенных м/о к различным АБП (**S** - чувствительны; **I** - умеренно чувствительны; **R** - устойчивы; **n** - количество тестированных к конкретному АБП штаммов м/о; «—» - исследование чувствительности к АБП не проводилось).

Таб. 3 Результаты исследования чувствительности к различным АБП видов м/о семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных у пациентов обеих группах исследования (n=102)

АБП	**М/о**	***Klebsiella pneumoniae***		***Proteus mirabilis***		***Escherichia coli***	
	Группа	**Основная**	**Контрольная**	**Основная**	**Контрольная**	**Основная**	**Контрольная**
Ампициллин		—	—	S-33.3% (n=3)	—	—	—

Ампициллин/ сульбактам	R-100% (n=19)	S-11.1% (n=9)	—	—	—	—
Амоксициллин/ клавуланат	R-100% (n=32)	S-12.9% (n=31)	S-14.3% (n=7)	S-18.2% (n=11)	—	—
Цефуроксим	—	—	I (n=1)	—	—	—
Цефтриаксон	S-7.7% (n=13)	S-14.3% (n=7)	S-100% (n=2)	S-33.3% (n=3)	—	—
Цефотаксим	—	—	S (n=1)	R (n=1)	R (n=1)	S-50% (n=2)
Цефтазидим	S-9.5% (n=21)	S-16% (n=25)	S-40% (n=5)	S-37.5% (n=8)	R-100% (n=2)	S-33.3% (n=3)
Цефепим	R-100% (n=24)	S-9.1% (n=11)	S-33.3% (n=3)	S-33.3% (n=6)	—	—
Цефтазидим/ авибактам	S-40% (n=10)	R-100% (n=2)	—	—	—	—
Азтреонам	S-3.8% (n=26)	S-12.2% (n=22)	S-60% / I-40% (n=5)	S-71.4% (n=7)	S-50% (n=2)	S-66.7% (n=3)
Меропенем	I-3.6% (n=28)	S-11.1% (n=27)	S-80% (n=5)	S-75% (n=8)	R-100% (n=2)	S-33.3% (n=3)
Имипенем	S-3.2% / I-3.2% (n=31)	S-13.3% (n=30)	S-33.3% / I-33.3% (n=6)	S-90% (n=10)	R-100% (n=3)	S-25% (n=4)
Амикацин	S-27,3% (n=33)	S-34,3% (n=35)	R-100% (n=4)	S-18.2% (n=11)	S-33.3% (n=3)	S-50% (n=4)
Гентамицин	S-25% (n=16)	S-25% (n=20)	S-25% (n=4)	—	—	—
Ципрофлоксацин	—	—	S (n=1)	—	—	—
Левофлоксацин	S-10,7% (n=28)	S-16,1% (n=31)	S-16.7% (n=6)	S-18.2% (n=11)	—	—
Моксифлоксацин	—	S-50% (n=2)	—	—	—	—
Полимиксин В	S-71,4% (n=7)	S-80% (n=5)	—	—	—	—

Колистин	S-100% (n=10)	S-85,7% (n=7)	—	—	—	—
Тигециклин	S-33% / I-33% (n=9)	S-90% / I-10% (n=20)	—	—	S-100% (n=2)	R-100% (n=3)
Триметоприм/ суль-фаметоксазол	I-13,3% (n=15)	R-100% (n=5)	—	—	—	—

Таб. 4 Результаты исследования чувствительности к различным АБП неферментирующих м/о, выделенных у пациентов обеих группах исследования (n=102)

АБП	**М/о**	***Acinetobacter baumannii***		***Pseudomonas aeruginosa***	
	Группа	**Основная**	**Контрольная**	**Основная**	**Контрольная**
Ампициллин/сульбактам		R-100% (n=3)	S-12.5% (n=16)	—	—
Тикарциллин/клавуланат		—	—	S (n=1)	R-100% (n=5)
Пиперациллин/тазобактам		—	—	I-33.3% (n=6)	S-22.2% / I-22.2% (n=9)
Цефтазидим		—	—	I-20% (n=5)	S-16.7% / I-16.7% (n=6)
Цефепим		—	—	I-66.7% (n=3)	I-75% (n=4)
Цефтазидим/авибактам		—	—	S-100% (n=4)	R-100% (n=3)
Азтреонам		—	—	R-100% (n=4)	S-40% (n=5)
Меропенем		I-7.7% (n=13)	R-100% (n=16)	S-28.6% (n=7)	S-22.2% / I-11.1% (n=9)
Имипенем		R-100%	S-4.3%	S-20% /I-	S-33.3%

	(n=13)	(n=23)	20% (n=5)	(n=6)
Дорипенем	—	—	I (n=1)	—
Амикацин	R-100% (n=13)	S-4.3% (n=23)	S-42.9% (n=7)	S-22.2% (n=9)
Гентамицин	S-12.5% (n=3)	S-11.1% (n=9)	—	—
Тобрамицин	S-11.1% (n=9)	R (n=1)	S-50% (n=2)	R (n=1)
Ципрофлоксацин	—	—	I-75% (n=4)	S-75% (n=4)
Левофлоксацин	—	—	I-40% (n=5)	S-14.3% (n=7)
Полимиксин В	S-66.7% (n=6)	S-100% (n=5)	—	—
Колистин	S-83.3% (n=6)	S-83.3% (n=6)	—	—
Триметоприм/сульфаметоксазол	S-7.7% (n=13)	R-100% (n=20)	—	—

Таб. 5 Результаты исследования чувствительности к различным АБП грамположительных кокковых м/о, выделенных у пациентов обеих группах исследования (n=102)

АБП	**М/о**	***Staphylococcus aureus***		***Enterococcus faecium***	
	Группа	**Основная**	**Контрольная**	**Основная**	**Контрольная**
Оксациллин		S-50% (n=2)	—	—	—
Цефокситин		S-100% (n=2)	S (n=1)	—	—
Цефепим/сульбактам		—	—	S (n=1)	S (n=1)
Ванкомицин		S-100% (n=2)	—	S (n=1)	S (n=1)

Линезолид	S (n=1)	—	S (n=1)	R (n=1)
Тетрациклин	S-66.7% (n=3)	S (n=1)	—	—
Тигециклин	—	—	S (n=1)	S (n=1)
Гентамицин	S-100% (n=2)	S (n=1)	—	—
Эритромицин	S-50% (n=4)	S (n=1)	—	—
Клиндамицин	S-50% / I-25% (n=4)	S (n=1)	—	—
Ципрофлоксацин	S-25% / I-75% (n=4)	I (n=1)	—	—
Норфлоксацин	S (n=1)	—	—	—
Фузидиевая кислота	S-100% (n=2)	—	—	—
Триметоприм/сульфаметоксазол	S-100% (n=3)	—	—	—
Рифампин	S (n=1)	—	—	—

Важно отметить, что изолированные в основной группе штаммы ***Acinetobacter nosocomialis*** (n=2) продемонстрировали полное отсутствие чувствительности ко всем тестированным в ходе исследования АБП (имипенем, меропенем, эртапенем, амикацин, гентамицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, триметоприм/сульфаметаксозол).

На основании результатов контрольных микробиологических исследований было установлено, что в **основной** группе микробиологическая санация ВЧП была достигнута у 27 пациентов, 54% (в подгруппе **А-1**-у 14, 40%; в **А-2** - у 13, 86,7%). В **контрольной** группе микробиологической санации удалось достичь у 9 пациентов, 17,3% (в **Б-1** - у 1, 2,7%; в **Б-2** - у 8, 53,3%).

Результаты сравнительного статистического анализа клинических и микробиологических исследований пациентов основной и контрольной групп по окончании терапии.

Сравнение степени выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа и показателей выраженности отделяемого в полости носа между основной и контрольной группами по окончании терапии не выявило статистически значимых различий (p <0,05), что можно объяснить наличием у пациентов в полости носа раздражающих слизистую оболочку медицинских изделий. Показатели отека слизистой оболочки полости носа, отделяемого ВЧП и результатов суммы баллов ВАШ по окончании терапии были достоверно (p <0,05) меньше в основной группе в сравнении с группой контроля.

Клинической санации ВЧП при использовании ПБПВ в **основной** группе удалось достичь в 1,5 раза чаще (у 44 человек), чем в **контрольной** группе (30 пациентов), p <0,001.

Использование ПБПВ в 3 раза чаще позволило добиться микробиологической санации ВЧП у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля (54 и 17%, соответственно, p <0,001).

При сравнении показателей выраженности отека слизистой оболочки у пациентов подгрупп А-1 и Б-1 достоверных различий не было получено (p=0,086), однако при сравнении остальных параметров ВАШ (включая суммарный результат), по окончании терапии, в подгруппе **А-1** были выявлены достоверно меньшие значения (p <0,05).

Оценка клинической санации ВЧП показала статистически значимое различие между подгруппами сравнения (p=0,001): так, в подгруппе **А-1** она была отмечена в 1,7 раз чаще по сравнению с **Б-1** (82,9 и 48,6%, соответственно). Микробиологической санации ВЧП в подгруппе **А-1** удалось достичь в 14 раз чаще в сравнении с подгруппой **Б-1** (40 и 2,7%, соответственно, p <0,001).

Сравнение отдельных параметров и результатов суммы баллов ВАШ в подгруппах А-2 и Б-2 выявило статистически значимые различия только в степени выраженности отека слизистой оболочки полости носа (p <0,05). Сравнение результатов клинической санации ВЧП не выявило статистически значимых различий (p=0,23). Оценка результатов достижения

микробиологической санации ВЧП позволила установить, что она была достигнута в 1,6 раз достоверно чаще у пациентов подгруппы **А-2** в сравнении с подгруппой **Б-2** (86,7 и 53,3%, соответственно; p=0,046).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что использование ПБПВ с АБП в комплексном лечении больных НВЧС является клинически и микробиологически более эффективным, чем лечение данного состояния только АБП. Особенно это касается терапии больных, у которых по данным микробиологических исследований были изолированы мультирезистентные штаммы м/о. Все это позволило нам разработать лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов, страдающих НВЧС, с использованием ПБПВ.

ВЫВОДЫ

1. По результатам исследования этиологически значимыми микроорганизмами для нозокомиального синусита являются: *Klebsiella pneumoniae* (64,7%), *Acinetobacter baumannii* (36,3%), *Proteus mirabilis* (16,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (15,7%), *Escherichia coli* (6,9%), *Staphylococcus aureus* (4,9%); которые в 93% случаев обладают поливалентной лекарственной устойчивостью к тестируемым антибактериальным химиопрепаратам.
2. Комплексное использование пиобактериофага поливалентного с антибактериальными химиопрепаратами приводит к достоверно (p=0,005) более выраженному регрессу клинической симптоматики нозокомиального верхнечелюстного синусита в сравнении с моноантибактериальной терапией; Клиническая санация наступает в 1,5 (p <0,001), а микробиологическая – в 3 раза чаще (p <0,001). У пациентов с выделенными устойчивыми к проводимой антибактериальной химиотерапии штаммами микроорганизмов клиническая санация наступает в 1,7 (p=0,001), а микробиологическая – в 14 раз чаще (p <0,001).
3. Совместное использование пиобактериофага поливалентного и антибактериальных препаратов в терапии нозокомиального

верхнечелюстного синусита позволяет в 1,6 раз достоверно чаще (p =0,046) достигнуть микробиологической санации пораженных верхнечелюстных пазух в случаях, когда изолированные микроорганизмы чувствительны к проводимой антибиотикотерапии.

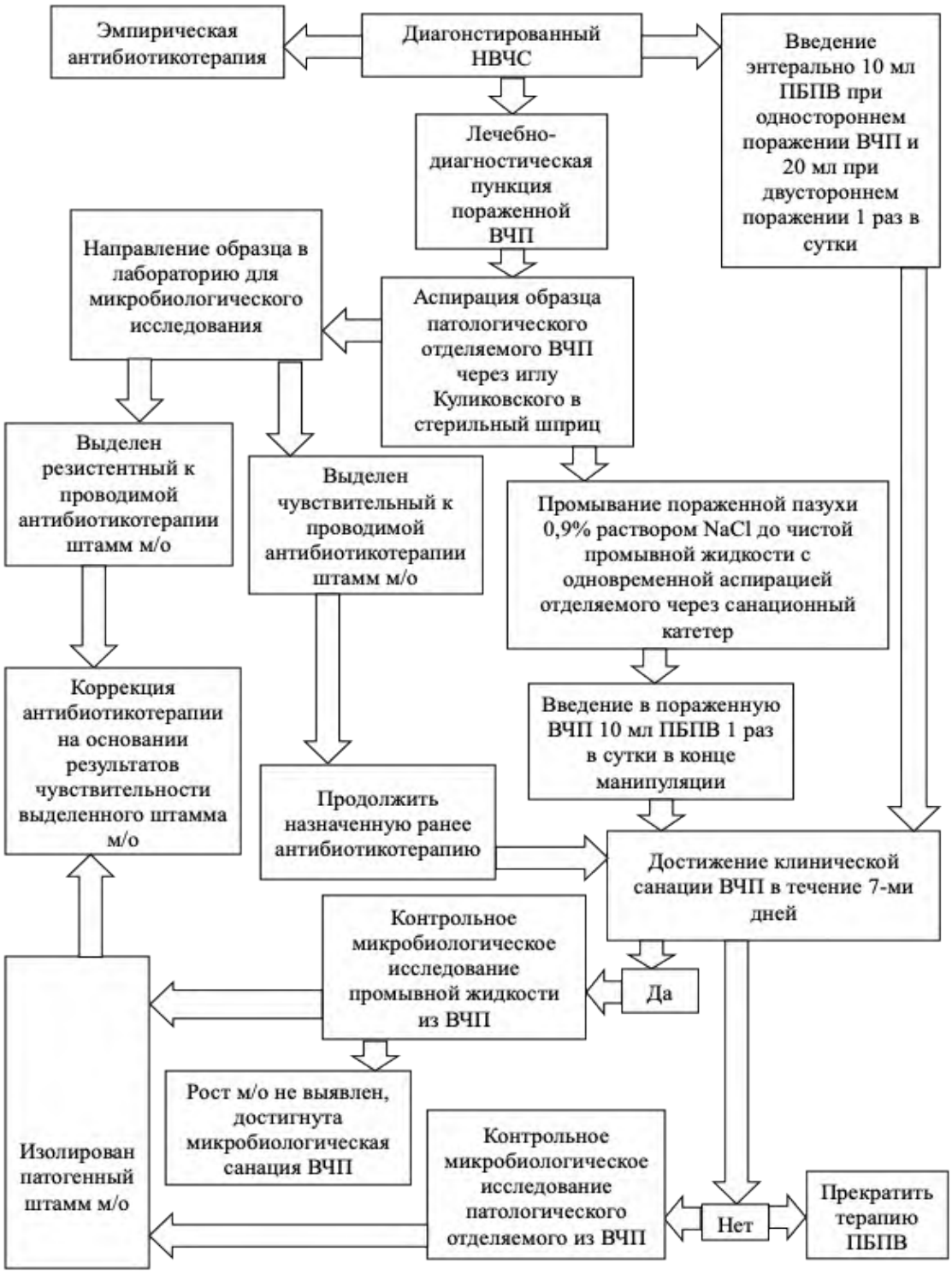
4. Созданный лечебно-диагностический алгоритм для пациентов, страдающих нозокомиальным верхнечелюстным синуситом, с использованием пиобактериофага поливалентного позволяет эффективно лечить данное заболевание в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с нозокомиальным верхнечелюстным синуситом показано проведение системной антибиотикотерапии совместно с топической и системной биотерапией пиобактериофагом поливалентным даже при отсутствии результатов микробиологических исследований патологического отделяемого околоносовых пазух.
2. Для топической фаготерапии пациентов, страдающих нозокомиальным верхнечелюстным синуситом, рекомендуется ежедневное введение 10 мл пиобактериофага поливалентного в пораженную верхнечелюстную пазуху после предварительного промывания пазухи до чистой промывной жидкости с помощью раствора NaCl 0,9% с одновременной аспирацией патологического содержимого с помощью санационного катетера.
3. Для достижения системного эффекта фаготерапии рекомендуется ежедневное введение 10–20 мл (в зависимости от одностороннего или двустороннего поражения верхнечелюстных пазух) пиобактериофага поливалентного через назогастральный зонд с последующим его промыванием 50 мл чистой воды.
4. Необходимо учитывать чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к эмпирически назначенным антибактериальным химиопрепаратам. Коррекцию схем антимикробной терапии необходимо проводить основываясь на результатах микробиологических

исследований патологического отделяемого околоносовых пазух в динамике при достижении клинической санации верхнечелюстной пазухи или при ее отсутствии на 7-й день терапии.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ НВЧС, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПБПВ



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гуров А.В., Черкасов Д.С., Теплых Е.А. Перспективы фаготерапии нозокомиальных синуситов. Научно-практическая конференция «Весенний консилиум. Просто о сложном» памяти академика РАМН д.м.н., проф. Юрия Михайловича Овчинникова// Москва, 2023г. С. 26.
2. Крюков А.И., Гуров А.В., Черкасов Д.С., Теплых Е.А. Возможности фаготерапии гнойного синусита. «XXI Московская научно-практическая конференция «Оториноларингология: традиции и современность», посвященная 100-летию со дня рождения профессора Нины Петровны Константиновой// Москва, 2023, С. 118-119.
3. **Крюков А.И., Гуров А.В., Черкасов Д.С., Теплых Е.А. Перспективы использования бактериофагов в лечении синуситов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий// Медицинский совет. 2023. Т. 17. № 13. с. 297-304.**
4. Гуров А. В., Черкасов Д. С., Теплых Е. А. Проблемы этиотропной терапии нозокомиального синусита/ Материалы научно-практической конференции «Современные взгляды на лечение патологий ЛОР-органов» XIII Петербургский форум оториноларингологов России// Санкт-Петербург,2024 г., С. 173.
5. **Крюков А.И., Гуров А.В., Черкасов Д.С., Лапченко А.А., Теплых Е.А., Гришина Л.А. Этиологические особенности нозокомиального синусита// Вестник оториноларингологии. 2024, Т. 89, №5, с. 35–42.**
6. Гуров А.В., Черкасов Д.С., Теплых Е.А. Актуальные аспекты терапии нозокомиального синусита. «XXII Московская научно-практическая конференция «Оториноларингология: традиции и современность», посвященная 100-летию со дня рождения профессоров Лии Борисовны Дайняк и Бориса Михайловича Сагаловича// Москва, 2024 г., С. 98.
7. **Крюков А.И., Гуров А.В., Черкасов Д.С., Магомедов М.А., Лапченко А.А., Ражи Я.А., Ярушина Е.О. Оценка клинической эффективности**

поливалентного пиобактериофага в комплексной терапии нозокомиального синусита// Вестник оториноларингологии. 2025, Т. 90, №4, с. 102-110.

8. **Гуров А.В., Черкасов Д.С., Магомедов М.А., Лапченко А.А., Провалова А.Б., Ражи Я.А. Опыт фаготерапии нозокомиального верхнечелюстного синусита// Российская ринология. 2026, Т. 34, No1, с. 74–78**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП – антибактериальный препарат

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВЧП – верхнечелюстная(ые) пазуха(и)

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КТ – компьютерная томография

НВЧС – нозокомиальный верхнечелюстной синусит

НИ – нозокомиальные инфекции

НС – нозокомиальный синусит

ОНП – околоносовые пазухи

ОРИТ – отделение(я) реанимации и интенсивной терапии

ПБПВ – пиобактериофаг поливалентный