ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н. И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА
РОССИИ

На правах рукописи

ЧЕРКАСОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

ФАГОТЕРАПИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА

3.1.3 – Оториноларингология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гуров Александр Владимирович

Москва–2026 г.

Оглавление

Список сокращений 5

Введение 6

Глава 1. Обзор литературы 11

1.1 Острый гнойный синусит.....11

1.2 Особенности антибиотикотерапии острого гнойного синусита……. 15

1.3 Исторические аспекты антибактериальной терапии 16

1.4 Проблема антибиотикорезистентности 17

1.5 Ключевые механизмы антибиотикорезистентности..... 21

1.6 Влияние антибиотиков на нормальную микробиоту человека . 22

1.7 Побочные эффекты антибиотикотерапии..... 23

1.8 Проблема нозокомиальных инфекций 24

1.9 Эпидемиология нозокомиальных инфекций..... 25

1.10 Особенности эпидемиологии и клинического течения нозокомиального синусита 26

1.11 Этиология нозокомиального синусита..... 28

1.12 Особенности терапии нозокомиального синусита..... 29

1.13 Особенности топической терапии пациентов, страдающих нозокомиальным синуситом 30

1.14 Современные представления о бактериофагах..... 31

1.15 Возможности совместного использования бактериофагов и антибиотиков 38

1.16 Фаготерапия синусита..... 40

Глава 2. Материалы и методы исследования 44

2.1 Характеристика пациентов и распределение по группам 45

2.2 Общеклинические методы исследования..... 52

2.3 Микробиологические методы исследования 54

2.4 Статистические методы исследования 56

Глава 3. Результаты клинических исследований. 57

3.1 Результаты клинических исследований в основной группе (группа А)……...57

3.2 Результаты клинических исследований в контрольной группе (группа Б)……...62

3.3 Результаты клинических исследований в подгруппе А-1 67

3.4 Результаты клинических исследований в подгруппе Б-1..... 71

3.5 Результаты клинических исследований в подгруппе А-2 74

3.6 Результаты клинических исследований в подгруппе Б-2..... 77

Глава 4. Результаты микробиологических исследований 82

4.1 Результаты микробиологических исследований патологического материала, полученного из верхнечелюстных пазух у пациентов основной группы (группа А) в первый день наблюдения 82

4.2 Результаты микробиологических исследований патологического материала, полученного из верхнечелюстных пазух у пациентов контрольной группы (группа Б) в первый день наблюдения 92

4.3 Оценка микробиологической санации верхнечелюстных пазух у пациентов групп исследования на основании результатов контрольных микробиологических исследований 103

Глава 5. Сравнительный статистический анализ полученных результатов исследований 107

5.1 Сравнительный статистический анализ клинических исследований у пациентов основной и контрольной групп исследования.....107

5.2 Сравнительный статистический анализ клинических исследований у пациентов подгрупп А-1 и Б-1 111

5.3 Сравнительный статистический анализ клинических исследований у пациентов подгрупп А-2 и Б-2 114

5.4 Сравненительный статистический анализ полученных результатов микробиологических исследований у пациентов основной и контрольной групп исследования.....115

Клинические примеры 118

Заключение..... 124

Алгоритм ведения пациентов, страдающих нозокомиальным верхнечелюстным синуситом, с использованием пиобактериофага поливалентного..... 138

Выводы..... 139

Практические рекомендации..... 140

Список литературы..... 141

Список сокращений

НИ– нозокомиальные инфекции

НС– нозокомиальный синусит

ОНП– околоносовые пазухи

ВЧП– верхнечелюстная пазуха

АБП- антибактериальные препараты

м/о–микроорганизмы

ВОЗ–Всемирная организация здравоохранения

ИСМП– инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

ОРИТ– отделение реанимации и интенсивной терапии

ИВЛ– искусственная вентиляция легких

НВЧС– нозокомиальный верхнечелюстной синусит

КТ– компьютерная томография

ПБПВ– пиобактериофаг поливалентный

ВАШ– визуально-аналоговая шкала

Введение

Нозокомиальные инфекции (НИ), поражающие различные системы человеческого организма, представляют большой интерес за счет повсеместной распространенности и наличия объективных проблем при терапии данных состояний [1]. Терапия НИ входит в сферу компетенций различных медицинских специальностей, в том числе это касается и врачей-оториноларингологов. Одной из наиболее часто встречающихся нозологических форм НИ, с которой нередко сталкиваются врачи-оториноларингологи в стационарах, является нозокомиальный синусит (НС) [2].

Ключевым звеном в комплексном лечении НС была и остается на данный момент системная антибиотикотерапия. Однако внутрибольничные штаммы микроорганизмов (м/о) демонстрируют крайне высокий уровень лекарственной устойчивости, что зачастую снижает или полностью нивелирует терапевтический эффект классических антибактериальных химиопрепаратов при лечении НС [3]. Более того, неумолимо возрастающая в мировом масштабе угроза антибиотикорезистентности способна в будущем поставить под сомнение целесообразность использования этих классов препаратов для коррекции различных гнойно-септических состояний, включая НС [4].

Исходя из данных фактов, в эпоху антибиотикорезистентности перед мировым научным сообществом поставлены задачи поиска, исследования и внедрения в клиническую практику альтернативных противомикробных препаратов, обладающих отличными от классических антибиотиков молекулярными механизмами действия на бактериальные клетки.

В последние десятилетия одними из перспективных средств для преодоления лекарственной устойчивости выступают препараты вирулентных бактериофагов, о чем свидетельствуют положительные результаты

отечественных и зарубежных клинических исследований эффективности фаготерапии различных гнойно-септических инфекций [5,6,7,8].

Существуют исследования и по использованию препаратов бактериофагов в лечении бактериальных заболеваний ЛОР-органов, в частности, по фаготерапии острого гнойного синусита [8,9,10,11]. При этом, стоит заметить, что отечественных работ по фаготерапии НС крайне мало, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, посвященных данной теме.

Цель исследования – Оптимизация комплексной терапии пациентов, страдающих 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

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.

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.

Практическая значимость

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 отделений реанимации и интенсивной терапии.

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.

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 и сотрудников ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ (протокол №2 от 05.09.2025г.)

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.

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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 3-х глав, обозревающих личные исследования, 4-х клинических примеров, заключения, алгоритма фаготерапии, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 151 источник, из которых 64 отечественных и 87 зарубежных. Содержит 30 таблиц и 57 рисунков.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Острый гнойный синусит.

Отличительными чертами гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов являются высокая степень их распространенности, неуклонно растущая частота встречаемости и предрасположенность к формированию тяжелых, иногда жизнеугрожающих осложнений. Одной из наиболее часто регистрируемых патологий в ЛОР-практике бесспорно считается синусит, что признается многими отечественными и зарубежными авторами [12,13].

В соответствии с современными представлениями, синуситом принято называть воспалительное поражение слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП), сопряженное с двумя или более основными симптомами: затруднение носового дыхания, сопровождающееся патологическими выделениями, снижение обоняния, дискомфорт или боль в областях проекций ОНП. Учитывая наличие прямой взаимосвязи ОНП с полостью носа, в воспалительном процессе в той или иной степени задействована и слизистая оболочка полости носа. [14].

Диагноз синусита является одним из доминирующих по частоте встречаемости, как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара. Так, на долю воспалительных заболеваний околоносовых пазух приходится 15–36% стационарной патологии ЛОР-органов. По статистике приблизительно 5–15% взрослых людей и 5% детей страдают различными формами синусита [3,15]. Необходимо также отметить, что приблизительно 60% пациентов, страдающих патологией носа и ОНП, показано стационарное лечение [16]. Будучи одной из наиболее часто встречаемых патологий ЛОР-органов во всех возрастных группах, синусит снижает качество жизни, профессиональную деятельность и требует значительных финансовых затрат в лечении [17].

В Российской Федерации описываемой патологией страдают приблизительно 10 миллионов человек в год [16]. За последнее десятилетие в России заболеваемость синуситом возросла с 4,6 до 12,7 на 1000 населения.

Проблема распространенности синусита актуальна не только для России. В странах Европейского союза средняя заболеваемость составляет 3,4 на 100000 человек в год, ежегодно болеет каждый седьмой [18]. По данным V.K. Anand различные формы синусита широко распространены и в Соединенных Штатах, где регистрируется до 31 миллиона случаев заболевания синуситами в год. Также в США изучен вопрос гендерной распространенности риносинусита: по статистике чаще синуситами болеют женщины, чем мужчины [19].

Этиологическими факторами развития синусита могут являться инфекционные агенты в виде вирусов, бактерий и грибов, а также аллергены и различные ирританты [20].

В настоящее время описаны различные факторы, являющиеся предпосылками развития воспалительных процессов в ОНП: снижение состояния общего и местного иммунитета, ухудшение экологической среды, рост инфекционных и аллергических заболеваний, курение, тревога и депрессия [17]. Кроме того, ряд анатомических аномалий и сопутствующие заболевания полости носа могут нарушать аэрацию пазух и мукоцилиарный клиренс, что создает предрасполагающие условия для появления синусита. К ним относятся различные типы искривления носовой перегородки, булла средней носовой раковины, клетка Галлера, дополнительные соустья верхнечелюстных пазух (ВЧП), патологически измененный крючковидный отросток, гипертрофический и вазомотрный риниты, полипоз носа [21].

В патологический процесс может быть вовлечена любая группа околоносовых пазух, однако у взрослых людей и детей старше 7 лет наиболее часто поражаются верхнечелюстные пазухи (гайморит). Далее по частоте встречаемости следуют клетки решетчатого лабиринта (этмоидит), лобные пазухи (фронтит) и наконец клиновидные пазухи (сфеноидит). При этом, у детей младше 7 лет этмоидит занимает лидирующую позицию [22].

В зависимости от длительности заболевания принято выделять следующие формы синусита: острый, подострый, рецидивирующий синусит, а

также хронический синусит с периодично возникающим ухудшением состояния в виде его гнойных обострений [23].

Среди всех нозологических форм синусита именно острый синусит преобладает по частоте встречаемости в клинической практике. В соответствии с критериями, острым синуситом принято называть воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух до 12 недель (3-х месяцев) [24]. С этим заболеванием сталкиваются не только врачи-оториноларингологи, но и врачи других специальностей: педиатры, терапевты, врачи общей практики.

Мировая заболеваемость острым синуситом в последнее десятилетие увеличилась в 3 раза, а удельный вес госпитализированных в стационары с данной патологией возрастает ежегодно на 1,5–2% [8]. В США за медицинской помощью по поводу острого бактериального синусита по данным статистики ежегодно регистрируется около 2 миллионов обращений [13,16].

Однако стоит учитывать, что достоверных и однозначных сведений по эпидемиологии острого синусита нет, так как при легких формах данной патологии больные предпочитают не обращаться за медицинской помощью в лечебные учреждения [14].

По тяжести клинического течения острые синуситы принято разделять на легкие, среднетяжелые и тяжелые.

К легкому клиническому течению синусита относят затруднение носового дыхания, слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа или наличие постназального затека. Лихорадка <37,5°С. При этом могут присутствовать слабость умеренная головная боль, слабость, гипосмия. Количество баллов по визуально-аналоговой шкале равно 0–3.

Среднетяжелое течение синусита также характеризуется затруднением носового дыхания, слизисто-гнойным или гнойным отделяемым с постназальным затеком. Температура тела> 37,5°С. Болезненность при пальпации в областях проекций ОНП, головная боль, гипосмия, общее недомогание. Количество баллов по визуально-аналоговой шкале равно 3–7.

Тяжелое клиническое течение подразумевает наличие заложенности носа, обильного гнойного отделяемого из носа или его стекания по задней стенке глотки. Лихорадка> 38°С. Значительная болезненность при пальпации в областях проекций ОНП, головная боль, аносмия. Количество баллов по визуально-аналоговой шкале составляет 7–10. Помимо этого, возможно наличие внутричерепных и орбитальных осложнений или подозрения на них [23].

По статистике 90–98% острых синуситов вызываются респираторными вирусными инфекциями, при течении которых воспаление распространяется на слизистые оболочки носа и ОНП. Среди тропных к слизистым оболочкам ОНП вирусных возбудителей выделяют риновирусы, коронавирусы, аденовирусы и респираторно-синцитиальные вирусы [16]. Около 0,5–2% острых вирусных синуситов осложняются присоединением бактериальной инфенкции [24]. Однако приблизительно в 2–10% случаев первичным этиологическим фактором этой патологии являются именно бактериальные м/о [25]. В настоящее время наиболее значимыми бактериальными возбудителями острых синуситов являются штаммы *Streptococcus pneumoniae* (42.0%), *Haemophilus influenzae* (25.4%), различные виды β-гемолитических стрептококков не группы А (22,4 %). Гораздо реже встречаются штаммы *Staphylococcus aureus* (1.7%), *Moraxella catarrhalis* (1.1%), а также виды облигатно-анаэробных м/о (0–9%) [8]. Присоединению бактериальной инфекции, как уже было сказано выше, предшествует острое вирусное воспаление слизистой оболочки ОНП, при котором ее толщина увеличивается в 20–100 раз. Это приводит к частичной или полной обтурации естественных соустий, что вызывает нарушения аэрации и мукоцилиарного клиренса в ОНП. Стоит отметить, что вирусы обладают либо прямым, либо опосредованным цитопатическим действием, при котором нарушается защитная дисфункция мерцательного эпителия, и этиологически значимые микроорганизмы приобретают возможность к адгезии и колонизации на поверхности эпителия [14,21].

Согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению острого синусита существуют следующие критерии, по совокупности которых

(от трех и более) может быть определена бактериальная этиология синусита: гнойный характер отделяемого из полости носа или отделяемое любого характера только из одной половины от 3 дней и более; лихорадка от 38С; головная боль, в том числе в области проекций ОНП; увеличение количества лейкоцитов в общем анализе крови; резкое ухудшение состояния после временного улучшения общего состояния [23].

1.2 Особенности антибиотикотерапии острого гнойного синусита

Ключевую роль в основе комплексной терапии бактериального синусита играет терапия системными антибактериальными препаратами (АБП), направленная на эрадикацию возбудителя. В целом, по количеству назначаемых антибиотиков синусит находится на пятом месте среди всех заболеваний, при этом назначение врачами антибиотиков в основном имеет эмпирический характер и базируется на теоретических знаниях о спектре действия конкретных препаратов и чувствительности к ним этиологически значимых м/о [26]. Согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению острого синусита, актуализированным в 2024 году, антибиотикотерапия показана при среднетяжелой и тяжелой формах данного заболевания. При легкой форме системные антибиотики рекомендуются только в случаях рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей и при сохранении клинических проявлений острого синусита в течение 5–7 дней. Также антибиотикотерапия назначается в обязательном порядке пациентам с сопутствующими тяжелыми соматическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями [23].

В качестве стартовой эмпирической терапии у взрослых пациентов рекомендованы антибиотики из группы β-лактамов, а именно пенициллины и цефалоспорины. Препаратами первой и второй линии терапии являются амоксициллин и его защищенная форма в комбинации с клавулановой кислотой, соответственно. Учитывая вероятность развития индивидуальной непереносимости пенициллинов, в качестве альтернативных АБП выступают цефалоспорины 2-го и 3-го поколений, которые назначаются как перорально, так и парентерально. При неэффективности или индивидуальной

непереносимости β-лактамных форм АБП врачи могут прибегнуть к использованию других групп антибиотиков, к которым относятся макролиды (кларитромицин), фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) и, в некоторых случаях, линкозамиды (клиндамицин) [27].

1.3 Исторические аспекты антибактериальной терапии

История становления эры антибиотиков начинается с того момента, как в 1928 г. А. Флемингом было обнаружено, что зеленая плесень, производимая микроскопическим грибком вида *Penicillinum notatum*, эффективно подавляет рост других бактерий на питательной среде. Научное обоснование этого явления предложили сотрудники Оксфордского университета Х. Флори и Э. Чейн. В своих исследованиях Чейн выделил из культуральной среды бензилпенициллин и доказал его β-лактамную химическую структуру, а Флори экспериментально подтвердил противомикробное действие данного препарата. В 1945 г. Флеминг, Флори и Чейн были удостоены Нобелевской премией по физиологии и медицине.

Немалый вклад в те времена в исследовании антибиотиков был сделан и в СССР. Отечественный микробиолог З. В. Ермольева совместно с коллегами получила очищенную форму пенициллина из штамма *Penicillinum crustosum*. После успешной апробации пенициллина-крустозина при лечении сепсиса у 25 раненых солдат, в 1943 г. в Советском Союзе открылось массовое изготовление бензилпенициллина для поставок в военные госпитали [28,29].

Со временем производство антибиотиков быстро развивалось и успешно спасало жизни тысячам пациентов, увеличив среднюю продолжительность жизни человека приблизительно на 23 года. Введение антибиотиков в клиническую практику стало одним из величайших прорывов в области медицины XX века, положив начало «золотой эпохе антибиотиков» [30]. Успех антибиотикотерапии в лечении и профилактике гнойно-септических заболеваний был настолько велик, что в 1960-х годах создалась иллюзия скорого и окончательного триумфа над ними, а разработка и использование

альтернативных методов лечения бактериальных инфекций потеряли на тот момент актуальность [31].

По характеру своего действия антибиотики классифицируются на бактерицидные и бактериостатические. Различные группы этих препаратов участвуют в ингибировании синтеза клеточной стенки, нуклеиновых кислот, белка и фолиевой кислоты у бактериальных м/о [28]. Но, к сожалению, при всех своих положительных свойствах, данные лекарственные средства имеют тенденцию к снижению своей колоссальной эффективности в лечении гнойно-септических заболеваний из-за растущей антибактериальной устойчивости различных штаммов бактерий [32].

1.4 Проблема антибиотикорезистентности

Антибиотикорезистентностью называется лекарственная устойчивость бактерий к антимикробным химиопрепаратам. Бактерии следует считать устойчивыми, если они не подавляются такими концентрациями антибиотиков, которые реально создаются в организме [33]. Различают приобретенную и природную резистентность к АБП.

Известно, что антибиотики и гены устойчивости бактерий к ним существовали задолго до начала «эры антибиотиков» в XX веке. В работе, опубликованной в 2011 году, при метагеномном исследовании ДНК прокариот из отложений вечной мерзлоты возрастом 30 тыс. лет было обнаружено, что исследуемые генетические материалы достаточно схожи с таковыми у современных бактерий и содержали несколько генов устойчивости к β-лактамам, тетрациклину и ванкомицину [34].

Еще одним доказательством служит исследовательская работа T.M. Santiago-Rodriguez et al. по изучению микробиома кишечника у мумифицированных тел древних инков и представителей итальянской знати, живших в эпоху Возрождения (XV–XVI века). При этом были выделены бактериальные гены устойчивости к фосфомицину, хлорамфениколу,

аминогликозидам, макролидам, сульфаниламидам, хинолонам и тетрациклинам [35].

В природной борьбе за ресурсы выживания микроорганизмы продуцируют метаболиты, которые, являясь своеобразным химическим оружием, способны ингибировать или лизировать колонии конкурентов. В свою очередь, в эволюционной борьбе бактерии-конкуренты научились не только вырабатывать антибиотики, но и развили механизмы устойчивости к ним [36]. Очевидно, что устойчивость бактерий к лекарственным препаратам развивалась как механизм самозащиты, который бактерии сохраняют в ходе естественного отбора. Это означает, что внедрение в терапию новых природных или синтетических антибиотиков будет в дальнейшем закономерно приводить к выработке у м/о эволюционно обусловленных стратегий защиты, тем самым продолжая «гонку вооружений» между человечеством и микробами [32,37].

Быстрое появления лекарственно-устойчивых штаммов бактерий можно объяснить различными причинами, такими как неадекватное использование антибиотиков в медицине, злоупотребление ими в животноводстве и в сельском хозяйстве, увеличение числа поездок по стране и за границу. В частности, долгая диагностика возбудителей гнойно-септической инфекции требует эмпирического назначения антибиотика с широким спектром действия в качестве контрмер, что приводит к неизбирательному действию препарата и, следовательно, является стимулирующим фактором для развития устойчивости [38]. Во многих странах в аптеках антибиотики отпускаются свободно без рецепта, что приводит к неразборчивому и бесконтрольному использованию данных средств и увеличивает пулл антибиотикорезистентных штаммов м/о [39].

Первые упоминания феномена антибиотикорезистентности в литературе начали появляться уже в 1940 году, когда была доказана ферментативная инактивация пенициллина устойчивыми штаммами *Escherichia coli*. В 1942 году была впервые отмечена устойчивость к пенициллину у штаммов *Staphylococcus aureus*, а в 1967 году- у штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Устойчивость

штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к стрептомицину была зарегистрирована в первом рандомизированном контролируемом клиническом испытании препарата в 1948 году. В последующие десятилетия были открыты и изучены новые эффективные АБП, которые активно применялись в медицине, но по мере их использования прямо пропорционально росла и устойчивость у бактерий к ним [31,40,41,42]. Всякий раз, когда появлялась клинически значимая резистентность, проблема решалась путем модификации существующих классов антибиотиков или внедрением новых [43]. Несмотря на то, что вопрос распространения антибиотикорезистентности постоянно дискутировался специалистами в сфере медицины на протяжении последних 70 лет, данная проблема становилась все более актуальной [44]. Более того, у некоторых патогенных штаммов м/о развилась множественная лекарственная устойчивость, которая усложнила подбор терапии и повысила стоимость лечения [45]. С 1960-х годов появился устойчивый к метициллину штамм *Staphylococcus aureus*, который распространился по всему миру и стал основной причиной бактериальных инфекций в медицинских учреждениях. Формирование резистентности у метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* было обусловлено обнаруженным учеными геном mecA, посредством которого осуществляется синтез пенициллинсвязывающего белка (PBP2a) с уменьшенной афинностью к β-лактамной группе антибиотиков. В итоге устойчивость к метициллину в дальнейшем охарактеризовала устойчивость ко всем антибиотикам, содержащих в своей структуре β-лактамное кольцо [46]. В 2009 году были опубликованы сведения об обнаружении у штаммов *Klebsiella pneumoniae* нового гена blaNDM-1, отвечающего за синтез металло-β-лактамазы расширенного спектра действия, что означало полное отсутствие у данных м/о чувствительности к используемым в клинической практике антибиотикам β-лактамной группы [47].

В 2017 году ВОЗ опубликовала свой первый в истории список супербактерий, угрожающих здоровью человека, который был разделен на три приоритетных уровня и охватывал 12 семейств опасных лекарственно

устойчивых бактерий. К первому (критическому) уровню относились *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* и бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (включая род *Klebsiella*, штаммы *Escherichia coli*, роды *Serratia* и *Proteus*), обладающие мультирезистентностью к подавляющему спектру антибиотиков, включая карбапенемы и цефалоспорины третьего поколения.

Список второго уровня (высокого) включал следующие бактерии: *Enterococcus faecium*, (устойчивый к ванкомицину), *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентный, ванкомицин-промежуточный и резистентный), *Helicobacter pylori* (устойчивый к кларитромицину), *Campylobacter spp.* (устойчивые к фторхинолонам), *Salmonella spp.* (устойчивые к фторхинолонам), *Neisseria gonorrhoeae* (резистентный к цефалоспоринам и фторхинолонам). В третий уровень (средний) были отнесены *Streptococcus pneumoniae* (нечувствительный к пенициллину), *Haemophilus influenzae* (устойчивый к ампициллину), *Shigella spp.* (устойчивые к фторхинолонам) [48].

Отдельного внимания заслуживает группа из 6 бактериальных патогенов, названная американским обществом по инфекционным болезням (IDSA) группой ESKAPE, включающая *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* Штаммы данных м/о на сегодняшний день обладают высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости и вирулентности [49,50,51].

В 2022 году медицинский журнал Lancet опубликовал статистические сведения 2019 года, по которым инфекции, вызванные резистентными штаммами бактерий, могли стать третьей причиной смертности в мире после ишемической болезни сердца и инсульта [52]. Ежегодно в мире от резистентных к терапии инфекционных заболеваний умирает около 700 000 человек [53]. По статистике ежегодно в США регистрируется более 2,8 миллионов резистентных к антибиотикам инфекций, в результате которых умирает более 35 000 человек

[31]. В Европе от инфекций, вызываемых бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, ежегодно умирает около 25 000 человек [54].

В апреле 2021 года ВОЗ опубликовала отчет о глобальной нехватке новых противомикробных препаратов, в котором делается вывод о том, что текущего уровня разработки антибиотиков и количества клинически одобренных новых антибиотиков недостаточно для борьбы с лекарственно-устойчивыми штаммами бактериальных м/о, указанных в списке ВОЗ по приоритетным бактериальным патогенам на февраль 2017 года [4].

В наши дни ВОЗ, Центры по контролю и профилактике заболеваний США и Всемирный экономический форум признают растущую устойчивость микроорганизмов к антибиотикам одной из самых серьезных глобальных угроз здоровью человечества в XXI веке [55,56,57].

1.5 Ключевые механизмы антибиотикорезистентности

Лекарственная устойчивость обуславливается и поддерживается бактериями на генетическом уровне при условиях, позволяющих распространять эти гены резистентности среди популяции микробов. Совокупность всех генов резистентности к антибиотикам патогенных и непатогенных бактерий называется резистомом и состоит из генов природной и приобретенной устойчивости, генов проторезистентности и скрытых (молчащих) генов [58].

К генетическим основам приобретенной резистентности относят мутации в хромосоме прокариот с последующей селекцией, перенос трансмиссивных плазмид резистентности (R-плазмид) и перенос транспозонов, несущих гены резистентности (r-гены). [1,39].

Основными хорошо изученными адаптивными механизмами реализации антибактериальной устойчивости являются: снижение проницаемости бактериальной клеточной стенки и мембран, активный эффлюкс, модификация молекулы-мишени действия антибиотика и ферментативная инактивация АБП [59]. Помимо вышеописанных молекулярных механизмов резистентности,

учеными были также открыты и описаны формирование метаболического шунта, инициация систем восстановления, наличие целевых защитных белков и изменение морфологии клеток [32,60]. Наличие чувства кворума в микробных сообществах и способность м/о формировать патологические биопленки — это также относительно недавно признанные механизмы лекарственной устойчивости, часто запускаемые под воздействием антибиотиков [61].

Чувством кворума называется механизм межклеточной коммуникации, используемый микробиомом. Результатами такой социальной организации являются повышение вирулентности микробного сообщества, устойчивость к антибиотикам и продукция биопленок [58,62].

Биопленочные микробные сообщества высоко организованы и носят характер одного из основных механизмов выживания бактерий как в окружающей среде, так и в организме инфицированных ими хозяев. Они состоят из бактериальных клеток и внеклеточного полимерного вещества (матрикса), включающего в себя белки, экзополисахариды и нуклеиновые кислоты, которые могут препятствовать проникновению антибиотиков и иммунных клеток, вызывая толерантность к антибиотикам. Антибиотикорезистентность микроорганизмов в бактериальных биопленках обеспечивается рядом факторов: снижением проникновения антибиотиков, различием метаболической активности между бактериями на поверхности биопленки и бактериями глубоких слоев биопленки, фенотипической разновидностью бактерий, формирующих биопленку. [63,64].

1.6 Влияние антибиотиков на нормальную микробиоту человека

Официально доказанный факт, свидетельствующий о симбиотических отношениях макроорганизма с его нормальной микробиотой неоспорим. Комменсальная микробиота препятствует экзогенной колонизации патобионтами и подавляет рост представителей потенциально опасной эндогенной микробиоты. Данная защита макроорганизма его нормальной микробиотой реализуется через конкуренцию за питательные субстраты, синтез бактериоцинов и улучшение барьерной функции эпителиальных оболочек.

Например, лактобациллы, относящиеся к индигенной микробиоте, закисляют среду, тем самым защищают локус своего обитания от колонизации транзиторными микроорганизмами.

Помимо защитной функции представители нормальной микробиоты участвуют в метаболизме макроорганизма, выделяя пищеварительные ферменты для расщепления и усвоения организмом хозяина питательных веществ, а также синтезируя различные короткоцепочечные жирные кислоты и витамины, в основном группы В.

Нельзя оставить незамеченной иммунорегулирующую роль нормальной микробиоты, которая осуществляется через индуцирование поляризации клеточного звена врожденного иммунитета. Антибиотики с определенным спектром действия способны элиминировать из организма полезные для него бактерии, тем самым приводя к диспропорции бактериальных видов и колонизации организма-хозяина патобионтами [58,65,66].

1.7 Побочные эффекты антибиотикотерапии

Аллергические реакции на антибиотики встречаются приблизительно в 10% случаев, проявляясь в виде зуда, сыпи по типу крапивницы, намного реже в форме ангионевротического отека (бронхоспазма и отека Квинке), синдромов Стивенса-Джонсона и Лайела или даже анафилактического шока. Реакции гиперчувствительности могут возникать как на само химическое строение антибиотика, так и на продукты его распада. Различные группы антибиотиков обладают нефротоксическим, гепатотоксическим, ототоксическим, нейротоксическим и тератогенным побочными эффектами. Возможны угнетение функции кроветворения и развитие геморрагического синдрома. Несомненными недостатками антибиотиков являются их ограниченное использование в комбинации с другими лекарственными средствами и возрастные ограничения [1,67,68].

При лечении различных бактериальных инфекций антибиотиками, обладающими бактерицидным действием, описываются случаи развития

синдрома Яриша-Герксгеймера, суть которого связана с массированным высвобождением в кровоток эндотоксинов из разрушенных бактериальных клеток [67,69].

1.8 Проблема нозокомиальных инфекций

Закономерным следствием антибиотикорезистентности в 1980-х годах стало резкое увеличение частоты гнойно-септических инфекций внутри лечебных учреждений. НИ были известны еще с доантибиотической эры и были связаны с ограниченными представлениями об асептике и антисептике, а следовательно, и с отсутствием способов профилактики. С момента появления антибиотиков проблема госпитальных инфекций стала уходить. Однако причина вновь возникшей эпидемиологической обстановки внутри стационаров заключалась не столько в дефектах соблюдения гигиенических мер, сколько в развитии множественной лекарственной устойчивости у бактерий на фоне массовой антибиотикотерапии [70,71].

Нозокомиальными инфекциями, также известными как госпитальные или внутрибольничные инфекции, принято считать возникновение инфекционного заболевания у пациента, находящегося на стационарном лечении со сроками манифестации симптомов не ранее 48 часов после госпитализации при исключении вероятности инкубационного периода или заболевание медицинского сотрудника вследствие его работы вне зависимости от сроков возникновения симптомов. Характерной чертой НИ является их манифестация уже на фоне имеющегося у пациента состояния, требующего медицинского вмешательства. В этой связи относительно недавно для обозначения НИ в научных кругах появился термин «инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП)» [72,73]. Значимость этих заболеваний определяется повсеместным распространением, усложнением терапии и утяжелением предшествующего состояния больного, вплоть до летального исхода [74]. Кроме того, внутрибольничные инфекции пролонгируют сроки госпитализации и, как следствие, увеличивают бюджетные затраты на их

лечение. Так, средний показатель дополнительных дней госпитализации при присоединении нозокомиальной инфекции составляет 6–8 дней [75,76].

1.9 Эпидемиология нозокомиальных инфекций

Согласно докладу генерального директора ВОЗ от 10 января 2022 года, за последнее десятилетие внутрибольничные инфекции, большинство из которых были обусловлены микроорганизмами с множественной антибиотикорезистентностью, широко распространились и могут стать причиной вспышек заболеваний внутри лечебных учреждений и за их пределами [77].

ВОЗ констатирует, что 7 из 100 госпитализированных пациентов в странах с высоким уровнем дохода и 15 из 100 госпитализированных пациентов в странах с низким уровнем дохода заболевают минимум одной НИ. Также, приблизительно у каждого десятого внутрибольничная инфекция приводит к летальному исходу. [78].

Проблема увеличения случаев ИСМП характерна для всего мира и приобретает все большую экономическую и медико-социальную значимость. Стоит отметить, что процентное соотношение случаев НИ варьируется между развитыми и развивающимися странами: в развитых странах наблюдается более низкий уровень заболеваемости и составляет 5–10%, а в развивающихся странах фиксируется более 25% [79].

Официальная статистика отмечает около 25–30 тысяч зарегистрированных за год случаев НИ в России, хотя есть предположения, что их общее число может доходить до 2,5 миллионов случаев, что составляет 5–10% госпитализированных пациентов за год [80]. Ежегодно лечение внутрибольничных инфекций обходятся бюджету Российской Федерации свыше 5 миллиардов рублей. В США устойчивые к антибиотикам внутрибольничные инфекции вызывают 99 тысяч смертей ежегодно и требуют экономических затрат в размере 55–60 миллиардов долларов [76].

Имеются данные, свидетельствующие о высокой частоте встречаемости НИ в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которая приблизительно от 2 до 5 раз выше, чем в других стационарных отделениях, взятых по отдельности [81]. Приблизительно у 30% пациентов ОРИТ возможно присоединение госпитальных инфекций, что существенно ухудшает изначально тяжелое состояние пациентов [82].

Анализируя проблему госпитальных инфекций, необходимо сказать, что сведения по эпидемиологии внутрибольничных инфекций достаточно разрозненны из-за недостаточности в ресурсах и дефектов ведения данных. Отчасти это связано с нежеланием регистрировать манифестации госпитальных инфекций из-за опасения ухудшений положительной статистики контроля качества лечения больных и следуемых за ними репрессивными мерами со стороны вышестоящих структур [83,84].

1.10 Особенности эпидемиологии и клинического течения нозокомиального синусита

Одним из многих проявлений внутрибольничного инфицирования является НС, который представляет собой локализованную инфекцию ОНП, возникающую у пациента спустя как минимум 48 часов после госпитализации. [85]. Данное заболевание характеризуется как острое, имеет определенные особенности в этиопатогенезе и трудности в лечении [14].

НС широко распространен, в особенности среди пациентов ОРИТ, а частота встречаемости по некоторым данным колеблется от 5 до 20% [3]. К сожалению, данных о распространенности НС по остальным отделениям лечебных учреждений в литературных источниках отсутствуют.

Наличие назогастрального зонда, носовой тампонады, а также ИВЛ через интубационную трубку, являются основными факторами риска развития НС. Медикаментозная седация и вынужденное горизонтальное положение пациента также повышают риск. Все это приводит к нарушению аэрации и мукоцилиарного клиренса, что предрасполагает к присоединению НИ. [2,86]. К

тому же медицинские инородные тела полости носа могут травмировать слизистую оболочку и внутриносовые структуры, что приводит к носовому кровотечению, воспалению, отеку с обтурацией соустий ОНП и нагноением [87].

Впервые подробное описание НС как осложнения назотрахеальной интубации было сделано J. F. Arens et al. в 1974 г. [88].

В исследовании N.A. Metheny et al. было продемонстрировано, что у пациентов только с эндотрахеальной интубацией риск возникновения НС был на 41% выше, чем у пациентов только с установленным назогастральным зондом. При одновременном наличии эндотрахеальной интубации и назогастрального зонда риск составлял на 200% выше, чем у пациентов с установленным назогастральным зондом без эндотрахеальной интубации [89].

За время пандемии COVID-19 было установлено, что проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) пациентам, страдавших тяжелой пневмонией, часто осложнялось присоединением верхнечелюстного синусита бактериальной этиологии [90].

Важным является то, что госпитальная инфекция ОНП зачастую является следствием проведения респираторной поддержки пациентам с сочетанными травмами челюстно-лицевой области, сопровождающихся кровоизлиянием в ОНП. При этом происходит нарушение мукоцилиарного клиренса и аэрации пазух, а излившаяся при травме в ОНП кровь, гемосинус, в данных условиях, как правило, нагнаивается и осложняется пиосинусом в среднем на 3–5 сутки. Необходимо отметить и то, что при черепно-лицевых травмах внутрибольничные инфекционные осложнения со стороны поврежденных ОНП служат основным источником генерализации инфекции [91].

Исходя из вышеизложенного, НС следует подозревать у всех интубированных пациентов с лихорадкой неясного генеза, в особенности если визуализируется гнойное отделяемое из полости носа. Явления лихорадки неясного генеза у пациентов ОРИТ могут быть следствием внутрибольничной

инфекции ОНП, при этом наиболее частым очагом инфекции является верхнечелюстной синус. Кроме того, синусит способен привести к сепсису и внутричерепным осложнениям. [2,87].

Помимо прочего, обильная колонизация внутрибольничными патобионтами ОНП и носоглотки может являться источником для вторичных инфекций ротоглотки, трахеобронхиального тракта и легочной паренхимы с развитием зачастую летального осложнения- нозокомиальной пневмонии. Взаимосвязь НС с развитием других ИСМП оценивается на основании обнаружения схожей микробиоты в образцах биологических жидкостей или патологического отделяемого из разных локусов после проведения бактериологических методов исследования [85].

1.11 Этиология нозокомиального синусита

По данным И. С. Абдуллаева, среди патогенов, ответственных за внутрибольничные инфекции ОНП преобладают грамотрицательные м/о, такие как *Pseudomonas aeruginosa* (15,9 %), *Escherichia coli* (7,6 %) и *Proteus mirabilis* (7,2%). Частота встречаемости грамнегативных возбудителей составляет 60%. Меньшую часть составляют грамположительные м/о- 31%. Среди грамположительных м/о лидируют представители рода *Staphylococcus* (10,6 %), β-гемолитический стрептококк (4,7 %). Редко среди возбудителей выделяют микроскопические грибки (8,5 %), причем наиболее часто изолируются грибы рода *Candida*, поражающие в основном иммунокомпроментированных пациентов. В большинстве случаев анаэробная микробиота обнаруживается совместно с аэробной [3,85].

По данным микробиологического исследования Л. А. Лазаревой и соавт. спектр грамотрицательных возбудителей НС включал штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (21%), *Esherichia coli* (11%), *Pseudomonas cepacia* (3%), *Klebsiella pneumoniae* (16%). Грамположительная флора состояла из штаммов *Staphylococcus aureus* (6%), *Streptococcus pyogenes* (3%), *Streptococcus viridans* (3%), *Streptococcus epidermidis* (7%). При 3% случаев выделялись

микроскопические грибки. При этом все выделенные штаммы м/о характеризовались высоким уровнем резистентности к применяемым антибактериальным средствам [9].

Некоторые количественные различия в этиологической структуре НС по данным ряда исследований могут варьироваться в связи с особенностями локальной распространенности госпитальных штаммов бактерий, которые приобрели признаки устойчивости и патогенные свойства в условиях определенных лечебных учреждений. Однако во всех исследованиях прослеживается сходство по видовому составу возбудителей.

1.12 Особенности терапии нозокомиального синусита

Обычно терапию НС начинают с устранения предрасполагающих факторов: медицинские инородные тела полости носа и носоглотки следует удалить или сменить их положение [3].

Патогенетическая терапия включает в себя применение деконгестантов и топических глюкокортикостероидов для уменьшения отека слизистой оболочки полости носа [86].

Сложность консервативного лечения НС антибактериальными препаратами заключается в развитии локальной инфекции в изначально ослабленном организме на фоне основного заболевания и резистентностью госпитальных штаммов микробов, устойчивых к множеству используемых в традиционной антимикробной терапии препаратов.

Эмпирический выбор антибиотика основывается на данных о локальной эпидемиологической обстановке, то есть на знаниях о распространенности и резистентности основных возбудителей НИ в конкретном стационаре. При неэффективности терапии или после получения результатов микробиологических исследований, эмпирическая антибиотикотерапия может корректироваться в зависимости от антибиотикочувствительности выделенных изолятов. Помимо этого, при выборе АБП для терапии НС необходимо учитывать предшествующую заболеванию терапию антибиотиками [85].

Необходимо отметить, что национальных клинических рекомендаций, которые четко регламентируют лечение НС, в настоящее время не существует.

Известно, что при терапии ИСМП различных локализаций, вызванных грамнегативной микробиотой, применяют карбапенемы и цефалоспорины IV поколения. Аминогликозиды используют при лечении НИ, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами [92].

Ю. К. Янов и соавт. в практических рекомендациях по антибактериальной терапии синуситов указывают, что для лечения внутрибольничных инфекций ОНП необходимо использовать цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны, а также амикацин и защищенный клавулановой кислотой тикарциллин. При этом важно назначать АБП парентерально, предпочтительнее внутривенно [3].

1.13 Особенности топической терапии пациентов, страдающих нозокомиальным синуситом

Пункции верхнечелюстных пазух и трепанопункции лобных пазух являются не только диагностическими, но и необходимыми лечебными инвазивными вмешательствами. В некоторых случаях пункции устраняют блок соустий ОНП. Имеются сведения, что регулярное удаление экссудата при гнойном синусите в 2–3 раза повышает механизмы местной защиты посредством увеличения концентрации иммуноглобулинов и комплемента в инфицированной пазухе. При помощи данных процедур можно осуществлять как элиминацию гноя, так и введение в пазухи антисептики и другие противомикробные средства. Необходимо отметить, что введение в ОНП парентеральных форм антибиотиков следует избегать, так как это угнетает функцию мерцательного эпителия и не позволяет добиться стойкой бактерицидной концентрации в очаге поражения. Исключение составляет комбинированный АБП, содержащий в своем составе основное действующее вещество тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат. Данное лекарственное средство может вводиться в организм различными путями и рекомендовано

национальными клиническими рекомендациями для топической терапии синусита [23,93].

Среди антисептических растворов диоксидин, хлоргексидин, мирамистин и декаметоксин наиболее распространены в топической терапии острого синусита [94,95,96].

1.14 Современные представления о бактериофагах

В последние десятилетия предлагаются новые подходы в преодолении и профилактике лекарственной устойчивости у бактерий, изучаются другие противомикробные лекарственные препараты с принципиально отличными от антибиотиков механизмами действия, что, несомненно, ведет к сдвигу основной парадигмы в терапии бактериальных инфекций. Известны такие потенциальные современные АБП, как моноклональные антитела, вакцины, антимикробные пептиды, бактериоцины [38,97]. Одними из известных перспективных антибактериальных лекарств являются бактериофаги [98].

Бактериофаги и их применение в лечении бактериальных инфекций известны уже более 100 лет. Еще на рубеже XIX–XX веков основоположник и корифей отечественной микробиологии Н.Ф. Гамалея наблюдал лизис выращенных на питательной среде культур *Baclillus anthracis*. Выделив некое химическое вещество из лизированных колоний, Гамалея предположил, что это был литический фермент, продуцирующийся при автолизе бактерий, который был назван бактериолизином. Действие бактериолизина было специфичным по отношению к возбудителям сибирской язвы и могло переноситься на другие культуры, вызывая разрушение клеток. Из исследования Н.Ф. Гамалеи можно сделать вывод, что он действительно мог наблюдать литическое действие сибиреязвенного бактериофага, однако ученый не предполагал вирусную природу данного явления [99].

Впервые предположение о действии вирусов на бактерии описал Фредерик Уильям Туорт в 1915 году. При изучении полученных им культур желтых и белых микрококков, которые по всей видимости, относились к

стафилококкам, Туорт обнаружил полупрозрачные, или же «стекловидные», участки колоний, в которых при микроскопическом исследовании обнаруживались фрагменты мертвых клеток. При нанесении материала, собранного из таких «стекловидных» колоний на зону роста свежих культур, происходила гибель микрококков, что было описано как «стекловидная трансформация» [100].

Завершенное открытие вирусов бактерий, обоснование фаготерапии и само авторство термина «бактериофаг» принадлежит Феликсу д`Эреллю. Во время вспышки дизентерии в городе Мезон-Лафит во Франции в 1915 году д`Эрелль обнаружил, что добавление фильтрата фекалий от выздоравливающих пациентов к выращенной на чашке Петри культуре дизентерийной палочки вызывало лизис последних с образованием белых пятен на питательном агаре. Первое литературное описание бактериофага под авторством Ф. д`Эрелля вышло в Докладах Парижской академии наук в 1917 году. В 1919 году д`Эрелль успешно применил фаговый коктейль в терапии тяжелой дизентерии у детей, что привлекло внимание медицинского и микробиологического сообществ, а медицинское использования фагов стало второй этиотропной противомикробной концепцией после открытия Паулем Эрлихом сальварсана и его успешной апробации при лечении сифилиса [99,101]. Достаточно ярким историческим примером практического применения фаготерапии бактериальных инфекций на территории СССР случился в 1942 г., когда З. В. Ермольева с успехом использовала культивированные бактериофаги в борьбе с угрозой распространения холеры в частях Красной армии, расположенных в осажденном Сталинграде [102].

Однако в связи с началом эры антибиотиков и их продвижением в медицине как единственно эффективного подхода в лечении бактериальных инфекций, дальнейшее активное изучение и внедрение фаготерапии в клиническую практику было отложено на долгие десятилетия. Предпочтение антибиотикам было также отдано и в связи с трудностями в изучении биологических свойств бактериофагов, технологии их производства и хранения,

что осложняло исследования в области фаготерапии [103,104]. В эпоху антибиотиков западные страны отказались от изучения и использования бактериофагов. Однако в странах бывшего СССР и Восточной Европы фаготерапия оставалась актуальной наряду с антибиотиками [105].

О бактериофагах в качестве лекарственного препарата вновь заговорили уже на этапе широкого распространения нозокомиальных и внебольничных бактериальных заболеваний на фоне растущей угрозы антибактериальной резистентности. В настоящее время ведутся активные исследования в области применения фагов как альтернативных этиотропных лекарственных препаратов для лечения и профилактики бактериальных инфекций [106,107].

Бактериофаги в природе являются крупнейшей по численности группой вирусов, популяция которых насчитывает приблизительно 10^{31}–10^{32}. Фаги повсеместно встречаются в экосистеме и с древних времен регулируют рост и распространение бактерий [103]. Описываемые вирусы бактерий населяют в большом количестве организмы людей, являясь частью вирома человека-фагеомом [58].

Как и все вирусы, бактериофаги метаболически инертны во внешней среде. Будучи облигатными внутриклеточными паразитами, фаги реплицируются внутри бактериальных клеток, взаимодействуя своими нуклеиновыми кислотами с генетическим материалом и метаболическими системами хозяина. Бактериофаги безопасны для эукариотических организмов, но высоко избирательно инфицируют клетки прокариот [107]. По специфичности действия выделяют поливалентные (инфицирующие различные виды), видовые или моновалентные (вызывают инфекцию только одного вида) и типовые фаги (инфицирующие строго определенные штаммы) [108].

Взаимодействие бактериофагов и бактерий является достаточно сложным процессом. После адсорбции на комплементарные поверхностные рецепторы клетки-мишени бактериофагами производится точечное разрушение клеточной бактериальной стенки под действием ферментов эндопептидазы, N-

ацетилмурамидазы (лизоцима). Далее происходит транслокация и инъецирование фаговой нуклеиновой кислоты в цитоплазму с дальнейшим взаимодействием с метаболическими системами хозяина. Остальные части вируса остаются снаружи клетки [109]. На этом этапе варианты жизненных циклов бактериофагов могут различаться и приводить либо к лизису клеток, либо к лизогении.

В одном случае происходит репликация вирусного генома, дисъюнктивный синтез фаговых частиц и их сборка в готовые вирионы. Под действием ферментов эндолизинов и холинов происходит лизис клетки-хозяина и выброс во внеклеточное пространство приблизительно 200–1000 новообразовавшихся вирионов, где они ищут хозяина для репликации. Бактериофаги, приводящие только к гибели прокариот за счет разрыва клетки, называются вирулентными или литическими [74].

В другом же варианте фаговой репликации сборки вирионов не происходит, а интегрированный в бактериальную хромосому вирусный генетический материал образует единый репликон, называемый профагом. Наличие профага в бактериальной клетке обуславливает лизогению, которая передается от материнской бактериальной клетки к дочерним, что приводит к появлению лизогенных колоний. Действия различных факторов, вызывающие бактериальный стресс, способны запустить индукцию профага и начать литический сценарий в лизогенных колониях, приводя в итоге к гибели клетки. Бактериофаги, связанные с явлением лизогении, называются умеренными [100].

Выделяют псевдолизогенный цикл, когда вирусный генетический материал, попадая в клетку хозяина, формирует кольцевидную эписому, не встраиваясь в хромосому. При таком взаимодействии бактерия, несущая фаговую эписому, ассиметрично делится, в результате чего образуются инфицированные и неифицированные дочерние клеточные линии [107].

Возможна еще одна форма взаимодействия между фагами и бактериями, когда этот процесс прерывается на любой из стадий [108].

Поэтому, исходя из описания жизненных циклов бактериофагов, только литические (вирулентные) бактериофаги были признаны наиболее предпочтительными в антибактериальной терапии [110,111].

Совместное существование бактерий и фагов на протяжении большого количества времени обусловило появление у прокариот способов избегать вирусное заражение, а у фагов- контррезистентных мер по отношению к устойчивым хозяевам. Бактерии в процессе коэволюции с фагами под действием селекции способны адаптироваться к бактериофагам, проявляя к ним устойчивость через ряд механизмов, блокирующих каждый этап инфицирования [112]. Наиболее известные в настоящее время механизмами защиты бактерий от фагов являются: модификация поверхностных рецепторов клеток-хозяина, что препятствует адсорбции вируса; использование системы исключения инфекции (Sie) для предотвращения попадания фаговой нуклеиновой кислоты в цитоплазму бактерии; использование ферментов рестрикции-модифицирующей системы, которые одновременно защищают бактериальную ДНК и расщепляют вирусный генетический материал, проникший в клетку хозяина; системы CRISPR-Cas, которые выполняют роль своеобразной иммунной системы прокариот, распознают и уничтожают вирусный генетический материал, с которыми ранее клетки уже встречались; формирование биопленок в качестве физического барьера для некоторых видов бактериофагов [105,112,113].

Несмотря на возможную фагорезистентность бактерий, в настоящее время практически всегда можно подобрать из существующих коллекций бактериофаги с активным действием, чего нельзя сказать про антибиотики, разработка которых требует длительного времени и колоссальных финансовых затрат [114].

Весьма примечательно, что при развитии устойчивости к фагам, бактерии изменяют фаговые рецепторы посредством мутаций, направленных на снижение экспрессии генов этих рецепторов. Однако некоторые структуры, несущие рецепторы фагов обуславливают вирулентность и лекарственную

устойчивость бактериальных микроорганизмов: жгутики, пили типа IV, капсульный полисахарид, эффлюксные помпы и липополисахариды. Из этого следует, что фагорезистентные бактерии, изменяющие фаговые рецепторы вынуждены снижать свою вирулентность и уровень антибиотикорезистентности [115].

При этом, на примере ряда научных исследований было продемонстрировано увеличение чувствительности у бактериальных патогенов на фоне их обработки бактериофагами. В исследовательской работе А.А. Вакарина и соавт. указывают, что после взаимодействия выделенных штаммов бактерий *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella spp.* со специфическими бактериофагами были получены следующие результаты: по *S. aureus* зарегистрирована достоверная тенденция к снижению количества умеренно-резистентных штаммов к гентамицину. По штаммам *Klebsiella spp.* была замечена тенденция к увеличению чувствительности к тетрациклину [116]. R.T. Schooley et al. обнаружили, что *Acinetobacter baumannii*, приобретая устойчивость к фагам, теряет свою капсулу, что облегчает проникновение антибиотиков через внешнюю мембрану [117].

F. Gordillo Altamirano et al. также подтвердили потерю капсулы фагорезистентыми клиническими изолятами на фоне их обработки специфическими фагами, мишенью которых были рецепторы бактериальной капсулы. Результатами данного исследования стали ресенсибилизация фагорезистентных штаммов *Acinetobacter baumannii* к человеческой системе комплимента, повышение их чувствительности к β-лактамным антибиотикам и альтернативным бактериофагам [118].

Имеется сообщение о способности фагов блокировать сигнальные пути чувства кворума. Например, белок Aqs1, содержащийся в геноме умеренного бактериофага *Pseudomonas aeruginosa* DMS3, напрямую ингибирует белок LasR- главного регулятора чувства кворума у *Pseudomonas aeruginosa* [119].

Известны определенные преимущества препаратов бактериофагов перед антибиотиками, к которым относятся: саморегуляция численности вирусов в организме человека и их высокая специфичность; отсутствие аллергических реакций и снижения иммунитета; предотвращение развития дисбиоза; возможность использования в качестве меры профилактики гнойных осложнений; отсутствие возрастных ограничений по использованию. [120].

Основные требования, предъявляемые к созданию препаратов на основе бактериофагов, должны строго соответствовать следующим параметрам: препараты должны включать только вирулентные бактериофаги, осуществляющие бактерицидное действие; фаги должны активно реплицироваться в клетке-хозяине с высоким выходом вирионов; фаги, входящие в препарат, должны сохранять литическую активность в условиях длительного хранения; фаги, входящие в препарат, не должны влиять на виды, составляющие нормальную микробиоту человека; препараты должны быть стерильными и апирогенными [121,122].

Еще одним преимуществом препаратов на основе бактериофагов является возможность их введения в организм пациента различными путями, то есть перорально, парентерально (внутримышечно, внутривенно и подкожно), ингаляционно и местно [112]. Необходимо отметить, что системные эффекты фаготерапии могут быть достигнуты не только при парентеральном введении фагопрепаратов, но и при энтеральном. Данный факт обусловлен способностью бактериофагов преодолевать эпителий кишечника и попадать в кровеносные сосуды, что позволяет вирусам мигрировать с током крови по разным локусам организма в поисках своих мишеней [123,124].

Доказано, что использование смесей фагов снижает потенциальную возможность развития антибиотикорезистентных бактериальных штаммов [125]. Многие источники указывают, что фаговые коктейли способны разрушать бактериальные биопленки посредством инфицирования с дальнейшим лизисом персистирующих бактерий, а также с помощью индуцирования ферментативных реакций [126,127,128].

К тому же фаговые коктейли можно назначать эмпирически до определения возбудителя, что повышает эффективность лечения за счет увеличения спектра возможных мишеней для вирусов [129].

Препараты бактериофагов можно использовать не только в сочетании с другими противомикробными лекарственными средствами, но и в качестве монотерапии. В ходе обширного рандомизированного контролируемого двойного слепого клинического исследования Phagoburn проводилось сравнение эффективности монотерапии ожоговых ран противосинегнойными фаговыми коктейлями и стандартной терапии. Было установлено, что даже при низких концентрациях бактериофагов бактериальная нагрузка снижалась, хоть и медленнее, чем при стандартном лечении [5].

Интересно и то, что бактериофаги способны демонстрировать небактерицидные эффекты. Хотя бактериофаги не инфицируют клетки млекопитающих, они могут положительно взаимодействовать с их иммунной системой. Помимо основного бактерицидного действия, известно о противовоспалительном и иммуномодулирующем свойствах бактериофагов [130,131,132]. Выраженный противовоспалительный эффект достигается за счет снижения выработки провоспалительных цитокинов и одновременной индукции противовоспалительных цитокинов, снижения С-реактивного белка и экспрессии Toll-like рецепторов 4 вне зависимости от прямого бактерицидного действия бактериофагов [131,133]. A. Gorski et al. в 2018 году, суммируя полученные результаты работ по изучению фаговой терапии при аллергозах, доказали, что фаги оказывают противовоспалительное действие in vitro и in vivo и могут подавлять аберрантные иммунные реакции. [133].

1.15 Возможности совместного использования бактериофагов и антибиотиков

Комбинированная терапия антибиотиками и литическими бактериофагами демонстрирует синергию двух препаратов, при которой достигается лучший совокупный клинический эффект, в сравнении с их использованием по отдельности [134]. Данное явление известно уже достаточно

долгое время. Впервые в истории эффект синергизма между бактериофагами и сульфаниламидами был продемонстрирован в 1941 году, когда Х. Зайцефф-Джерн и Ф.Л. Мелени показали, что сочетание фагов с сульфаниламидом и сульфапиридином увеличивает лизис штаммов золотистого стафилококка и кишечной палочки. В настоящее время интерес к возможностям фаго-антибиотикотерапии в клинической практике значительно вырос, и проводятся научные работы, посвященные исследованию особенностей фармакологической синергии антибиотиков и бактериофагов в отношении антибиотикорезистентных штаммов бактериальных м/о и их патологических биопленок [135].

Отмечается, что при воздействии сублетальных доз антибиотиков на бактерии происходит усиленный синтез новых вирионов внутри клеток бактерий [113]. По мнению M. Kim et al. это предположительно связано с отсроченным лизисом бактерий, вызванного морфологическими изменениями бактериальных клеток под воздействием сублетальных концентраций антибиотиков [136].

Синергизм бактериофагов и антибиотиков особенно эффективен в отношении ликвидации персистирующих бактерий внутри биопленок [137]. В 2020 году M. Łusiak-Szelachowska et al. объяснили синергетический эффект фаго-антибиотикотерапии в отношении патологических биопленок тем, что фаговые ферменты ускоряют деградацию матрицы, облегчая при этом проникновение молекул антибиотиков вглубь биопленок [126].

Имеется информация, что фаги в синергии с антибиотиками снижают требуемую эффективную дозу антибиотиков для уничтожения патогенов, а наиболее выраженный бактерицидный эффект может быть достигнут, если фаги применяют до АБП. [137,138]. Так, А. С. Горшкова и соавт. в своем исследовании in vitro доказали разрушение биопленки при использовании фагов *Pseudomonas aeruginosa* AN1 и AN14 в комбинации с гентамицином против колоний *Pseudomonas aeruginosa*. При этом был сделан вывод о том, что эффективное использование гентамицина в меньших концентрациях при

комбинации с фагами может иметь тот же терапевтический эффект, что и высокие дозы гентамицина в монотерапии, несущие серьезные побочные эффекты для человека [139].

К тому же исследования показали, что при совместном воздействии на бактериальные клетки бактериофагами и антибиотиками возможна ресенсибилизация штаммов м/о к классам антибиотиков, к которым они ранее проявляли устойчивость. Так, в 2018 г. B.K. Chan et al. отметили, что связывание фага OMKO1 с насосными помпами мультирезистентного штамма *Pseudomonas aeruginosa* привело к своеобразному эволюционному компромиссу: контакт с фагами развивал у бактерий устойчивость к ним, но также увеличивалась и чувствительность к цефтазидиму и ципрофлоксацину [140].

Еще одним механизмом, объясняющим фармакологическую синергию, является одновременное воздействие фагов и молекул антибиотиков на различные мишени, что уменьшает вероятность выживания бактериальных штаммов и формирование ими множественной лекарственной устойчивости [107,141].

1.16 Фаготерапия синусита

В настоящее время фаготерапия различных форм бактериального синусита имеет весомую доказательную базу, основанную на положительных результатах исследований отечественных и зарубежных авторов.

В работе Л. А. Лазаревой и соавт. изучалось топическое применение препарата «Отофаг» при лечении пациентов, болевших НС. При этом было установлено, что за 7 дней фаготерапии уменьшились воспалительные изменения в ОНП и полости носа, воспалительный процесс не распространялся на интактные пазухи, а также происходило изменение микробного пейзажа в сторону преобладания грамположительной микробиоты при контрольных бактериологических исследованиях [9].

В исследовании, проведенном Э. Р. Янборисовой, был сделан вывод о нормализации мукоцилиарного клиренса на фоне топической терапии пиобактериофагом детей, страдавших острым синуситом. Данный факт позволяет рассматривать применение фаговых препаратов не только в контексте этиотропного метода терапии, но и в качестве патогенетического [142].

На опыте терапии острого синусита в педиатрической ЛОР-практике О. В. Стратиева показала эффективность пиобактериофага поливалентного (ПБПВ), при лечении которым у 66,7% детей, болевших острым синуситом, была клинически отмечена положительная динамика [11].

А.А. Айзенштадт при исследовании эффективности фаговых препаратов в комплексной терапии детей, болевших острым бактериальным синуситом с подтвержденной антибактериальной резистентностью возбудителей, было установлено, что у пациентов, получавших бактериофаги в составе комплексной терапии без антибиотиков, видимое клиническое улучшение наступало на 7-е сутки. В 97% случаев при контрольном бактериологическом исследовании отмечался стойкий лизис бактериальных патогенов. На 10-е сутки у данных пациентов проходила ринорея. При этом, к 14-м суткам наступало полное выздоровление, подтверждаемое рентгенологическими и бактериологическими методами исследования [10].

На современном этапе внедрения фаготерапии в лечении синуситов выделяется исследование А. И. Крюкова и соавт., в котором пациенты с острым верхнечелюстным синуситом были разделены на две группы по 20 пациентов в каждой. Пациенты основной группы получали системную и местную монотерапию ПБПВ (Секстафаг), а пациенты экспериментальной группы принимали в соответствии с инструкцией системный таблетированный цефалоспорин III поколения- цефдиторен. По результатам лечения было выявлено более раннее наступление положительной динамики и лучшую переносимость терапии у пациентов основной группы, получавших «Секстафаг». Исследование показало, что фаговый коктейль не уступал в противомикробной активности цефалоспорину III поколения. Однако было

установлено, что пациенты основной группы отмечали более высокие показатели лихорадки на 3-сутки лечения, трактуемые авторами как системную реакцию организма на высвобождение пирогенных компонентов бактериальных клеток за счет их лизиса [8].

Интересна и работа S. Fong и A. Drilling по изучению эффективности фагового коктейля в отношении лизиса биопленок. При воздействии бактериофагами на выращенные in vitro биопленки 44 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, изолированных от пациентов с хроническим синуситом, было зафиксировано, что через 48 часов биомасса уменьшалась в среднем на 76% [143].

Важно сказать, что в 2024 году препараты бактериофагов (Код АТХ: V03AX, другие лекарственные препараты) вошли в список рекомендованных препаратов Министерством здравоохранения РФ для топической терапии острого гнойного синусита [23]. Среди фагопрепаратов под таким кодом АТХ в РФ зарегистрирован ПБПВ, который содержит в своем составе стерильные очищенные фильтраты фаголизатов различных штаммов *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, а также штаммов бактерий из родов *Staphylococcus и Streptococcus,* включаяя энтерококки [144].

Таким образом, проведенный обзор литературы обозначает проблематику поиска новых лекарств в борьбе с глобальной угрозой антибиотикорезистентности микроорганизмов. Различные штаммы бактериальных микроорганизмов, персистирующих в микробном фоне лечебных учреждений, приводят к развитию разнообразных гнойно-септических заболеваний, которые трудно поддаются лечению стандартными АБП в связи с множественной лекарственной устойчивостью. В контексте нозокомиальных инфекций ЛОР-органов синусит занимает одну из ведущих позиций. Анализируя доступные исследования, приходится констатировать, что информации по лечению НС достаточно мало, а современные клинические руководства по особенностям терапии данной патологии, включая фаготерапию,

вовсе отсутствуют. Все вышеуказанные факторы легли в основу выбора настоящей цели исследования.

Глава 2. 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.

Нами были обследованы 102 пациента, госпитализированных за период 2022–2025 гг. в отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова» ДЗМ и ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ. Пациентов отбирали в исследовани, руководствуясь обозначенными ниже критериями включения и исключения.

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

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 ОРИТа другого стационара); наличие у пациентов риногенных внутричерепных или орбитальных осложнений; пациенты младше 18 лет.

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

У всех пациентов был диагностирован нозокомиальный верхнечелюстной синусит (НВЧС). В ряде случаев НВЧС диагностировали в сочетании с поражением других ОНП. Диагноз НВЧС был установлен на основании длительности пребывания пациентов в отделениях реанимационного профиля (от 48 часов и более, в соответствии с критериями ВОЗ о нозокомиальном происхождении инфекции), данных КТ ОНП, клинического осмотра полости носа методом передней риноскопии (оценка состояния слизистой оболочки

полости носа и визуальное определение слизисто-гнойного или гнойного отделяемого в носовых ходах), результатов микробиологических исследований образцов патологического отделяемого пораженных ВЧП. Максимальные сроки наблюдения пациентов составили 7 суток.

2.1 Характеристика пациентов и распределение по группам

Основную группу (группа А) составили 50 пациентов (из них 35 мужчин и 15 женщин). Средний возраст пациентов обоих полов составил 60,1 ± 16,3. Минимальный возраст- 27 лет, максимальный- 87. Пациенты данной группы получали комплексную антибактериальную терапию, включавшую в себя АБП и ПБПВ. (Таб. 1).

Таб. 1 Распределение пациентов основной группы исследования по полу и возрасту (n=50)

Мужчины		**Женщины**		**Возраст (лет)**		
Число	%	Число	%	Число	Средний возраст	Мин.- макс.
35	70%	15	30%	50	60,1±16,3	27-87

Основными заболеваниями пациентов данной группы, которые явились поводом для госпитализации в ОРИТ, были: цереброваскулярные болезни (17 пациентов), ишемическая болезнь сердца (5 пациентов), травмы головы и сочетанные травмы (5 пациентов), болезни органов дыхания (3 пациента), ботулизм (4 пациента), дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем (3 пациента), легочное сердце и нарушение легочного кровообращения (2 пациента), кардиомиопатия (2 пациента), злокачественные новообразования различных локализаций (2 пациента), болезни поджелудочной железы (2 пациента), болезни печени (у 2 пациентов), сепсис (1 пациент), флегмона лица (1 пациент), отравление психотропными средствами неуточненными (1 пациент).

46 пациентов имели следующие коморбидные заболевания: гипертоническая болезнь (31 пациент), ишемическая болезнь сердца (12 пациентов), сахарный диабет 2 типа (9 пациентов), хроническая алкогольная интоксикация с поливисцеропатией (9 пациентов), хронический панкреатит (7 пациентов), хроническая обструктивная болезнь легких (5 пациентов), новообразования различных локализаций (5 пациентов), внебольничная пневмония (4 пациента), желче-каменная болезнь (4 пациента), хроническая сердечная недостаточность (3 пациента), хронический вирусный гепатит С (2 пациента), хроническая болезнь почек (2 пациента), ВИЧ-инфекция (1 пациент), хронический вирусный гепатит В (1 пациент), рецидивирующее рожистое воспаление (1 пациент), цирроз печени (1 пациент), бронхиальная астма (1 пациент), спастический церебральный паралич (1 пациент), шизофрения (1 пациент).

Пациентам основной группы (группы А) в период исследования врачами-реаниматологами были назначены следующие группы АБП: β-лактамы (ампициллин/сульбактам, цефепим, цефотаксим, цефепим/сульбактам, цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, цефтазидим/авибактам, меропенем, имипенем, эртапенем, азтреонам), гликопептиды (ванкомицин), аминогликозиды (амикацин), глицилциклины (тигециклин), оксазолидиноны (линезолид), полимиксины (колистин и полимиксин В) и фторхинолоны (левофлоксацин). (Таб. 2).

Таб. 2 АБП, использованные при лечении пациентов основной группы исследования (n=50)

Группа АБП	Подгруппа АБП	Название АБП	Количество пациентов, получавших АБП
β-лактамы	Пенициллины	Ампициллин/ сульбактам	5
	Цефалоспорины	Цефепим	1
		Цефотаксим	1
		Цефепим/ сульбактам	3
		Цефотаксим/ сульбактам	1
		Цефоперазон/ сульбактам	6
		Цефтазидим/ авибактам	1
	Карбапенемы	Меропенем	22
		Имипенем	9
		Эртапенем	1
	Монобактамы	Азтреонам	3
Гликопептиды		Ванкомицин	17
Аминогликозиды		Амикацин	27
Глицилциклины		Тигециклин	2
Оксазолидиноны		Линезолид	2
Полимиксины		Колистин	3
		Полимиксин В	6
Фторхинолоны		Левофлоксацин	1

Пациенты за период наблюдения получали парентерально от 1 до 4 АБП. (Таб. 3).

Таб. 3 Распределение пациентов основной группы исследования по количеству назначенных им АБП (n=50)

Количество назначенных АБП	1	2	3	4
Количество пациентов	13	16	18	3

Пациентам основной группы исследования (группы А) после предварительной местной аппликационной анестезии нижнего носового хода 10% водным 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 прекращения регистрации патологического отделяемого или до наступления 7-го дня исследования включительно при отсутствии регистрации клинической санации пораженной ВЧП.

На основании известных биологических и клинико-микробиологических свойств бактериофагов [8,112,144,145], с целью достижения топического и системного эффектов фаготерапии НВЧС нами была предложена методика параллельного введения ПБПВ пациентам основной группы в пораженные ВЧП и в назогастральный зонд.

Для местной фаготерапии при каждом проведении лечебно-диагностической пункции ВЧП через иглу Куликовского в пазуху вводили по 10 мл ПБПВ.

Основываясь на ряде научных работ [146,147,148,149,150] и учитывая соматический статус пациентов, с целью реализации системных эффектов фаготерапии вводили ПБПВ энтерально через назогастральный зонд параллельно с введением фагопрепарата в пораженные ВЧП. При одностороннем поражении максиллярного синуса 10 мл биопрепарата вводили при помощи шприца Жане в назогастральный зонд и промывали его 50 мл 0,9% стерильного раствора натрия хлорида. При двустороннем поражении максиллярного синуса ПБПВ вводили по 10 мл местно с обеих сторон и по 20 мл в назогастральный зонд. Если при двустороннем поражении ВЧП клиническая санация 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.

В **контрольную группу (группа Б)** исследования были отобраны 52 пациента, которые получали с целью терапии НС АБП. Среди них 36 мужчин и 16 женщин. Средний возраст пациентов составил 64,6±15,2. Минимальный возраст-36 лет, максимальный-96. (Таб. 4).

Таб. 4 Распределение пациентов контрольной группы исследования по полу и возрасту (n=52)

Мужчины		**Женщины**		**Возраст (лет)**		
Число	%	Число	%	Число	Средний возраст	Мин.- макс.
36	69,2%	16	30,8%	52	64,56 ±15,2	36-96

Основными заболеваниями пациентов группы Б явились: цереброваскулярные болезни (23 пациента), травмы головы и сочетанные травмы (11 пациентов), болезни органов дыхания (4 пациента), новообразования (4 пациента), ишемическая болезнь сердца (3 пациента), болезни печени (2 пациента), аневризма грудной части аорты без упоминания о разрыве (1 пациент), отравление неуточненными психотропными средствами (1 пациент), флегмона лица (1 пациент), дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем (1 пациент), острый гнойный средний отит (1 пациент).

49 пациентов имели коморбидные состояния и страдали следующими сопутствующими заболеваниями: гипертоническая болезнь (35 пациентов), ишемическая болезнь сердца (21 пациент), цереброваскулряные болезни (12 пациентов), сахарный диабет 2 типа (6 пациентов),бронхиальная астма (5 пациентов), внебольничная пневмония (4 пациента), желче-каменная болезнь (4 пациента), хронический вирусный гепатит С (3 пациента), хроническая обструктивная болезнь легких (2 пациента), злокачественные новообразования (2 пациента), хроническая болезнь почек (2 пациента), шизофрения (2

пациента), алкогольный цирроз печени (1 пациент), ВИЧ-инфекция (1 пациент), сепсис (1 пациент).

Пациентам контрольной группы (группы Б) в период исследования врачами-реаниматологами были назначены следующие АБП: β-лактамы (ампициллин/сульбактам, цефепим, цефотаксим, цефепим/сульбактам, цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, меропенем, имипенем, азтреонам), гликопептиды (ванкомицин), аминогликозиды (амикацин), оксазолидиноны (линезолид), полимиксины (колистин и полимиксин В) и фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). (Таб. 5).

Таб. 5 АБП, использованные при лечении пациентов контрольной группы исследования (n=52)

Группа АБП	**Подгруппа АБП**	**Название АБП**	**Количество пациентов, получавших АБП**
β-лактамы	Пенициллины	Ампициллин/ сульбактам	10
	Цефалоспорины	Цефепим	3
		Цефотаксим	1
		Цефепим/ сульбактам	5
		Цефотаксим/ сульбактам	1
		Цефоперазон/ сульбактам	1
	Карбапенемы	Меропенем	10
		Имипенем	18
	Монобактамы	Азтреонам	2
Гликопептиды		Ванкомицин	19
Оксазолидиноны		Линезолид	1
Аминогликозиды		Амикацин	25
Полимиксины		Колистин	7
		Полимиксин В	2
Фторхинолоны		Левофлоксацин	3
		Моксифлоксацин	2

Пациенты за период наблюдения получали парентерально от 1 до 4 АБП. (Таб. 6).

Таб. 6 Распределение пациентов по количеству назначенных им АБП (n=52)

Количество назначенных АБП	1	2	3	4
Количество пациентов	11	25	14	2

Пациентам группы Б после предварительной местной аппликационной анестезии нижнего носового хода 10% водным раствором Лидокаина производили лечебно-диагностические пункции пораженных ВЧП, промывание их 50 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида с одновременной аспирацией отделяемого при помощи санационного катетера ежедневно 1 раз в сутки до прекращения регистрации патологического отделяемого или до наступления 7-го дня исследования включительно при отсутствии регистрации клинической санации пораженной ВЧП.

Помимо этого, для оценки эффективности 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 пациентов (из них 25 мужчин и 10 женщин). Средний возраст пациентов обоих полов подгруппы А-1 составил 63,3±16,4. В подгруппу Б-1 входили 37 пациентов (из них 26 мужчин и 11 женщин). Средний возраст пациентов обоих полов подгруппы Б-1 составил 65,5±16,0.

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 отобраны по 15 человек (по 10 мужчин и 5 женщин), из которых были сформированы две подгруппы. Из основной группы сформирована **подгруппа А-2**, из контрольной - **подгруппа Б-2.** Средний возраст обоих полов в подгруппе А2 составил 52,6±13,7. В подгруппе Б-2 средний возраст обоих полов составил 62,1±13,3.

2.2 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 и визуальной оценкой областей проекций 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. Стоит отметить, что 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 оригинальную визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), по которой оценивали динамику следующих симптомов: отечность слизистой оболочки полости носа, гиперемия слизистой оболочки полости носа, наличие патологического отделяемого в полости носа, наличие патологического отделяемого в ВЧП. Каждый параметр оценивали по пятибалльной шкале, где 0-отсутсвие изменений, 5-максимальная степень выраженности изменений.

Значение баллов ВАШ для выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа: 0- слизистая оболочка полости носа бледно-розового цвета; 1,2-

слизистая оболочка полости носа ярко-розового цвета; 3-4 слизистая оболочка полости носа гиперемирована; 5- максимальная степень гиперемии слизистой оболочки полости носа.

Значение баллов ВАШ для выраженности отека слизистой оболочки полости носа: 0- отсутствие отечности слизистой оболочки полости носа; 1- минимальная отечность слизистой оболочки полости носа; 2- умеренная отечность слизистой оболочки полости носа; 3- выраженная отечность слизистой оболочки полости носа; 4- отечность слизистой оболочки полости носа, при которой слизистая оболочка нижних носовых раковин до проведения анемизации полностью затрудняет доступ к нижнему носовому ходу; 5- отечность слизистой оболочки полости носа, при которой слизистая оболочка нижних носовых раковин до проведения анемизации полностью затрудняет доступ к нижнему носовому ходу и достигает перегородки полости носа.

Значение баллов ВАШ для выраженности патологического отделяемого из полости носа: 0- отсутствие патологического отделяемого в средних и ообщих носовых ходах; 1- патологическое отделяемое в среднем носовом ходе на одной стороне; 2- патологическое отделяемое в среднем и общем носовых ходах на одной стороне; 3- патологическое отделяемое в среднем и общем носовых ходах на одной стороне и в среднем носовом ходе на противоположной стороне; 4- патологическое отделяемое в среднем и общем носовых ходах с двух сторон, не выходящее за пределы полости носа; 5-патологическое отделяемое в общих носовых ходах с одной или с двух сторон, распространяющееся за пределы полости носа.

Значение баллов ВАШ для выраженности патологического отделяемого из ВЧП: 0- отсутствие отделяемого из ВЧП при аспирации в шприц; 1- слизисто-геморрагическое или прозрачное слизистое отделяемое при аспирации в шприц; 2- единичные мелкие гнойные сгустки при аспирации в шприц; 3- малое количество гнойного отделяемого при аспирации в шприц; 4- среднее количество гнойного отделяемого при аспирации в шприц; 5- обильное гнойное

отделяемое при аспирации в шприц; Клиническая санация соответсвовала 0 и 1 баллам по ВАШ для выраженности патологического отделяемого из ВЧП.

КТ ОНП имеет наибольшую ценность в диагностике нозокомиального синусита среди инструментальных методов исследований. Визуализация срезов в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях позволило определить наличие и распространенность патологического процесса в ОНП. Кроме того, КТ ОНП дала возможность определить наличие экссудативного воспаления, которое визуализируется на КТ-срезах в виде уровней жидкости или тотальным заполнением патологическим содержимым пораженных ОНП с показателями плотности по шкале Хаунсфилда от 0 до + 30–40 HU [151].

Всем пациентам выполняли КТ ОНП 512-срезовым томографом GE Revolution CT [GENERAL ELECTRIC, США] или 160-срезовым томографом Canon Aquilion Prime [CANON, Япония].

2.3 Микробиологические методы исследования

В обеих группах исследования при проведении первичной лечебно-диагностической пункции производили забор патологического отделяемого из пораженной ВЧП 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 чистых культур и особенностей культуральных свойств лактозоположительных и лактозоотрицательных микроорганизов.

После рассева чашки Петри с описанными выше питательными средами помещались в термостат INCUCELL V 111- ECO line [BMT, Чехия] для инкубирования в стандартных условиях при t=37 С° в течение 24 часов.

После термостатирования при наличии роста грамотрицательной микробиоты на среде Эндо производили отсев на хромогенную питательную среду [UriSelect, США] с последующим культивированием в термостате при стабильной t=37 С° в течение 24 часов. Данный агар используется для предварительной идентификации различных видов грамотрицательных микроорганизмов.

Мутность инокулюма стандартизировалась до показателя 0,5 единиц по МакФарланду. С помощью тампона производили посев инокулюма на чашку Петри с агаром Мюллера-Хинтона [OXOID, Англия], на котором проводили исследование антибиотикочувствительности изолированных бактериальных штаммов микроорганизмов диско-диффузионным методом со стандартными концентрациями АБП.

Биохимическая идентификация с выявлением 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.

2.4 Статистические методы исследования

Полученные в процессе исследования данные были проанализированы с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics v.23. Для описания количественных данных 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 построения таблиц сопряженности и расчета точного критерия Фишера (статистически значимые различие частот при $p < 0,05$).

Глава 3. Результаты клинических исследований.

3.1 Результаты клинических исследований в основной группе (группа А)

В зависимости от распространенности воспалительного процесса в ОНП наиболее часто в основной группе исследования диагностировали острый гнойный полисинусит (с вовлечением ВЧП), которым страдали 31 пациент. Острый гнойный пансинусит был зарегистрирован у 10 пациентов. Изолированный острый гнойный гаймороэтмоидит был установлен у 9 пациентов. Результаты представлены в таб. 7.

Таб. 7 Распределение пациентов основной группы исследования по распространенности воспалительного процесса в ОНП (n=50)

	Пансинусит	**Полисинусит**	**Гаймороэтмоидит**
Количество пациентов	10 (20%)	31 (62%)	9 (18%)
Мужчины/ Женщины	8 (80%)/ 2 (20%)	22 (71%)/ 9 (29%)	5 (55,6%)/ 4 (44,4%)

В зависимости от стороны поражения ВЧП наиболее часто встречалось двустороннее гнойное воспаление ВЧП, которое было отмечено у 20 пациентов основной группы. Правостороннее гнойное поражение ВЧП встречалось у 11 пациентов, а левостороннее- у 19 пациентов. Результаты представлены в таб. 8.

Таб. 8 Распределение пациентов основной группы по стороне поражения ВЧП (n=50)

Сторона поражения ВЧП	**Правосторонний гаймороэтмоидит**	**Левосторонний гаймороэтмоидит**	**Двустронний гаймороэтмоидит**
Количество пациентов	11 (22%)	19 (38%)	20 (40%)
Мужчины/ Женщины	9 (81,8%)/ 2 (18,2%)	11 (57,9%)/ 8 (42,1%)	15 (75%)/ 5 (25%)

Количественный показатель возраста, результатов оценки суммы баллов в начале и в конце терапии у пациентов основной группы имели нормальное

распределение (p >0,05), а количественные показатели дней госпитализации до развития НВЧС и количество дней терапии НВЧС имели ненормальное распределение (p <0,05). Результаты представлены в таб. 9.

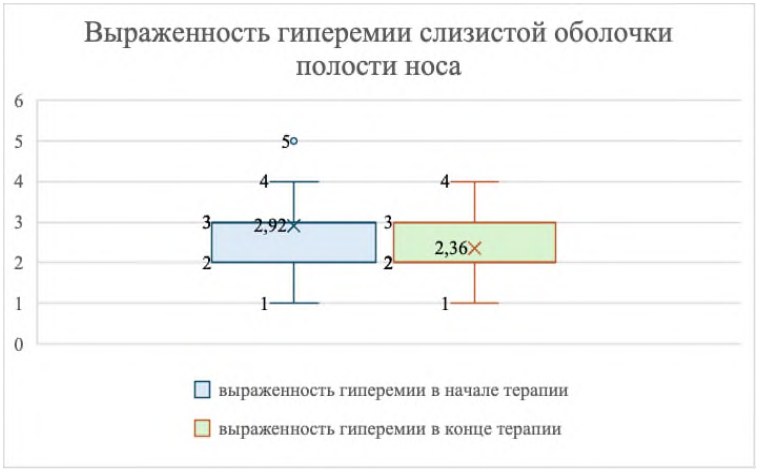
Таб. 9 Описательная характеристика основной группы исследования

Параметр	Основная группа (n=50)		
	P	m±σ	Me (q1;q3)
Возраст пациентов	0,178	60,1±16,3	63,0 (44,7;73,3)
Количество дней госпитализации до развития НВЧС	0,003		13,0 (8,7;20,0)
Количество дней терапии НВЧС	<0,001		4,0 (3,0;5,0)
Результаты оценки суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в начале терапии	0,068	12,3±2,0	12,0 (10,7;14,0)
Результаты оценки суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в конце терапии	0,073	7,3±2,0	7,0 (6,0;9,0)

p- уровень значимости по критерию Колмагорова-Смирнова, Me – медиана, q1-нижний квартиль; q3- верхний квартиль, m–среднее значение, σ-стандартное отклонение.

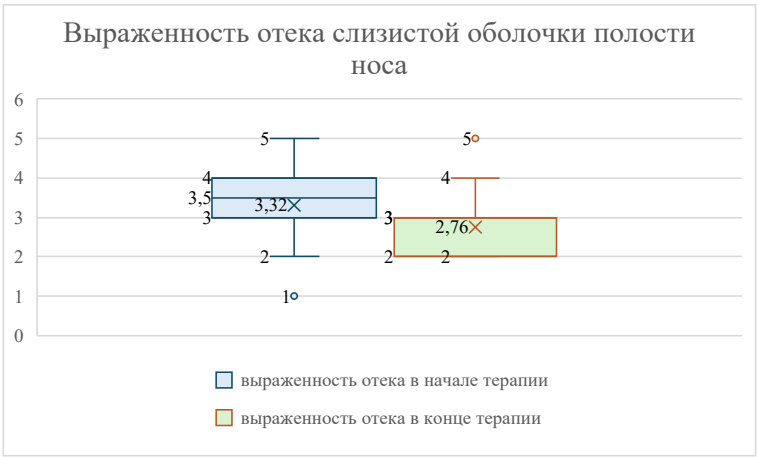
Сравнение выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа у пациентов основной группы в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимый регресс гиперемии в конце терапии (p <0,001). Так, в начале терапии выраженность гиперемии слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 2,0 (q1-2,0; q3-3,0). (Рис. 1).

Рис. 1 Динамика выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа в основной группе (n=50)



Сравнение выраженности отека слизистой оболочки полости носа у пациентов основной группы в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимый регресс выраженности отека в конце терапии (p <0,001). Так, в начале терапии выраженность отека слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 3,5 (q1-3,0; q3-4,0), а по окончанию терапии- 3,0 (q1-2,0; q3-3,0). (Рис. 2).

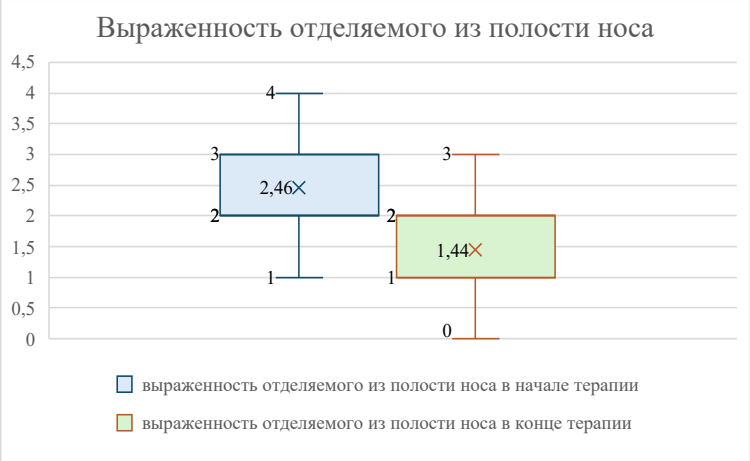
Рис. 2 Динамика выраженности отека слизистой оболочки полости носа в основной группе (n=50)



Сравнение выраженности отделяемого полости носа у пациентов основной группы в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое уменьшение выраженности патологического отделяемого из полости носа в конце терапии (p <0,001). Так,

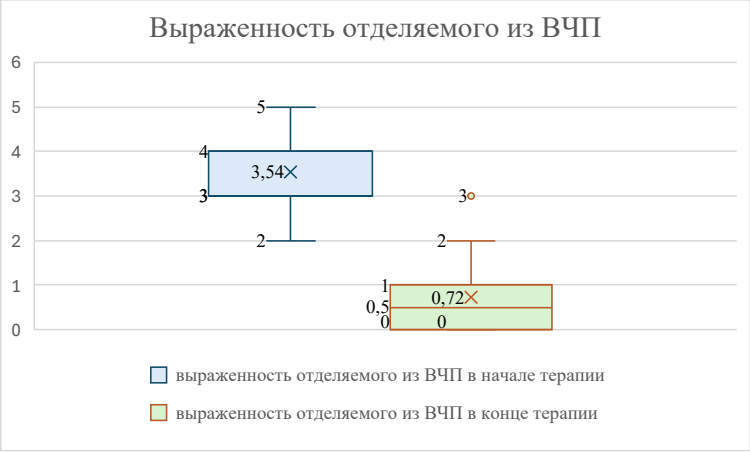
в начале терапии выраженность отделяемого из полости носа по баллам ВАШ составляла 2,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 2,0 (q1-1,0; q3-2,0). (Рис. 3).

Рис. 3 Динамика выраженности отделяемого из полости носа в основной группе (n=50)



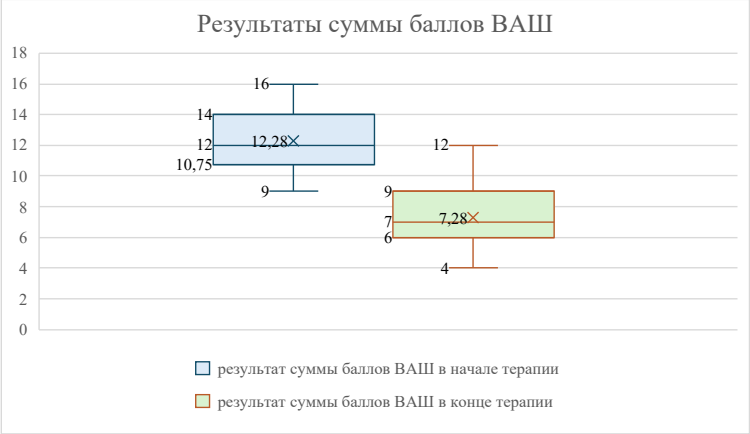
Сравнение выраженности отделяемого, полученного из ВЧП у пациентов основной группы в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое уменьшение выраженности отделяемого ВЧП в конце терапии ($p < 0{,}001$). Так, в начале терапии выраженность отделяемого из ВЧП по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-3,0; q3-4,0), а по окончанию терапии- 0,5 (q1-0,0; q3-1,0). (Рис. 4).

Рис. 4 Динамика выраженности патологического отделяемого, полученного из ВЧП в основной группе (n=50)



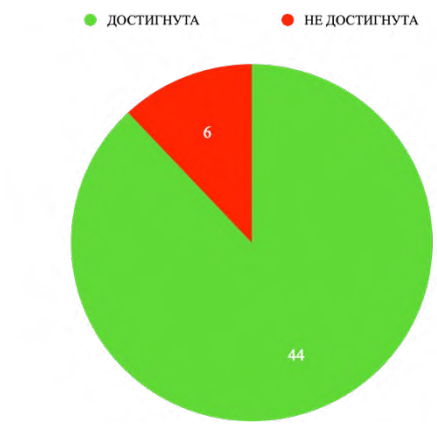
Сравнение результатов суммы баллов ВАШ в начале и в конце терапии у пациентов основной группы при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое различие (p <0,001). Так, в начале терапии результат суммы баллов ВАШ составлял 12,3±2,0, а по окончанию терапии- 7,3±2,0. (Рис. 5).

Рис. 5 Динамика суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в начале и в конце терапии в основной группе (n=50)



По результатам проведенной терапии у 44 пациентов (88%) основной группы удалось достичь клинической санации ВЧП, в то же время у 6 пациентов (12%) данной группы на 7-й день терапии продолжали регистрировать гнойное отделяемое из ВЧП. (Рис 6).

Рис. 6 Оценка результатов достижения клинической санации ВЧП в основной группе (n=50)



Таким образом, по результатам клинических исследований в основной группе мы отметили статистически значимый регресс всех параметров ВАШ (гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа, патологического отделяемого из полости носа и ВЧП). Результат суммы баллов по ВАШ по окончанию терапии (сумма показателей гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа, патологического отделяемого из полости носа и ВЧП) был достоверно меньше, чем в начале терапии, что указывает на положительную динамику. У пациентов данной группы в 88% случаев удалось добиться клинической санации ВЧП.

3.2 Результаты клинических исследований в контрольной группе (группа Б)

В зависимости от распространенности воспалительного процесса в ОНП наиболее часто в контрольной группе исследования диагностировали острый гнойный полисинусит (с вовлечением ВЧП), которым страдали 29 пациентов. Острый гнойный пансинусит был зарегистрирован у 12 пациентов. Наличие изолированного острого гнойного гаймороэтмоидита было установлено у 11 пациентов. Результаты приведены в таб. 10.

Таб. 10 Распределение пациентов контрольной группы исследования по распространенности воспалительного процесса в ОНП (n=52)

	Пансинусит	**Полисинусит**	**Гаймороэтмоидит**
Количество пациентов	12 (23%)	29 (55,8%)	11 (21,2%)
Мужчины/Женщины	8 (66,7%)/ 4 (33,3%)	21 (72,4%)/ 8 (27,6%)	7 (63,6%)/ 4 (36,4%)

В зависимости от стороны поражения ВЧП наиболее часто встречалось двустороннее гнойное воспаление ВЧП, которое было отмечено у 23 пациента группы контроля. Правостороннее гнойное поражение ВЧП встречалось у 16 пациентов, а левостороннее- у 13 пациентов. Результаты приведены в таб. 11.

Таб.11 Распределение пациентов контрольной группы по стороне поражения ВЧП (n=52)

Сторона поражения ВЧП	Правосторонний гаймороэтмоидит	Левосторонний гаймороэтмоидит	Двустронний гаймороэтмоидит
Количество пациентов	16 (30,8%)	13 (25%)	23 (44,2%)
Мужчины/Женщины	13 (81,2%)/ 3 (18,8%)	10 (77%)/ 3 (23%)	13 (56,5%)/ 10 (43,5%)

Количественный показатель возраста, дней терапии НВЧС, результатов оценки суммы баллов в начале и в конце терапии у пациентов основной группы имели нормальное распределение (p>0,05), а количество дней госпитализации до развития НС ненормальное распределение (p <0,05). Результаты представлены в таб. 12.

Таб. 12 Описательная характеристика контрольной группы исследования

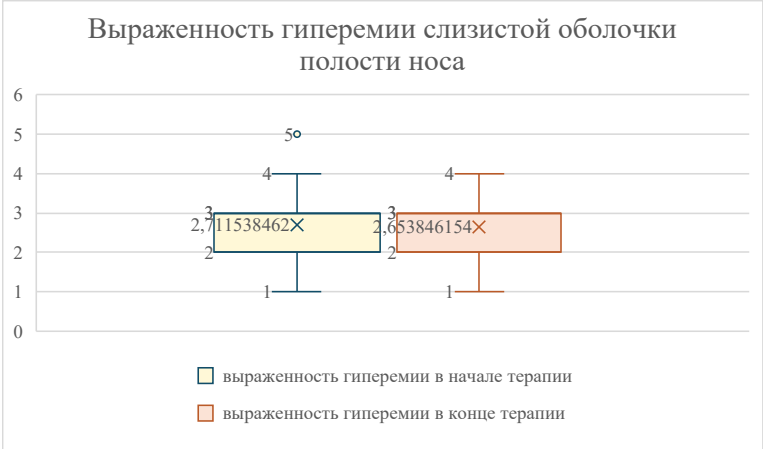
Параметр	Контрольная, 52		
	P	m±σ	Me (q1;q3)
Возраст	0,200	64,6±15,2	66,0 (51,3;75,8)
Количество дней госпитализации до развития НВЧС	<0,001		11,0 (8,3;20,0)
Количество дней терапии НВЧС	0,070	4,7±1,4	4,0 (3,0;5,5)
Результаты оценки суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в начале терапии	0,065	12,2±2,7	12,0 (10,3;14,0)
Результаты оценки суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в конце терапии	0,071	9,1±3,1	9,0 (7,0;11,8)

p- уровень значимости по критерию Колмагорова-Смирнова, Me – медиана, q1-нижний квартиль; q3- верхний квартиль, m–среднее значение, σ-стандартное отклонение.

Сравнение выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа у пациентов контрольной группы в начале терапии и в конце терапии при

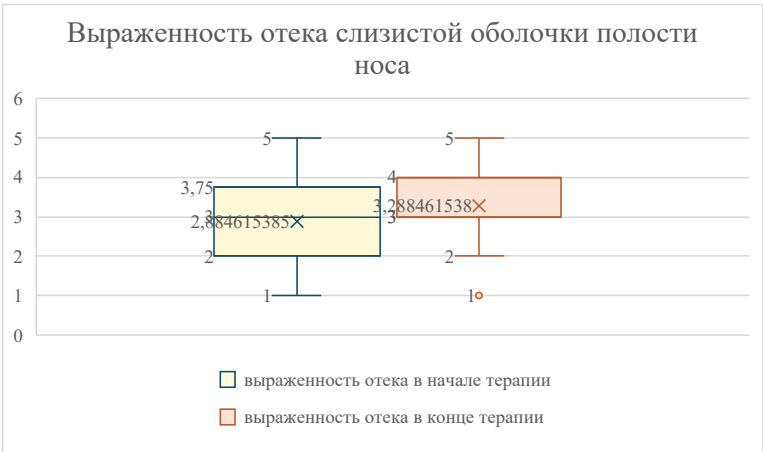
использовании критерия Вилкоксона не выявило статистически значимые различия (p=0,549). Так, в начале терапии выраженность гиперемии слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 3,0 (q1-2,0; q3-3,0). (Рис. 7).

Рис. 7 Динамика выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа в контрольной группе (n=52)



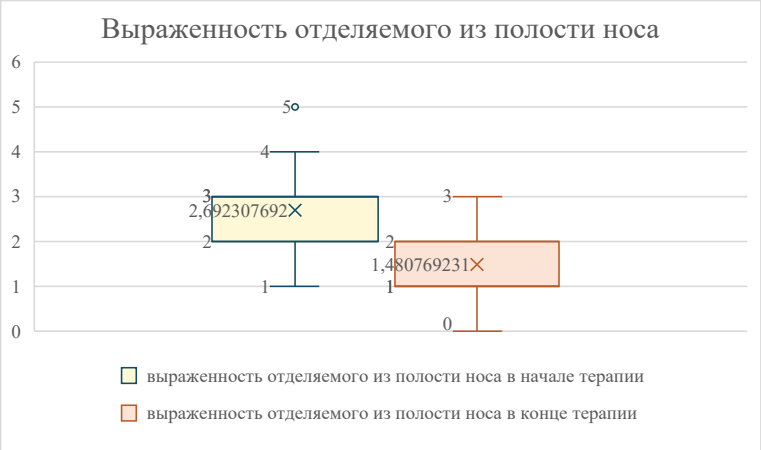
При сравнении выраженности отека слизистой оболочки полости носа у пациентов контрольной группы в начале и в конце терапии с использованием критерия Вилкоксона было выявлено статистически значимое увеличение выраженности отека слизистой оболочки полости носа в конце терапии (p=0,001). Так, в начале терапии выраженность отека слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-2,0; q3-3,8), а по окончанию терапии- 3,0 (q1-3,0; q3-4,0). (Рис. 8).

Рис. 8 Динамика выраженности отека слизистой оболочки полости носа в контрольной группе (n=52)



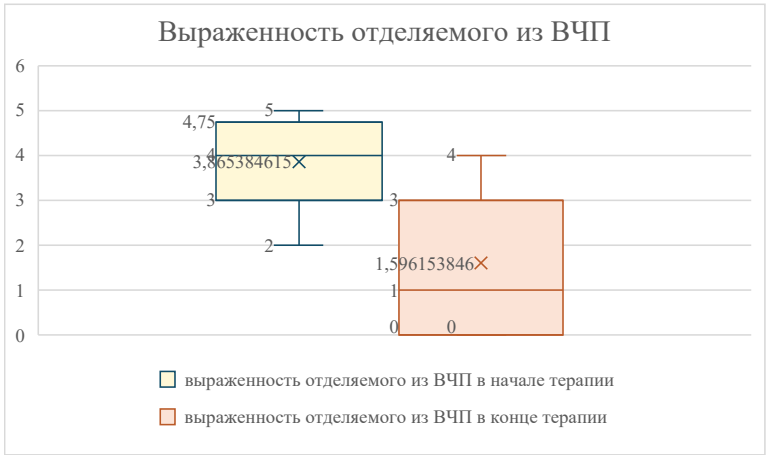
Сравнение выраженности отделяемого полости носа у пациентов контрольной группы в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое уменьшение выраженности отделяемого полости носа в конце терапии (p <0,001). Так, в начале терапии выраженность отделяемого из полости носа по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 1,0 (q1-1,0; q3-2,0). (Рис. 9).

Рис. 9 Динамика выраженности отделяемого из полости носа в контрольной группе (n=52)



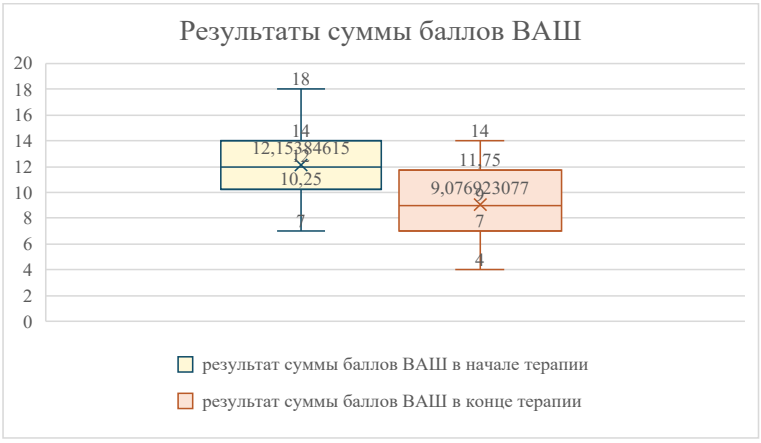
Сравнение выраженности отделяемого ВЧП у пациентов контрольной группы в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое уменьшение выраженности отделяемого ВЧП в конце терапии (p <0,001). Так, в начале терапии выраженность отделяемого из ВЧП по баллам ВАШ составляла 4,0 (q1-3,0; q3-4,8), а по окончанию терапии- 0,0 (q1-0,0; q3-3,0). (Рис. 10).

Рис. 10 Динамика выраженности отделяемого из ВЧП в контрольной группе (n=52)



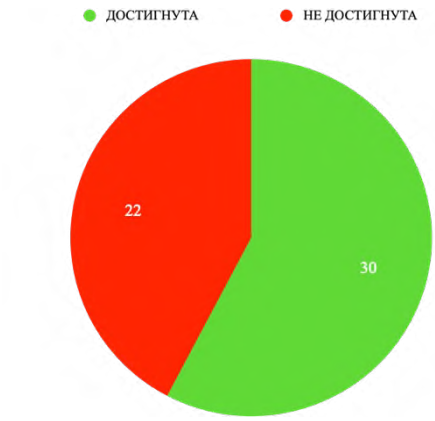
Сравнение по результатам суммы баллов ВАШ у пациентов контрольной группы в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимые различия (p <0,001). Так, в начале терапии результат суммы баллов ВАШ составлял 12,2±2,7, а по окончанию терапии- 9,1±3,1. (Рис. 11).

Рис. 11 Динамика результатов суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в контрольной группе (n=52)



По результатам проведенной терапии у 30 пациентов (57,7%) контрольной группы удалось достичь клинической санации ВЧП. У 22 пациентов (42,3%) данной группы продолжали регистрировать гнойное отделяемое из ВЧП на 7-е сутки наблюдения. (Рис. 12).

Рис. 12 Оценка результатов достижения клинической санации ВЧП в контрольной группе (n=52)

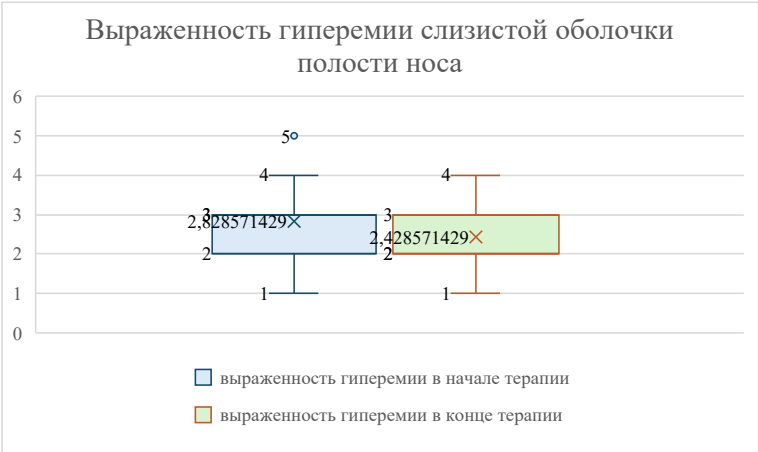


По результатам клинических исследований в контрольной группе было отмечено достоверное сохранение гиперемии и увеличение отека слизистой оболочки полости носа. Выраженность патологического отделяемого из полости носа и из ВЧП достоверно уменьшилась. Результат суммы баллов по ВАШ по окончанию терапии (сумма показателей гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа, патологического отделяемого из полости носа и ВЧП) был достоверно меньше, чем в начале терапии, что указывает на положительную динамику. У пациентов группы контроля в 57,7% случаев удалось добиться клинической санации ВЧП.

3.3 Результаты клинических исследований в подгруппе А-1

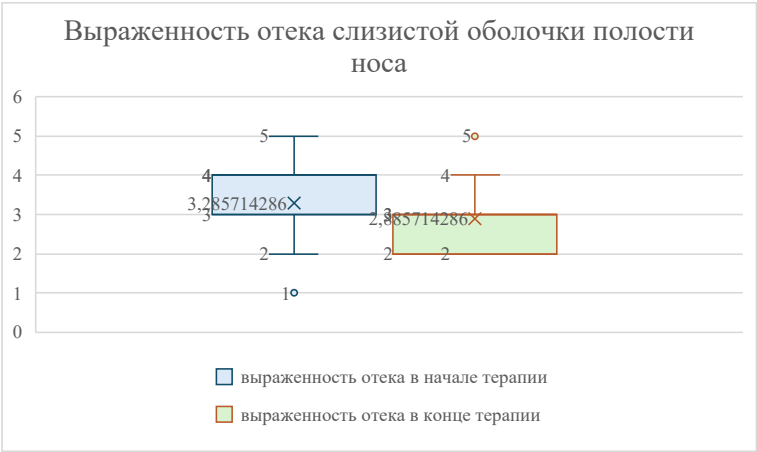
Сравнение выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа у пациентов подгруппы А-1 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое уменьшение выраженности гиперемии в конце терапии (p=0,005). Так, в начале терапии выраженность гиперемии слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 2,0 (q1-2,0; q3-3,0). (Рис. 13).

Рис. 13 Динамика выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа в подгруппе А-1 (n=35)



Сравнение выраженности отека слизистой оболочки полости носа у пациентов подгруппы А-1 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое уменьшение отека в конце терапии (p=0,003). Так, в начале терапии выраженность отека слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 4,0 (q1-3,0; q3-4,0), а по окончанию терапии- 3,0 (q1-2,0; q3-3,0). (Рис.14).

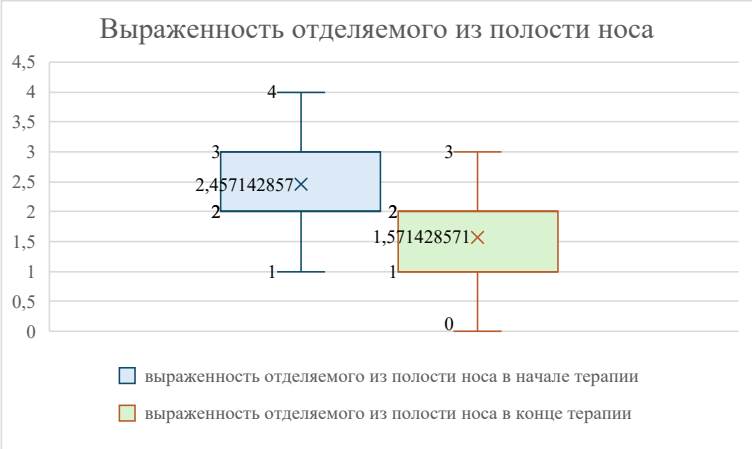
Рис. 14 Динамика выраженности отека слизистой оболочки полости носа в подгруппе А-1 (n=35)



Сравнение выраженности отделяемого полости носа у пациентов подгруппы А-1 в начале и в конце терапии при использовании критерия

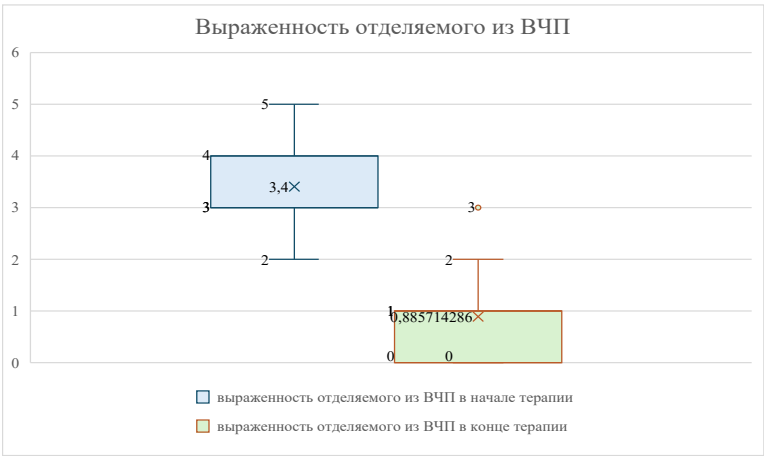
Вилкоксона выявило статистически значимое снижение выраженности отделяемого полости носа в конце терапии (p <0,001). Так, в начале терапии выраженность отделяемого из полости носа по баллам ВАШ составляла 2,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 2,0 (q1-1,0; q3-2,0). (Рис. 15).

Рис. 15 Динамика выраженности отделяемого из полости носа в подгруппе А-1 (n=35)



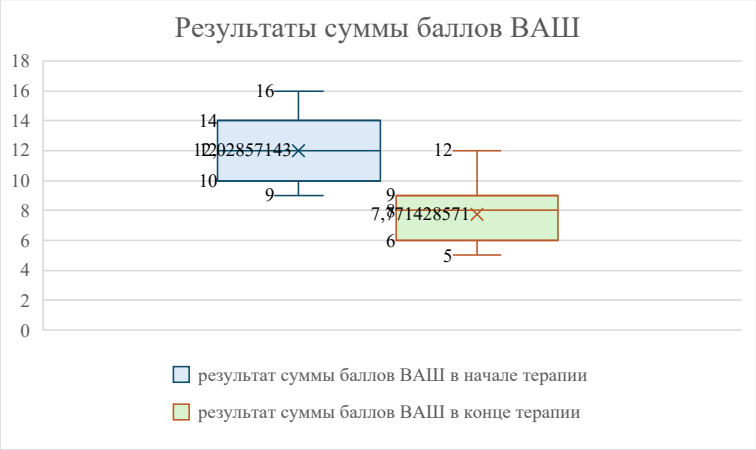
Сравнение выраженности отделяемого ВЧП у пациентов подгруппы А-1 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое снижение выраженности отделяемого ВЧП в конце терапии (p <0,001). Так, в начале терапии выраженность отделяемого из ВЧП по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-3,0; q3-4,0), а по окончанию терапии- 1,0 (q1-0,0; q3-1,0). (Рис. 16).

Рис. 16 Динамика выраженности отделяемого из ВЧП в подгруппе А-1 (n=35)



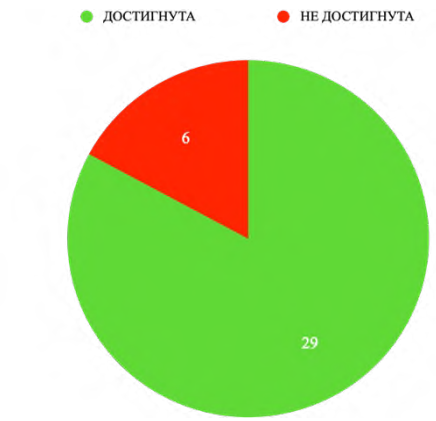
Сравнение результатов суммы баллов ВАШ у пациентов подгруппы А-1 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимые различия (p <0,001). Так, в начале терапии результат суммы баллов ВАШ составлял 12,0±2,0, а по окончанию терапии- 7,7±1,9. (Рис. 17).

Рис. 17 Динамика результатов суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в подгруппе А-1 (n=35)



У 29 пациентов (82,9%) подгруппы А-1, отметили достижение клинической санации ВЧП. У 6 пациентов (17,13%) данной подгруппы продолжали регистрировать гнойное отделяемое из ВЧП на 7-е сутки наблюдения. (Рис. 18).

Рис. 18 Оценка результатов достижения клинической санации в подгруппе А-1 (n=35)

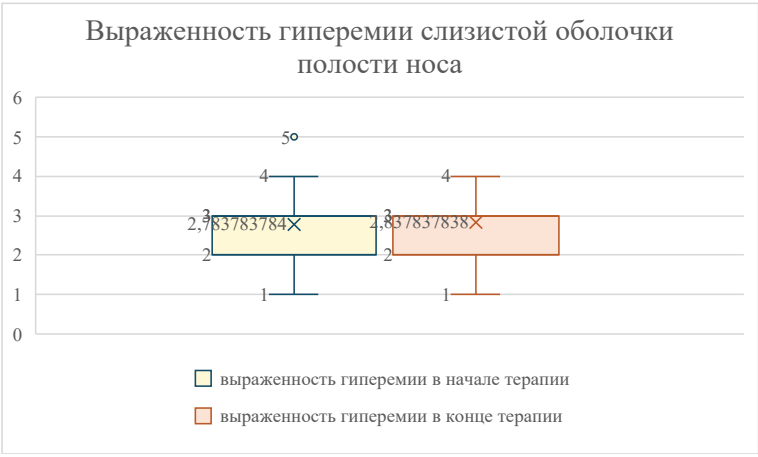


Резюмируя, по результатам клинических исследований в подгруппе А-1 мы отметили статистически значимый регресс всех параметров ВАШ (гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа, патологического отделяемого из полости носа и ВЧП). Результат суммы баллов по ВАШ по окончанию терапии (сумма показателей гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа, патологического отделяемого из полости носа и ВЧП) был достоверно меньше, чем в начале терапии, что указывает на положительную динамику. У пациентов данной подгруппы в 82,9% случаев удалось добиться клинической санации ВЧП.

3.4 Результаты клинических исследований в подгруппе Б-1

Сравнение выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа у пациентов подгруппы Б-1 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона не выявило статистически значимые различия (p=0,617). Так, в начале терапии выраженность гиперемии слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии-2,0 (q1-2,0; q3-3,0). (Рис. 19).

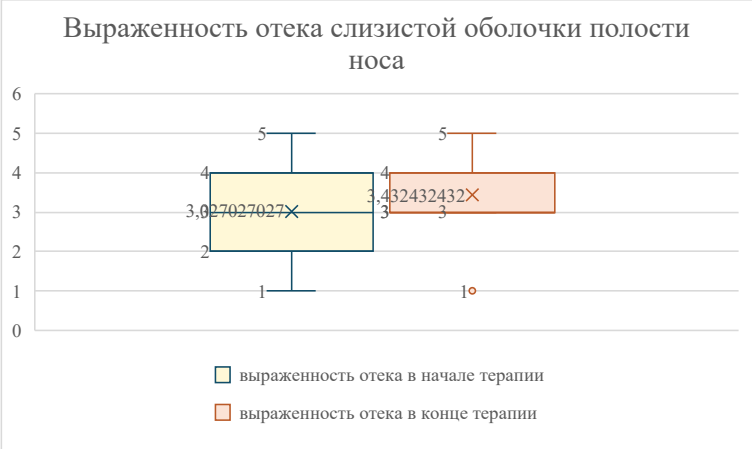
Рис. 19 Динамика выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа в подгруппе Б-1 (n=37)



Сравнение выраженности отека слизистой оболочки полости носа у пациентов подгруппы Б-1 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое увеличение отека в конце терапии (p=0,009). Так, в начале терапии выраженность отека слизистой

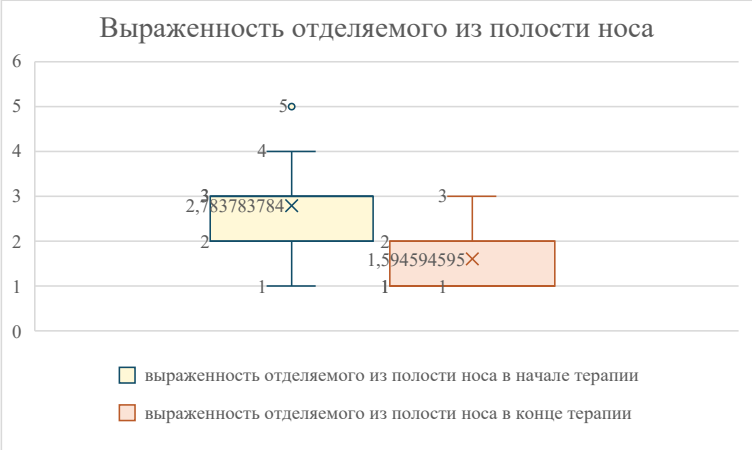
оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 3,0 (q1-3,0; q3-4,0). (Рис. 20).

Рис. 20 Динамика выраженности отека слизистой оболочки полости носа в подгруппе Б-1 (n=37)



Сравнение выраженности отделяемого полости носа у пациентов подгруппы Б-1 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое снижение выраженности отделяемого полости носа в конце терапии (p <0,001). Так, в начале терапии выраженность отделяемого из полости носа по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 1,0 (q1-1,0; q3-2,0). (Рис. 21).

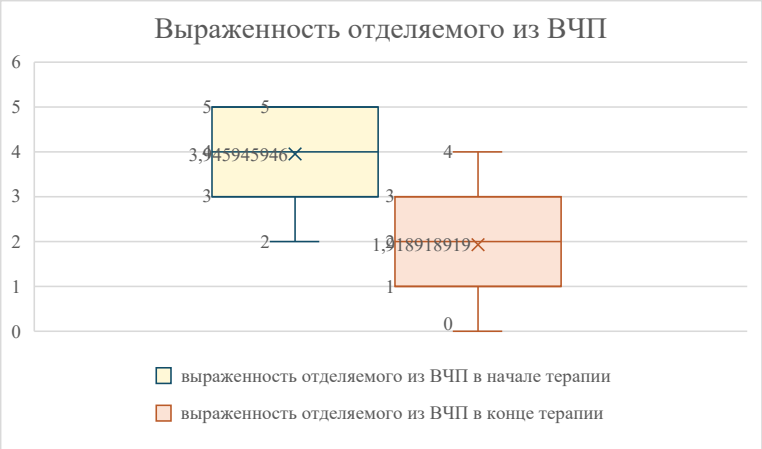
Рис. 21 Динамика выраженности отделяемого из полости носа в подгруппе Б-1 (n=37)



Сравнение выраженности отделяемого ВЧП у пациентов подгруппы Б-1 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило

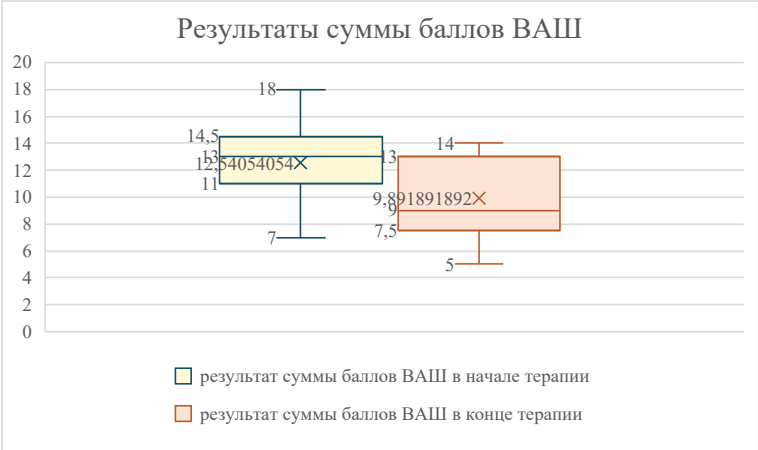
статистически значимое снижение выраженности отделяемого ВЧП в конце терапии (p <0,001). Так, в начале терапии выраженность отделяемого из ВЧП по баллам ВАШ составляла 4,0 (q1-3,0; q3-5,0), а по окончанию терапии- 2,0 (q1-1,0; q3-3,0). (Рис. 22).

Рис. 22 Динамика выраженности отделяемого из ВЧП в подгруппе Б-1 (n=37)



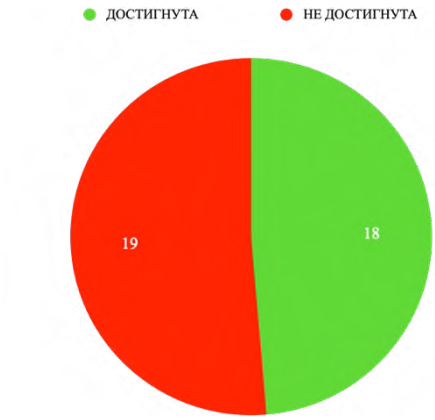
Сравнение пациентов подгруппы Б-1 по результатам суммы баллов ВАШ в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимые различия (p <0,001). Так, в начале терапии результат суммы баллов ВАШ составлял 12,5±2,8, а по окончанию терапии- 9,9±2,8. (Рис. 23).

Рис. 23 Динамика результатов суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в подгруппе Б-1 (n=37)



У 19 пациентов (51,4%) подгруппы Б-1 удалось достичь клинической санации ВЧП. У 18 пациентов (48,6%) данной подгруппы продолжали регистрировать гнойное отделяемое из ВЧП на 7-е сутки наблюдения. (Рис. 24).

Рис. 24 Оценка результатов достижения клинической санации в подгруппе Б-1 (n=37)

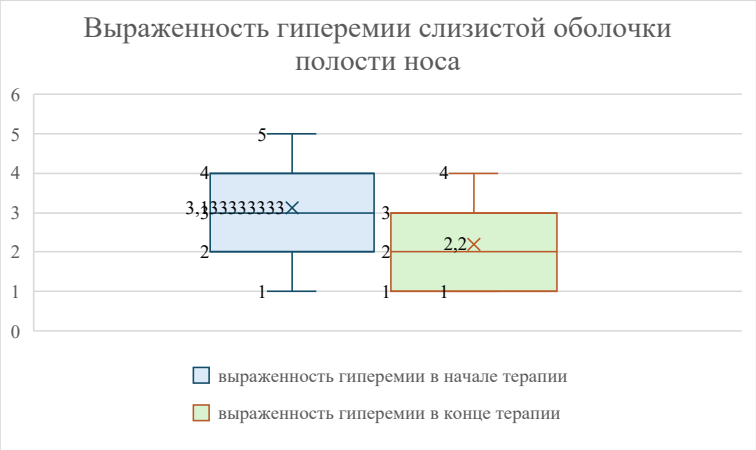


Резюмируя, по результатам клинических исследований в подгруппе Б-1 было отмечено достоверное сохранение гиперемии и увеличение отека слизистой оболочки полости носа. Выраженность патологического отделяемого из полости носа и из ВЧП достоверно уменьшилась. Результат суммы баллов по ВАШ по окончанию терапии (сумма показателей гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа, патологического отделяемого из полости носа и ВЧП) был достоверно меньше, чем в начале терапии, что указывает на положительную динамику. У пациентов группы контроля в 48,6% случаев удалось добиться клинической санации ВЧП.

3.5 Результаты клинических исследований в подгруппе А-2

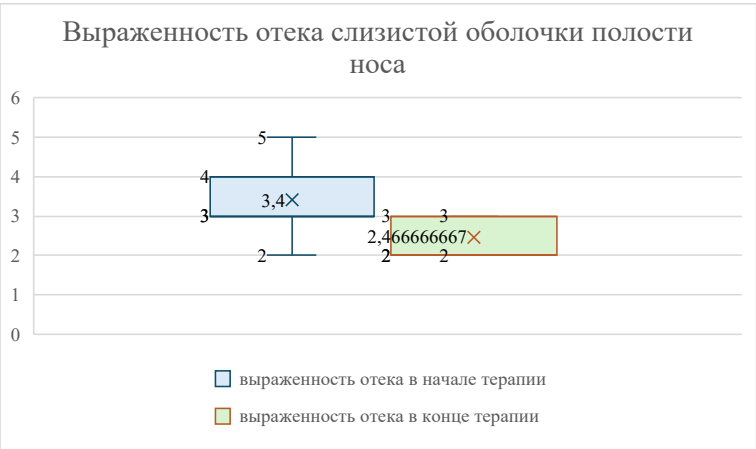
Сравнение выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа у пациентов подгруппы А-2 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое снижение выраженности гиперемии в конце терапии (p=0,005). Так, в начале терапии выраженность гиперемии слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 3,1±1,0, а по окончанию терапии- 2,2±0,9. (Рис. 25).

Рис. 25 Динамика выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа в подгруппе А-2 (n=15)



Сравнение выраженности отека слизистой оболочки полости носа у пациентов подгруппы А-2 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое снижение отека в конце терапии (p=0,005). Так, в начале терапии выраженность отека слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 3,0 (q1-3,0; q3-4,0), а по окончанию терапии- 2,0 (q1-2,0; q3-3,0). (Рис. 26).

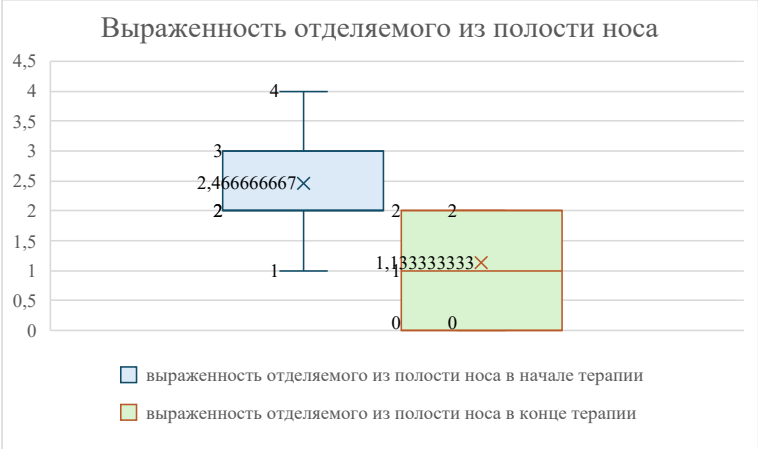
Рис. 26 Динамика выраженности отека слизистой оболочки полости носа в подгруппе А-2 (n=15)



Сравнение выраженности отделяемого полости носа у пациентов подгруппы А-2 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое снижение выраженности отделяемого полости носа в конце терапии (p=0,001). Так, в начале терапии

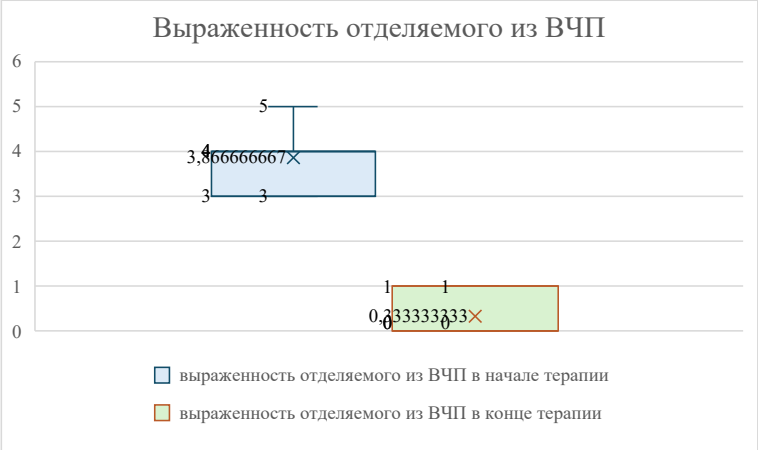
выраженность отделяемого из полости носа по баллам ВАШ составляла 2,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 1,0 (q1-0,0; q3-2,0). (Рис. 27).

Рис. 27 Динамика выраженности отделяемого из полости носа в подгруппе А-2 (n=15)



Сравнение выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа у пациентов подгруппы А-2 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое снижение выраженности отделяемого ВЧП в конце терапии (p=0,001). Так, в начале терапии выраженность отделяемого из ВЧП по баллам ВАШ составляла 4,0 (q1-3,0; q3-4,0), а по окончанию терапии- 0,0 (q1-0,0; q3-1,0). (Рис. 28).

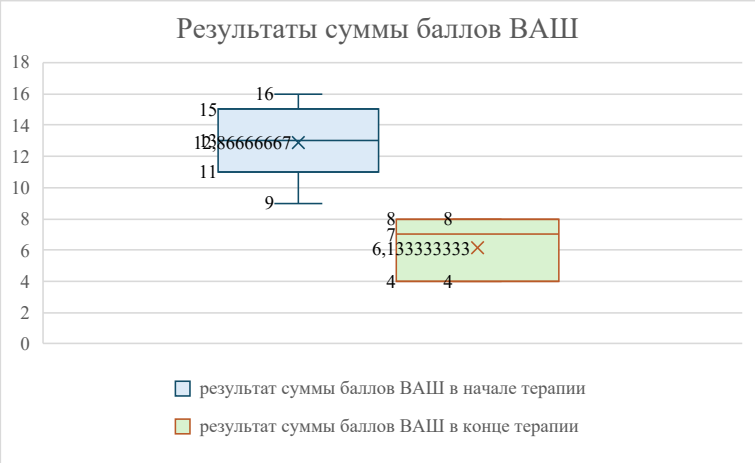
Рис. 28 Динамика выраженности отделяемого из ВЧП в подгруппе А-2 (n=15)



Сравнение пациентов подгруппы А-2 по результатам суммы баллов ВАШ в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило

статистически значимые различия (p=0,001). Так, в начале терапии терапии результат суммы баллов ВАШ составлял 13,0 (q1-11,0; q3-15,0), а по окончанию терапии- 7,0 (q1-4,0; q3-8,0). (Рис. 29).

Рис. 29 Динамика результатов суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в подгруппе А-2 (n=15)



У всех пациентов подгруппы А-2 **(n=15)** удалось достичь клинической санации ВЧП.

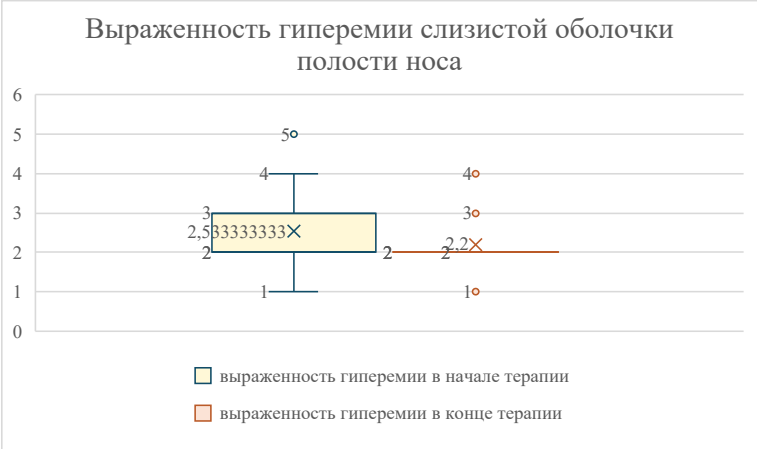
Таким образом, по результатам клинических исследований в подгруппе А-2 мы отметили статистически значимый регресс всех параметров ВАШ (гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа, патологического отделяемого из полости носа и ВЧП). Результат суммы баллов по ВАШ по окончанию терапии (сумма показателей гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа, патологического отделяемого из полости носа и ВЧП) был достоверно меньше, чем в начале терапии, что указывает на положительную динамику. У пациентов данной подгруппы в 100% случаев удалось добиться клинической санации ВЧП.

3.6 Результаты клинических исследований в подгруппе Б-2

Сравнение выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа у пациентов подгруппы Б-2 в начале и в конце терапии при использовании

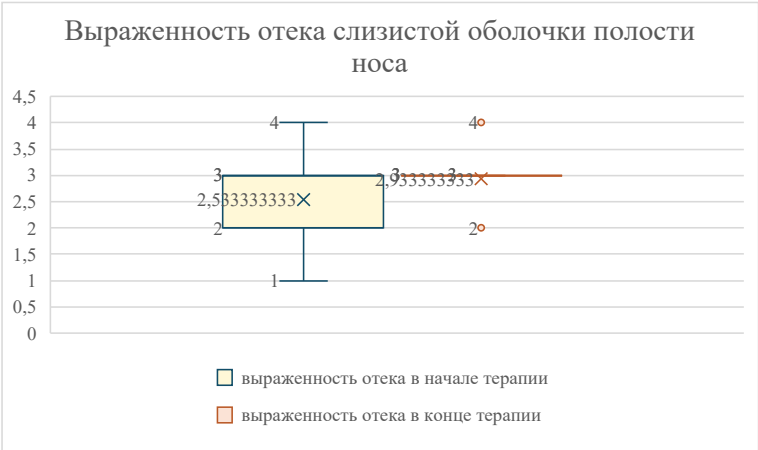
критерия Вилкоксона не выявило статистически значимые различия (p=0,096). Так, в начале терапии выраженность гиперемии слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 2,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 2,0 (q1-2,0; q3-2,0). (Рис. 30).

Рис. 30 Динамика выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа в подгруппе Б-2 (n=15)



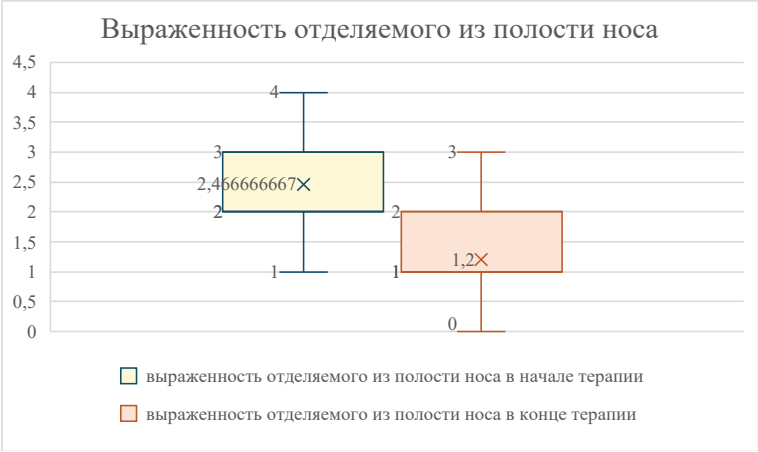
Сравнение выраженности отека слизистой оболочки полости носа у пациентов подгруппы Б-2 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое увеличение выраженности отека в конце терапии (p=0,034). Так, в начале терапии выраженность отека слизистой оболочки полости носа по баллам ВАШ составляла 2,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 3,0 (q1-3,0; q3-3,0). (Рис. 31).

Рис. 31 Динамика выраженности отека слизистой оболочки полости носа в подгруппе Б-2 (n=15)



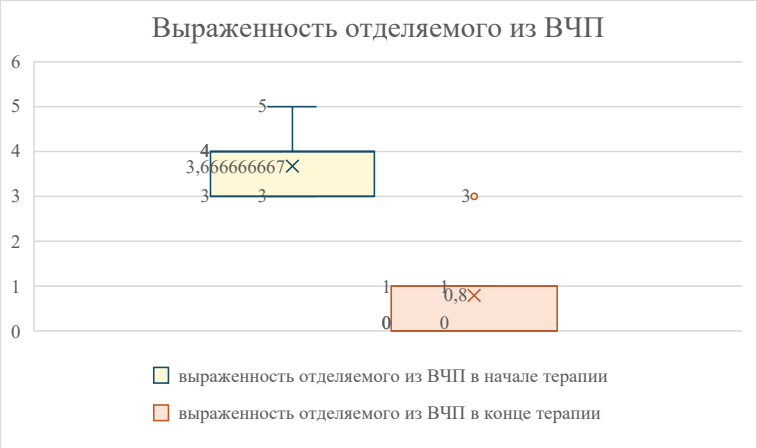
Сравнение выраженности отделяемого полости носа у пациентов подгруппы Б-2 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое снижение выраженности отделяемого отделяемого полости носа в конце терапии (p=0,003). Так, в начале терапии выраженность отделяемого из полости носа по баллам ВАШ составляла 2,0 (q1-2,0; q3-3,0), а по окончанию терапии- 1,0 (q1-1,0; q3-2,0). (Рис. 32).

Рис. 32 Динамика выраженности отделяемого из полости носа в подгруппе Б-2 (n=15)



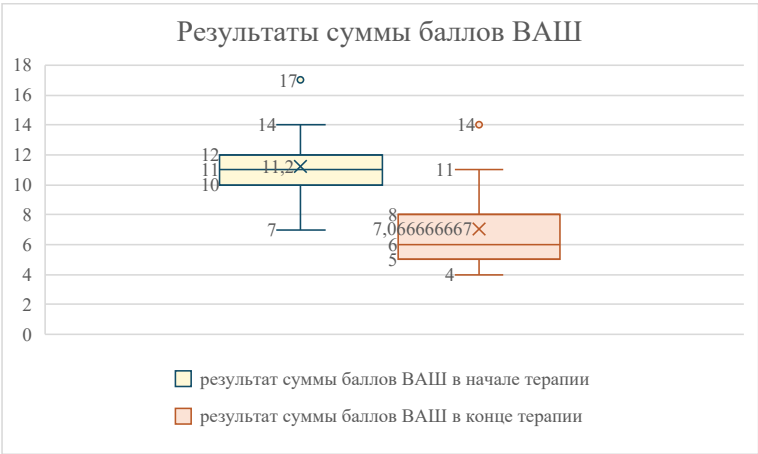
Сравнение выраженности отделяемого полости носа у пациентов подгруппы Б-2 в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимое снижение выраженности отделяемого ВЧП в конце терапии (p=0,001). Так, в начале терапии выраженность отделяемого из ВЧП по баллам ВАШ составляла 4,0 (q1-3,0; q3-4,0), а по окончанию терапии- 0,0 (q1-0,0; q3-1,0). (Рис. 33).

Рис. 33 Динамика выраженности отделяемого из ВЧП в подгруппе Б-2 (n=15)



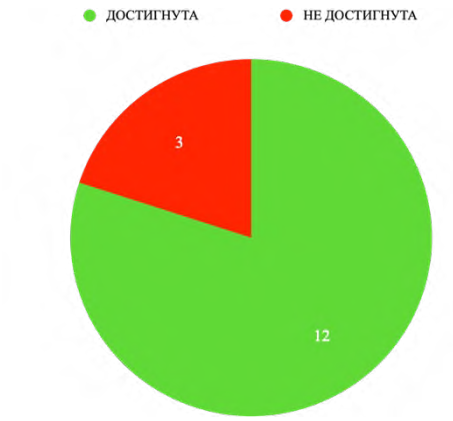
Сравнение пациентов подгруппы Б-2 по результатам суммы баллов ВАШ в начале и в конце терапии при использовании критерия Вилкоксона выявило статистически значимые различия (p=0,001). Так, в начале терапии терапии результат суммы баллов ВАШ составлял 11,0 (q1-10,0; q3-12,0), а по окончанию терапии- 6,0 (q1-5,0; q3-8,0). (Рис. 34).

Рис. 34 Динамика результатов суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) у пациентов подгруппы Б-2 (n=15)



У 12 пациентов (80%) подгруппы Б-2 удалось достичь клинической санации ВЧП. У 3 пациентов (20%) данной подгруппы продолжали регистрировать гнойное отделяемое из ВЧП на 7-е сутки наблюдения. (Рис. 35).

Рис. 35 Оценка результатов достижения клинической санации в подгруппе Б-2 (n=15)



Резюмируя, по результатам клинических исследований в подгруппе Б-2 было отмечено достоверное сохранение гиперемии и увеличение отека слизистой оболочки полости носа. Выраженность патологического отделяемого из полости носа и из ВЧП достоверно уменьшилась. Результат суммы баллов по ВАШ по окончанию терапии (сумма показателей гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа, патологического отделяемого из полости носа и ВЧП) был достоверно меньше, чем в начале терапии, что указывает на положительную динамику. У пациентов группы контроля в 80% случаев удалось добиться клинической санации ВЧП.

Глава 4. Результаты микробиологических исследований

4.1 Результаты микробиологических исследований патологического материала, полученного из верхнечелюстных пазух у пациентов основной группы (группа А) в первый день наблюдения

У пациентов основной группы исследования были выделены следующие этиологически значимые для НС м/о: *Klebsiella pneumoniae*-34 (68%); *Acinetobacter baumannii*-14 (28%); *Pseudomonas aeruginosa*-7 (14%); *Proteus mirabilis*-6 (12%); *Staphylococcus aureus*-4 (8%); *Escherichia coli*-3 (6%); *Acinetobacter nosocomialis*-2 (4%); *Enterobacter aerogenes*-1 (2%); *Enterococcus faecium*-1 (2%). (Рис. 36, 37).

Рис. 36 Качественный и количественный состав изолированных штаммов м/о в основной группе исследования (n=50)

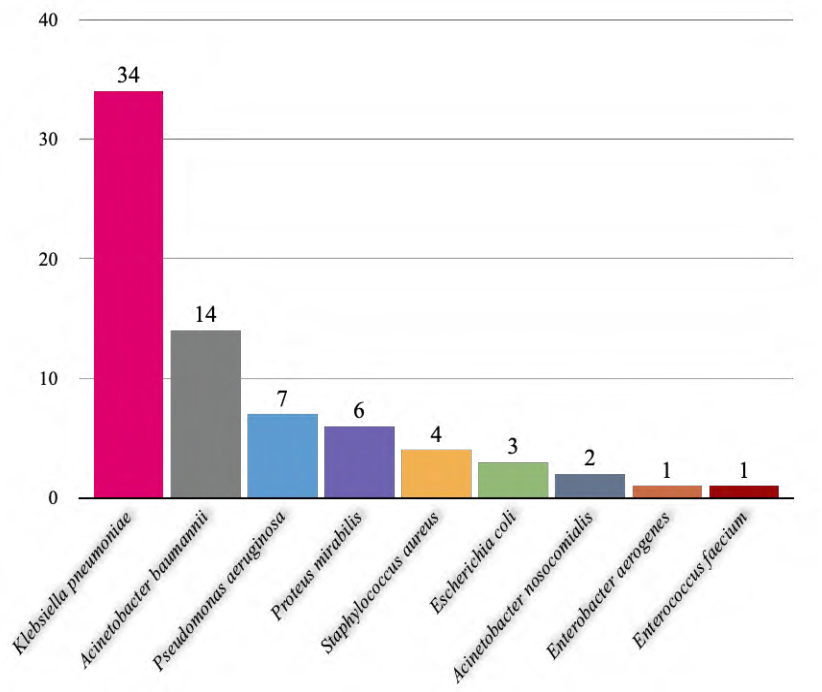
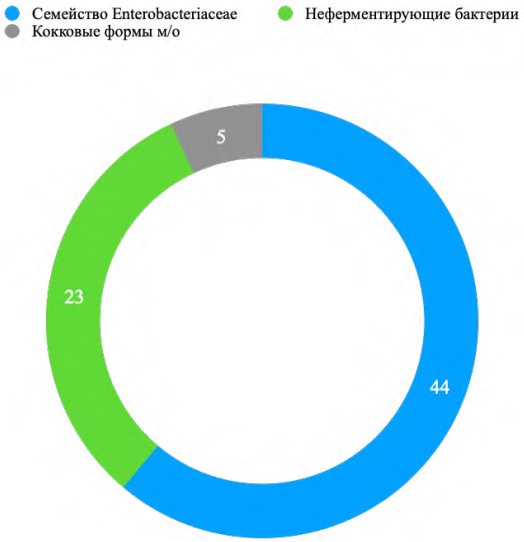


Рис. 37 Структура микробиоты, выделенной из патологического отделяемого ВЧП пациентов основной группы, в зависимости от биологических свойств м/о (n=50)



Грамотрицательные бактерии были выявлены в 13,4 раз чаще, чем грамположительные. Результаты приведены в таб. 13.

Таб. 13 Распределение изолированных штаммов м/о в зависимости от результатов окраски по методу Грама в основной группе исследования (n=50)

Окраска	N/%
Грам (+)	5/7%
Грам (-)	67/93%

N- общее количество выделенных штаммов микроорганизмов

%- процентная доля выделенных штаммов микроорганизмов

В основной группе исследования монокультуры были изолированы чаще, чем полимикробные ассоциации с частотой 60% и 40% соответственно. Результаты приведены в таб.14.

Таб. 14 Соотношение монокультур и полимикробных ассоциаций, выделенных у пациентов основной группы (n=50)

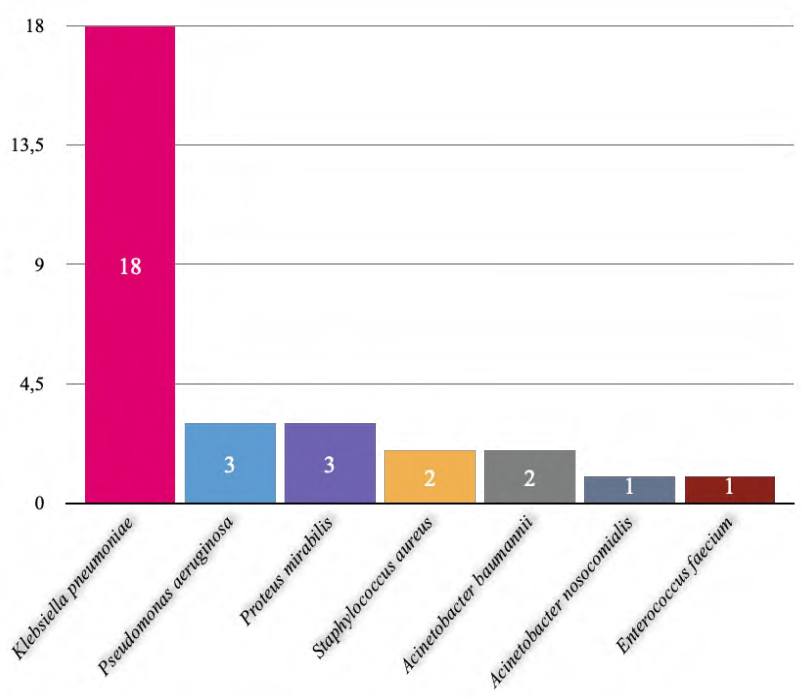
Выделенные культуры м/о	N/%
Монокультуры	30/60%
Полимикробные ассоциации	20/40%

N- общее количество выделенных культур

%- процентная доля выделенных культур

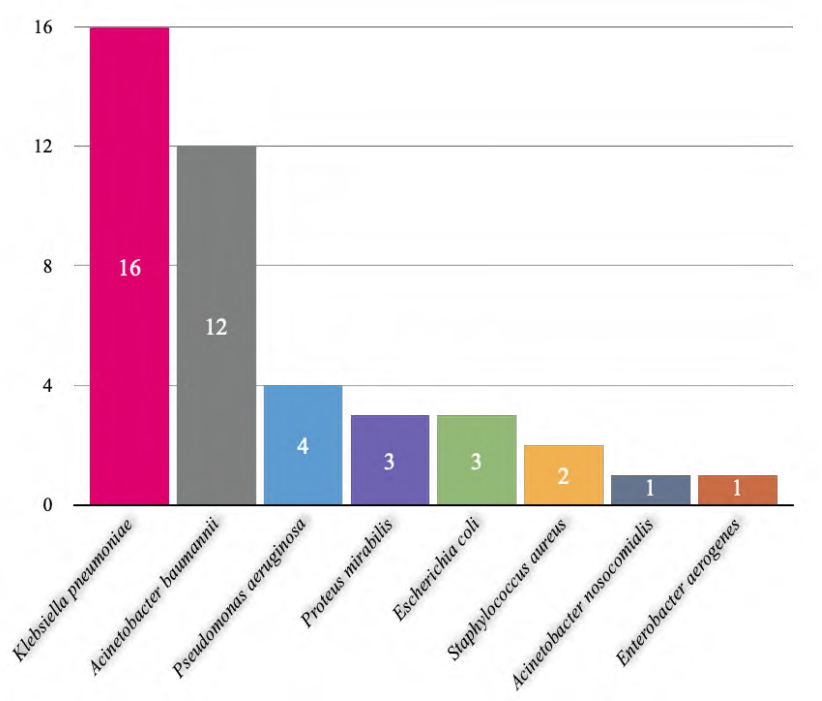
В структуре монокультур были выделены следующие виды м/о: *Klebsiella pneumoniae*-18 (60%); *Pseudomonas aeruginosa*-3 (10%); *Proteus mirabilis*-3 (10%); *Staphylococcus aureus*-2 (6,7%); *Acinetobacter baumannii*-2 (6,7%); *Acinetobacter nosocomialis*-1 (3,3%); *Enterococcus faecium*-1 (3,3%). (Рис. 38).

Рис. 38 Количество изолированных штаммов различных видов м/о в монокультуре в основной группе исследования (n=50)



В структуре выделенных полимикробных ассоциаций были изолированы следующие виды м/о: *Klebsiella pneumoniae*-16 (80%); *Acinetobacter baumannii*-12 (60%); *Pseudomonas aeruginosa*-4 (20%); *Proteus mirabilis*-3 (15%); *Escherichia coli*-3 (15%); *Staphylococcus aureus*-2 (10%); *Acinetobacter nosocomialis*-1 (5%); *Enterobacter aerogenes*-1 (5%). (Рис. 39, Таб. 15).

Рис. 39 Количество изолированных штаммов различных видов м/о в структуре полимикробных ассоциаций в основной группе исследования (n=50)



Таб. 15 Качественно-количественный состав изолированных полимикробных ассоциаций в основной группе (n=50)

Полимикробные ассоциации	N/%
Klebsiella pneumoniae/ Acinetobacter baumannii	7/35%
Klebsiella pneumoniae/Pseudomonas aeruginosa	4/20%
Klebsiella pneumoniae/Pseudomonas aeruginosa	2/10%
Klebsiella pneumoniae/ Acinetobacter baumannii/ Staphylococcus aureus	2/10%
Klebsiella pneumoniae/Proteus mirabilis/ Escherichia coli	1/5%
Enterobacter aerogenes/ Acinetobacter baumannii	1/5%
Acinetobacter baumannii/ Acinetobacter nosocomialis	1/5%
Acinetobacter baumannii/ Escherichia coli	1/5%
Escherichia coli/ Proteus mirabilis	1/5%

N- количество выделенных полимикробных ассоциаций

%- процентная доля выделенных полимикробных ассоциаций

По результатам исследования антибиотикочувствительности выделенных штаммов м/о у пациентов основной группы исследования 94,4% изолятов демонстрировали поливалентную антибиотикорезистентность. Также было установлено, что этиологически значимые для НС штаммы микроорганизмов, изолированные от 35 пациентов, демонстрировали устойчивость к назначенным в ходе лечения в условиях ОРИТ антибактериальным химиопрепаратам. Результаты исследования антибиотикочувствительности выделенных штаммов м/о от пациентов основной группы представлены в таб. 16, 17, 18.

Таб. 16 Результаты исследования антибиотикочувствительности изолированных штаммов м/о семейства *Enterobacteriaceae* у пациентов основной группы (n=50)

М/о / АБП	*Klebsiella pneumoniae*	*Proteus mirabilis*	*Escherichia coli*	*Enterobacter aerogenes*
Ампициллин	N=19 R-100%	N=3 R-66,7% S-33,3%	N=1 R-100%	N=1 R-100%
Ампициллин/ сульбактам	N=19 R-100%	N=3 R-100%	–	–
Амоксициллин/ клавулановая кислота	N=32 R-100%	N=7 R-85,7% S-14,3%	N=2 R-100%	N=1 R-100%
Пиперациллин/ тазобактам	N=12 R-100%	–	N=1 R-100%	–
Цефазолин	–	–	N=1 R-100%	–
Цефепим	N=24 R-100%	N=3 R-66,7% S-33,3%	N=2 R-100%	N=1 S-100%
Цефотаксим	N=11 R-100%	N=1 S-100%	N=1 R-100%	N=1 S-100%
Цефтриаксон	N=13 R-92,3% S-7,7%	N=2 S-100%	N=1 R-100%	N=1 S-100%
Цефтазидим	N=21 R-90,5% S-9,5%	N=5 R-60% S-40%	N=2 R-100%	–
Цефуроксим	N=4 R-100%	N=1 I-100%	N=1 R-100%	–
Цефоперазон/ сульбактам	N=5 R-100%	N=3 R-100%	–	–
Цефтазидим/ авибактам	N=10 R-60% S-40%	–	N=1 R-100%	–
Цефтолозан/ тазобактам	N=3 R-100%	–	–	–
Имипенем	N=31 R-90,3% I-6,5% S-3,2%	N=6 R-33,3% I-33,3% S-33,3%	N=3 R-100%	N=1 S-100%

Меропенем	N=28 R-96,4% I-3,6%	N=5 R-20% S-80%	N=2 R-100%	N=1 S-100%
Эртапенем	N=14 R-100%	–	N=1 R-100%	–
Азтреонам	N=26 R-96,2% S-3,8%	N=5 I-40% S-60%	N=2 R-50% S-50%	–
Амикацин	N=33 R-72,7% S-27,3%	N=4 R-100%	N=3 R-66,7% S-33,3%	N=1 S-100%
Гентамицин	N=16 R-75% S-25%	N=4 R-75% S-25%	–	N=1 S-100%
Тобрамицин	N=17 R-100%	N=2 R-100%	–	–
Полимиксин В	N=7 R-28,6% S-71,4%	–	–	–
Колистин	N=10 S-100%	–	–	–
Тигециклин	N=9 R-33% I-33% S-33%	N=4 R-100%	N=2 S-100%	–
Ципрофлоксацин	N=10 R-100%	N=1 S-100%	–	N=1 R-100%
Левофлоксацин	N=28 R-89,3% S-10,7%	N=6 R-83,3% S-16,7%	N=1 R-100%	N=1 S-100%
Моксифлоксацин	–	–	N=1 R-100%	–
Триметоприм/ сульфаметаксозол	N=15 R-86,7% I-13,3%	–	N=1 R-100%	N=1 S-100%

(N)- общее количество выделенных штаммов микроорганизмов.

(R)-процентное соотношение изолятов, устойчивых к тестируемому антибиотику.

(I)-процентное соотношение изолятов, демонстрирующих промежуточную устойчивость к тестируемому антибиотику.

(S)-процентное соотношение изолятов, чувствительных к тестируемому антибиотику.

(–)- Исследование чувствительности не производилось

Таб. 17 Результаты исследования антибиотикочувствительности изолированных штаммов неферментирующих м/о у пациентов основной группы исследования (n=50)

М/о / АБП	*Acinetobacter baumannii*	*Acinetobacter nosocomialis*	*Pseudomonas aeruginosa*
Пиперациллин	–	–	N=4 R-100%
Пиперациллин/ тазобактам	–	–	N=6 R-66,7% I-33,3%
Ампициллин/ сульбактам	N=3 R-100%	–	–
Тикарциллин/ клавулановая кислота	–	–	N=1 S-100%
Цефепим	N=2 R-100%	–	N=3 R-33,3% I-66,7%
Цефтазидим	–	–	N=5 R-80% I-20%
Цефтазидим/авибактам	–	–	N=4 S-100%
Имипенем	N=13 R-100%	N=2 R-100%	N=5 R-60% I-20% S-20%
Меропенем	N=13 R-92,3% I-7,7%	N=2 R-100%	N=7 R-71,4% S-28,6%
Эртапенем	N=1 R-100%	N=2 R-100%	–
Дорипенем	N=6 R-100%	–	N=1 I-100%
Азтреонам	–	–	N=4 R-100%

Амикацин	N=13 R-100%	N=2 R-100%	N=7 R-57,1% S-42,9%
Гентамицин	N=3 R-87,5% S-12,5%	N=2 R-100%	–
Тобрамицин	N=9 R-88,9% S-11,1%	–	N=2 R-50% S-50%
Полимиксин В	N=6 R-33,3% S-66,7%	–	–
Колистин	N=6 R-16,7% S-83,3%	–	–
Ципрофлоксацин	N=11 R-100%	N=2 R-100%	N=4 R-25% I-75%
Левофлоксацин	N=13 R-100%	N=2 R-100%	N=5 R-60% I-40%
Триметоприм/ сульфаметаксозол	N=13 R-92,3% S-7,7%	N=2 R-100%	–

(N)- общее количество выделенных штаммов микроорганизмов.

(R)-процентное соотношение изолятов, устойчивых к тестируемому антибиотику.

(I)-процентное соотношение изолятов, демонстрирующих промежуточную устойчивость к тестируемому антибиотику.

(S)-процентное соотношение изолятов, чувствительных к тестируемому антибиотику.

(–)- Исследование чувствительности не производилось

Таб.18 Результаты исследования антибиотикочувствительности изолированных штаммов грамположительных кокков у пациентов основной группы исследования (n=50)

М/о / АБП	*Staphylococcus aureus*	*Enterococcus faecium*
Оксациллин	N=2 R-50% S-50%	–
Ампициллин	–	N=1 R-100%
Цефокситин	N=2 S-100%	–
Цефепим/сульбактам	–	N=1 S-100%
Имипенем	–	N=1 R-100%
Рифампин	N=1 S-100%	–
Гентамицин	N=2 S-100%	N=1 R-100%
Ванкомицин	N=2 S-100%	N=1 S-100%
Тетрациклин	N=3 R-33,3% S-66,7%	–
Тигециклин	–	N=1 S-100%
Эритромицин	N=4 R-50% S-50%	–
Ципрофлоксацин	N=4 I-75% S-25%	–
Норфлоксацин	N=1 S-100%	N=1 R-100%
Клиндамицин	N=4 R-25% I-25% S-50%	–
Линезолид	N=1 S-100%	N=1 S-100%

Фузидиевая кислота	N=2 S-100%	–
Нитрофурантоин	–	N=1 R-100%
Триметоприм/сульфаметаксозол	N=3 S-100%	–

(N)- общее количество выделенных штаммов микроорганизмов.

(R)-процентное соотношение изолятов, устойчивых к тестируемому АБП.

(I)-процентное соотношение изолятов, демонстрирующих промежуточную устойчивость к тестируемому АБП.

(S)-процентное соотношение изолятов, чувствительных к тестируемому АБП.

(–)- Исследование чувствительности не производилось

4.2 Результаты микробиологических исследований патологического материала, полученного из верхнечелюстных пазух у пациентов контрольной группы (группа Б) в первый день наблюдения

У пациентов контрольной группы по результатам проведенных микробиологических исследований образцов биоматериала, взятых из ВЧП, были выделены следующие этиологически значимые для НС м/о: *Klebsiella pneumoniae*-32 (61,5%); *Acinetobacter baumannii*-23 (44,2%); *Proteus mirabilis*-11 (21,2%); *Pseudomonas aeruginosa*-9 (17,3%); *Escherichia coli*-4 (7,7%); *Enterococcus faecium*-1 (1,9%); *Enterococcus faecalis*-1 (1,9%); *Staphylococcus aureus*-1 (1,9%); *Staphylococcus haemolyticus*-1 (1,9%); *Ochrobactrum anthropic*-1 (1,9%). (Рис. 40, 41).

Рис. 40 Количество всех изолированных штаммов различных м/о в контрольной группе исследования (n=52)

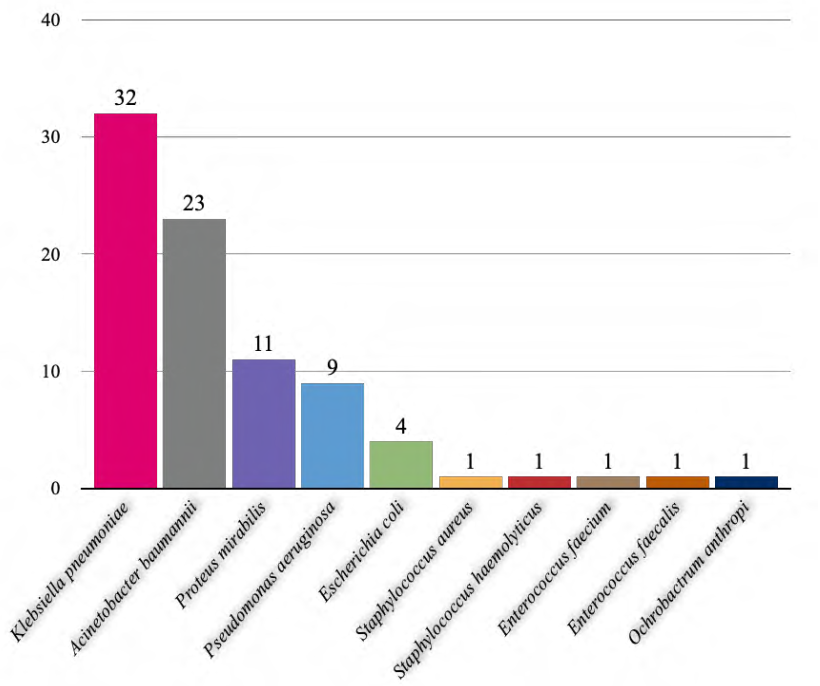
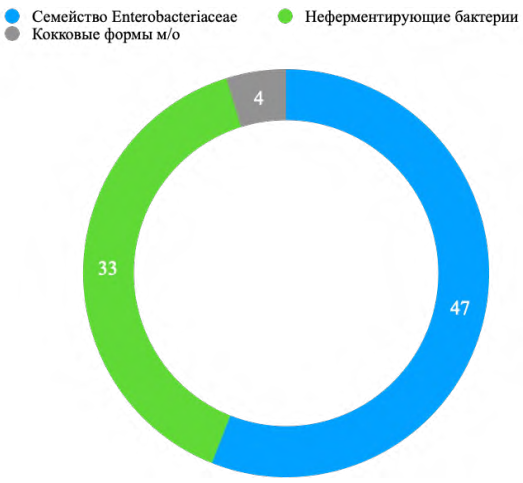


Рис. 41 Структура микробиоты, выделенной из пораженных ВЧП в контрольной группе исследования (n=52)



Грамотрицательные бактерии определялись в 20 раз чаще, чем грамположительные. Результаты приведены в таб. 19.

Таб.19 Распределение изолированных штаммов м/о в зависимости от результатов окраски по методу Грама в контрольной группе исследования (n=52)

Окраска	N/%
Грам «+»	4/5%
Грам «-»	80/95%

N- общее количество выделенных штаммов микроорганизмов

%- процентная доля выделенных штаммов микроорганизмов

Необходимо отметить, что в контрольной группе исследования монокультуры были изолированы чаще, чем полимикробные ассоциации с частотой 56% и 44% соответственно. Результаты приведены в таб. 20.

Таб.20 Соотношение монокультур и полимикробных ассоциаций, выделенных у пациентов контрольной группы (n=52)

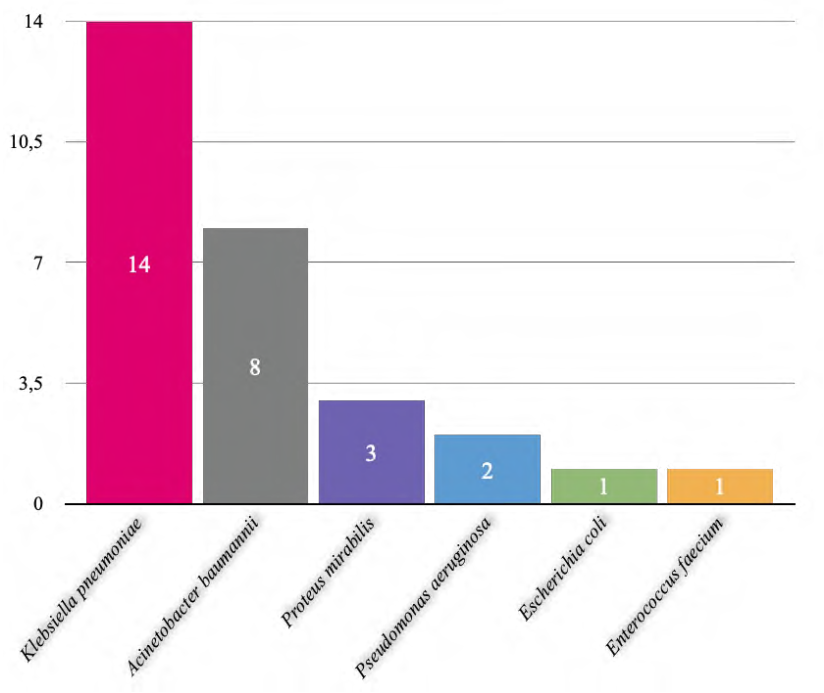
Выделенные культуры м/о	N/%
Монокультуры	29/56%
Полимикробные ассоциации	23/44%

N- общее количество выделенных культур

%- процентная доля выделенных культур

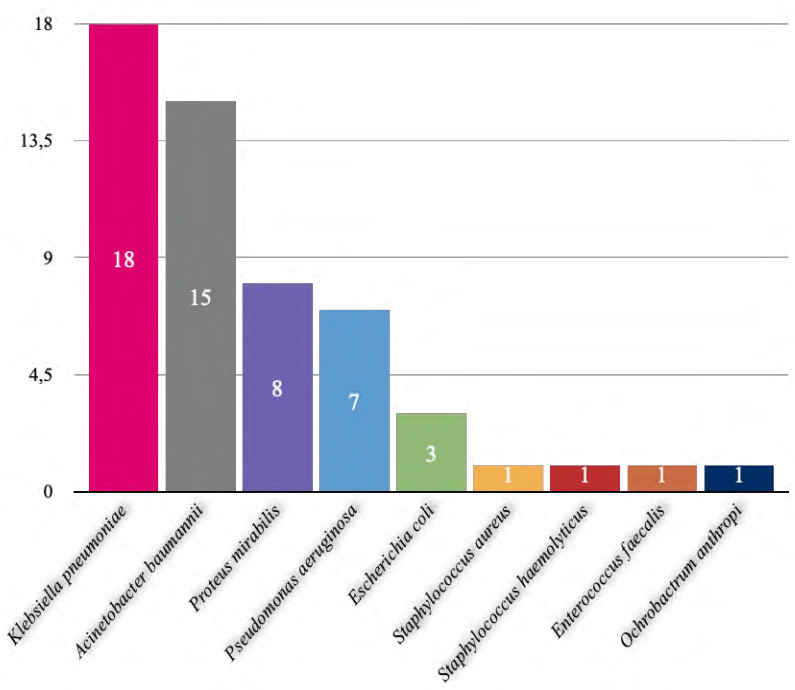
В структуре изолированных монокультур были выделены следующие виды м/о: *Klebsiella pneumoniae*-14 (48,3%); *Acinetobacter baumannii*-8 (27,6%); *Proteus mirabilis*- 3 (10,3%); *Pseudomonas aeruginosa*-2 (6,9%); *Escherichia coli*-1 (3,45%); *Enterococcus faecium*-1 (3,45%). (Рис. 42).

Рис. 42 Количество изолированных штаммов различных м/о в монокультуре в контрольной группе исследования (n=52)



В структуре выделенных полимикробных ассоциаций были изолированы следующие виды м/о: *Klebsiella pneumoniae*-18 (78,3%); *Acinetobacter baumannii*-15 (65,2%); *Proteus mirabilis*-8 (34,8%); *Pseudomonas aeruginosa*-7 (30,4%); *Escherichia coli*-3 (13%); *Staphylococcus aureus*- 1 (4,3%); *Staphylococcus haemolyticus*- 1 (4,3%); *Enterococcus faecalis*- 1 (4,3%); *Ochrobactrum anthropic*-1 (4,3%). (Рис. 43, Таб. 21).

Рис. 43 Количество изолированных штаммов различных видов м/о в структуре полимикробных ассоциаций в контрольной группе исследования (n=52)



Таб. 21 Изолированные полимикробные ассоциации в контрольной группе исследования (n=52)

Полимикробные ассоциации	N/%
Klebsiella pneumoniae/ Acinetobacter baumannii	8/34,8%
Klebsiella pneumoniae/Pseudomonas aeruginosa	3/13%
Klebsiella pneumoniae/Proteus mirabilis	1/4,35%
Klebsiella pneumoniae/ Acinetobacter baumannii/ Staphylococcus aureus	1/4,35%
Klebsiella pneumoniae/ Acinetobacter baumannii/Pseudomonas aeruginosa	1/4,35%
Klebsiella pneumoniae/Pseudomonas aeruginosa/ Proteus mirabilis	1/4,35%
Klebsiella pneumoniae/Proteus mirabilis/ Escherichia coli	1/4,35%
Pseudomonas aeruginosa/ Proteus mirabilis	1/4,35%
Acinetobacter baumannii/ Proteus mirabilis	1/4,35%
Acinetobacter baumannii/ Proteus mirabilis/Escherichia coli	1/4,35%
Acinetobacter baumannii/Staphylococcus haemolyticus	1/4,35%
Klebsiella pneumoniae/ Acinetobacter baumannii/ Pseudomonas aeruginosa/ Escherichia coli	1/4,35%
Klebsiella pneumoniae/ Acinetobacter baumannii/ Pseudomonas aeruginosa/Proteus mirabilis	1/4,35%
Enterococcus faecalis/ Ochrobactrum anthropi	1/4,35%

N- количество выделенных полимикробных ассоциаций

%- процентная доля выделенных полимикробных ассоциаций

При исследовании антибиотикочувствительности выделенных штаммов м/о было установлено, что 91,7% выделенных изолятов характеризовались поливалентной антибиотикорезистентностью, то есть проявляли устойчивость к двум и более группам антибактериальных химиопрепаратов. При этом, у 37 пациентов изолированные этиологически значимые для НС штаммы м/о были устойчивыми к АБП, которые применялись для лечения данных пациентов в

процессе их нахождения в ОРИТ. Результаты исследования антибиотикочувствительности изолированных штаммов м/о от пациентов контрольной группы приведены в таб. 22, 23, 24.

Таб. 22 Результаты исследования антибиотикочувствительности изолированных штаммов м/о из семейства *Enterobacteriaceae* в контрольной группе исследования

М/о / АБП	*Klebsiella pneumoniae*	*Proteus mirabilis*	*Escherichia coli*
Ампициллин	N=9 R-100%	–	N=1 R-100%
Ампициллин/сульбактам	N=9 R-88,9% S-11,1%	–	–
Амоксициллин/ клавулановая кислота	N=31 R-87,1% S-12,9%	N=11 R-81,8% S-18,2%	N=3 R-100%
Пиперациллин/ тазобактам	N=2 R-100%	–	N=1 R-100%
Цефазолин	–	–	N=1 R-100%
Цефуроксим	–	–	N=1 R-100%
Цефепим	N=11 R-90,9% S-9,1%	N=6 R-66,7% S-33,3%	N=2 R-100%
Цефотаксим	N=4 R-100%	N=1 R-100%	N=2 R-50% S-50%
Цефтриаксон	N=7 R-85,7% S-14,3%	N=3 R-66,7% S-33,3%	N=1 R-100%
Цефтазидим	N=25 R-84% S-16%	N=8 R-62,5% S-37,5%	N=3 R-66,7% S-33,3%
Цефотаксим/сульбактам	N=5 R-100%	–	–
Цефоперазон/ сульбактам	N=1 R-100%	–	–
Цефтазидим/ авибактам	N=2 R-100%	–	N=1 R-100%

Имипенем	N=30 R-86,7% S-13,3%	N=10 R-10% S-90%	N=4 R-75% S-25%
Меропенем	N=27 R-88,9% S-11,1%	N=8 R-25% S-75%	N=3 R-66,7% S-33,3%
Эртапенем	N=2 R-100%	–	N=1 R-100%
Азтреонам	N=22 R-81,8% S-12,2%	N=7 R-28,6% S-71,4%	N=3 R-33,3% S-66,7%
Амикацин	N=32 R-65,6% S-34,3%	N=11 R-81,8% S-18,2%	N=4 R-50% S-50%
Гентамицин	N=20 R-65% S-25%	–	–
Тобрамицин	N=2 R-100%	–	–
Полимиксин В	N=5 R-20% S-80%	–	–
Колистин	N=7 R-14,3% S-85,7%	–	–
Тигециклин	N=20 I-10% S-90%	N=7 R-100%	N=3 R-100%
Ципрофлоксацин	N=4 R-100%	–	–
Левофлоксацин	N=31 R-83,9% S-16,1%	N=11 R-81,8% S-18,2%	N=4 R-100%
Моксифлоксацин	N=2 R-50% S-50%	–	N=1 R-100%
Триметоприм/сульфаметоксазол	N=5 R-100%	–	N=1 R-100%

(N)- общее количество выделенных штаммов микроорганизмов.

(R)-процентное соотношение изолятов, устойчивых к тестируемому антибиотику.

(I)-процентное соотношение изолятов, демонстрирующих промежуточную устойчивость к тестируемому антибиотику.

(S)-процентное соотношение изолятов, чувствительных к тестируемому антибиотику.

(–)- Исследование чувствительности не производилось

Таб. 23 Результаты исследования антибиотикочувствительности изолированных штаммов неферментирующих м/о в контрольной группе исследования

М/о / АБП	***Acinetobacter baumannii***	***Pseudomonas aeruginosa***	***Ochrobactrum anthropi***
Ампициллин/ сульбактам	N=16 R-87,5% S-12,5%	–	N=1 S-100%
Тикарциллин/ клавулановая кислота	–	N=5 R-100%	–
Пиперациллин/ тазобактам	–	N=9 R-55,6% I-22,2% S-22,2%	–
Цефепим	N=14 R-100%	N=4 R-25% I-75%	N=1 R-100%
Цефтазидим	–	N=6 R-66,7% I-16,7% S-16,7%	–
Цефтазидим/ авибактам	–	N=3 R-100%	–
Имипенем	N=23 R-95,7% S-4,3%	N=6 R-66,7% S-33,3%	N=1 S-100%
Меропенем	N=16 R-100%	N=9 R-66,7% I-11,1% S-22,2%	N=1 R-100%

Дорипенем	N=15 R-100%	–	N=1 R-100%
Азтреонам	–	N=5 R-60% S-40%	–
Амикацин	N=23 R-95,7% S-4,3%	N=9 R-77,8% S-22,2%	N=1 R-100%
Гентамицин	N=9 R-88,9% S-11,1%	–	–
Тобрамицин	N=1 R-100%	N=1 R-100%	–
Полимиксин В	N=5 S-100%	–	–
Колистин	N=6 R-16,7% S-83,3%	–	–
Ципрофлоксацин	N=9 R-100%	N=4 R-25% S-75%	–
Левофлоксацин	N=23 R-100%	N=7 R-85,7% S-14,3%	N=1 R-100%
Моксифлоксацин	N=2 R-100%	–	–
Триметоприм/ сульфаметоксазол	N=20 R-100%	–	N=1 R-100%

(N)- общее количество выделенных штаммов микроорганизмов.

(R)-процентное соотношение изолятов, устойчивых к тестируемому антибиотику.

(I)-процентное соотношение изолятов, демонстрирующих промежуточную устойчивость к тестируемому антибиотику.

(S)-процентное соотношение изолятов, чувствительных к тестируемому антибиотику.

(–)- Исследование чувствительности не производилось

Таб. 24 Результаты исследования антибиотикочувствительности изолированных штаммов грамположительных кокков в контрольной группе исследования

М/о / АБП	*Staphylococcus aureus*	*Staphylococcus haemolyticus*	*Enterococcus faecium*	*Enterococcus faecalis*
Бензилпенициллин	–	N=1 R-100%	–	–
Ампициллин	–	–	N=1 R-100%	N=1 S-100%
Цефокситин	N=1 S-100%	N=1 R-100%	–	–
Цефепим/ сульбактам	–	–	N=1 S-100%	–
Имипенем	–	–	N=1 R-100%	N=1 S-100%
Рифампин	–	N=1 S-100%	–	–
Амикацин	–	N=1 S-100%	–	–
Гентамицин	N=1 S-100%	–	N=1 R-100%	N=1 S-100%
Ванкомицин	–	–	N=1 S-100%	N=1 S-100%
Тигециклин	–	–	N=1 S-100%	N=1 S-100%
Доксициклин	–	N=1 S-100%	–	–
Эритромицин	N=1 S-100%	–	–	–
Тетрациклин	N=1 S-100%	–	–	–
Ципрофлоксацин	N=1 I-100%	–	–	–
Норфлоксацин	–	–	N=1 R-100%	N=1 S-100%
Левофлоксацин	–	N=1 R-100%	-	-
Линезолид	–	N=1 S-100%	N=1 R-100%	N=1 S-100%
Клиндамицин	N=1 S-100%	–	–	–

Хлорамфеникол	–	N=1 S-100%	–	–
Нитрофурантоин	–	–	N=1 R-100%	N=1 S-100%

(N)- общее количество выделенных штаммов микроорганизмов.

(R)-процентное соотношение изолятов, устойчивых к тестируемому АБП.

(I)-процентное соотношение изолятов, демонстрирующих промежуточную устойчивость к тестируемому АБП.

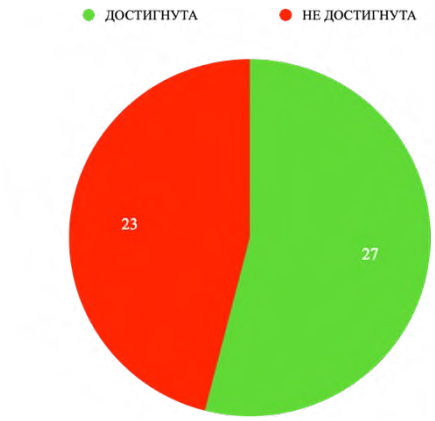
(S)-процентное соотношение изолятов, чувствительных к тестируемому АБП.

(–)- Исследование чувствительности не производилось

4.3 Оценка микробиологической санации верхнечелюстных пазух у пациентов групп исследования на основании результатов контрольных микробиологических исследований

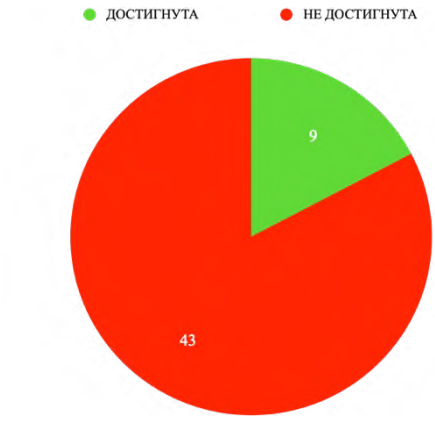
У 27 пациентов основной группы (54%) была зарегистрирована микробиологическая санация ВЧП, то есть отсутствие роста м/о по результатам контрольных микробиологических исследований. У 23 пациентов (46%) по результатам контрольных микробиологических исследований были выделены штаммы м/о. (Рис. 44).

Рис. 44 Оценка результатов достижения микробиологической санации ВЧП у пациентов основной группы (n=50)



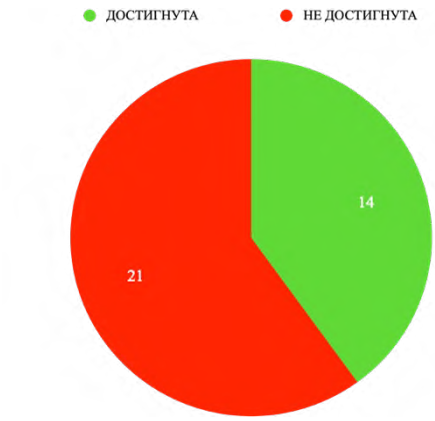
У 9 пациентов контрольной группы (17,3%) была зарегистрирована микробиологическая санация ВЧП. У 43 пациентов (82,7%) по результатам контрольных микробиологических исследований были выделены штаммы м/о. (Рис. 45).

Рис. 45 Оценка результатов достижения микробиологической санации ВЧП у пациентов контрольной группы (n=52)



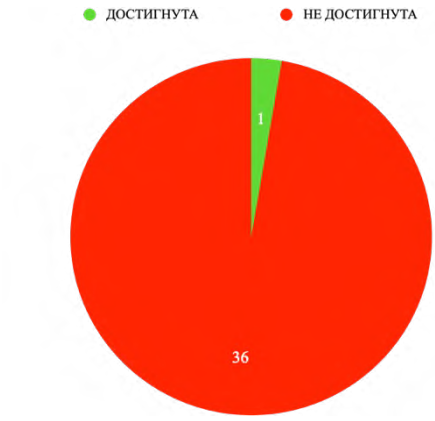
В подгруппе А-1 у 14 пациентов (40%) отметили микробиологическую санацию ВЧП. У 21 пациента (60%) по результатам контрольных микробиологических исследований были выделены штаммы м/о. (Рис. 46).

Рис. 46 Оценка результатов достижения микробиологической санации ВЧП у пациентов подгруппы А-1 (n=35)



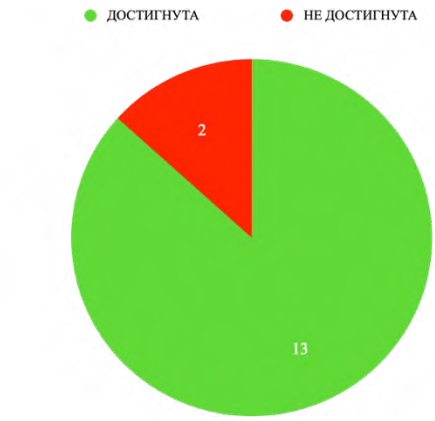
Среди пациентов подгруппы Б-1 только у 1 пациента (2,7%) отметили микробиологическую санацию ВЧП. У 36 пациентов (97,3%) по результатам контрольных микробиологических исследований были выделены штаммы м/о. (Рис. 47).

Рис. 47 Оценка результатов достижения микробиологической санации ВЧП у пациентов подгруппы Б-1 (n=37)



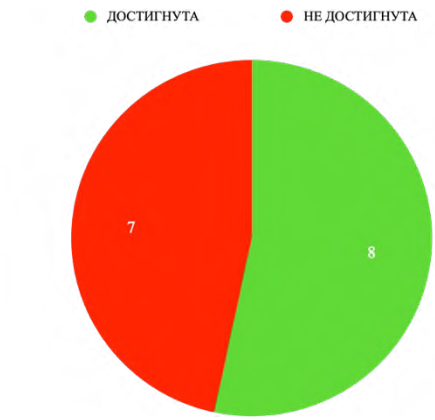
В подгруппе А-2 у 13 пациентов (86,7%) была достигнута микробиологическая санация ВЧП. У 2 пациентов (13,3%) данной подгруппы по результатам контрольных микробиологических исследований был выявлен рост м/о. (Рис. 48).

Рис. 48 Оценка результатов достижения микробиологической санации ВЧП у пациентов подгруппы А-2 (n=15)



В подгруппе Б-2 у 8 пациентов (53,3%) была достигнута микробиологическая санация ВЧП. У 7 пациентов (46,7%) данной подгруппы по результатам контрольных микробиологических исследований был выявлен рост м/о. (Рис. 49).

Рис. 49 Оценка результатов достижения микробиологической санации ВЧП у пациентов подгруппы Б-2 (n=15)



Таким образом, в основной (А) группе микробиологической санации ВЧП удалось добиться в 54% случаев, в то время как в контрольной (Б) группе- в 17,3% случаев. В подгруппе А-1 в 40% случаев удалось добиться

микробиологической санации ВЧП, а в подгруппе Б-1- в 2,7% случаев. В подгруппе А-2 удалось достичь микробиологической санации ВЧП в 86,7% случаев, в то время как в подгруппе Б-2 микробиологическая санация ВЧП наблюдалась в 53,3% случаев.

Глава 5. Сравнительный статистический анализ полученных результатов исследований

5.1 Сравнительный статистический анализ клинических исследований у пациентов основной и контрольной групп исследования

Для таких параметров, как возраст, количество дней госпитализации до развития НВЧС, количество дней терапии НВЧС и результаты оценки суммы баллов ВАШ в начале терапии статистически значимых различий не выявлено (p2 >0,05). Выявлено статистически значимое различие по результатам оценки суммы баллов ВАШ в конце терапии между основной и контрольной группами (p2=0,005). Результаты приведены в таб. 25.

Таб. 25 Описательная характеристика основной и контрольной групп и их сравнение (n=102)

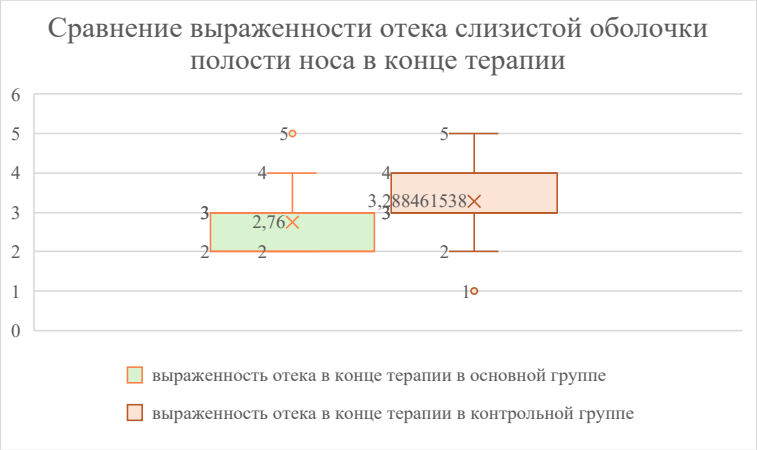
Параметр	Основная, 50			Контрольная, 52			p2
	p	m±σ	Me (q1;q3)	p	m±σ	Me (q1;q3)	
Возраст пациентов	0,178	60,1±16,3	63,0 (44,7;73,3)	0,200	64,6±15,2	66,0 (51,3;75,8)	0,190
Количество дней госпитализации до развития НВЧС	0,003		13,0 (8,7;20,0)	<0,001		11,0 (8,3;20,0)	0,473
Количество дней терапии НВЧС	<0,001		4,0 (3,0;5,0)	0,070	4,7±1,4	5,0 (3,3;6,0)	0,083
Результаты оценки суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в начале терапии	0,068	12,3±2,0	12,0 (10,7;14,0)	0,065	12,2±2,7	12,0 (10,3;14,0)	0,646
Результаты оценки суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) в конце терапии	0,073	7,3±2,0	7,0 (6,0;9,0)	0,071	9,1±3,1	9,0 (7,0;11,8)	0,005

p- уровень значимости по критерию Колмагорова-Смирнова, Me – медиана, q1-нижний квартиль; q3- верхний квартиль, m–среднее значение, σ-стандартное отклонение, p2- уровень значимости по критерию Манна-Уитни.

Сравнение выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа в конце терапии в основной и контрольной группах при использовании критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимых различий (p=0,124). См. рис. 50. В основной группе данный показатель был равен 2,0 (q1-2,0; q3-3,0), а в контрольной- 3,0 (q1-2,0; q3-3,0).

Сравнение выраженности отека слизистой оболочки полости носа в конце терапии в основной и контрольной группах при использовании критерия Манна-Уитни выявило статистически значимое различие, при котором регресс отека наблюдался больше в основной группе (p <0,001). В основной группе данный показатель был равен 3,0 (q1-2,0; q3-3,0), а в контрольной-3,0 (q1-3,0; q3-4,0). (Рис. 50).

Рис. 50 Сравнительный анализ выраженности отека слизистой оболочки полости носа по окончанию терапии в основной и контрольной группах (n=102)

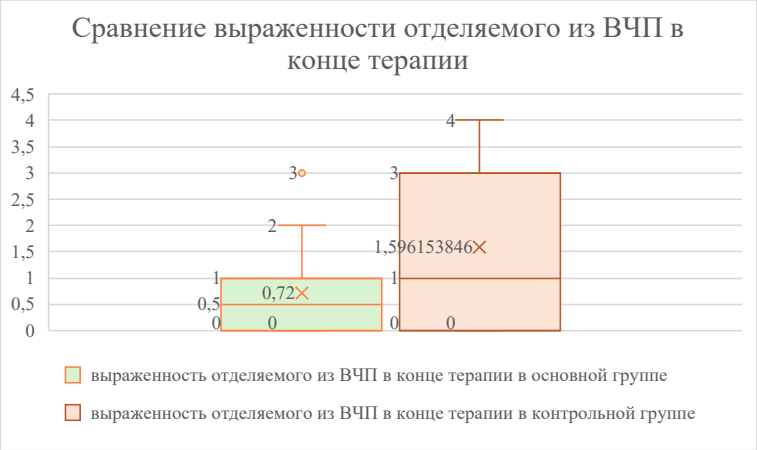


Сравнение выраженности отделяемого полости носа в конце терапии в основной и контрольной группах при использовании критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимое различие (p=0,928). В основной группе

данный показатель был равен 2,0 (q1-1,0; q3-2,0), а в контрольной-1,0 (q1-1,0; q3-2,0).

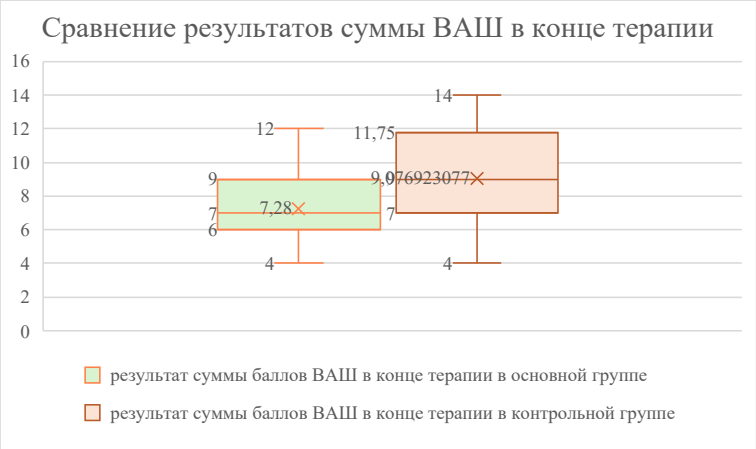
Сравнение выраженности отделяемого ВЧП в конце терапии в основной и контрольной группах при использовании критерия Манна-Уитни выявило статистически значимое различие, при котором наблюдалась меньшая выраженность отделяемого ВЧП в основной группе (p=0,003). В основной группе данный показатель был равен 0,5 (q1-0,0; q3-1,0), а в контрольной-0,0 (q1-0,0; q3-3,0). (Рис. 51).

Рис. 51 Сравнительный анализ выраженности отделяемого из ВЧП по окончанию терапии в основной и контрольной группах (n=102)



Сравнение результатов суммы баллов ВАШ в конце терапии в основной и контрольной группах при использовании критерия Манна-Уитни выявило статистически значимое различие (p=0,005). В основной группе данный результат был равен 7,3±2,0, а в контрольной-9,1±3,1. (Рис. 52).

Рис. 52 Сравнительный анализ результатов суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) по окончанию терапии в основной и контрольной группах (n=102)



У 44 пациентов основной группы исследования удалось достичь клинической санации ВЧП, в то время как у 6 пациентов данной группы на 7-й день терапии продолжали регистрировать гнойное отделяемое из ВЧП. При этом, у пациентов контрольной группы только в 30 случаях удалось достичь клинической санации ВЧП. У 22 пациентов контрольной группы на 7-й день терапии продолжали регистрировать гнойное отделяемое из ВЧП. По результатам оценки достижения клинической санации было отмечено статистически значимое различие между группами исследования по критерию Фишера ($p<0,001$). В основной группе в 88% случаев удалось достичь клинической санации ВЧП, в то время как в контрольной группе только в 57,7% случаев. Результаты приведены в таб. 26.

Таб. 26 Сравнительный анализ результатов достижения клинической санации ВЧП у пациентов основной и контрольной групп (n=102)

Группа		Клиническая санация ВЧП		p
	N	Достигнута	Не достигнута	
Основная	50	44 (88%)	6 (12%)	<0,001
Контрольная	52	30 (57,7%)	22 (42,3%)	

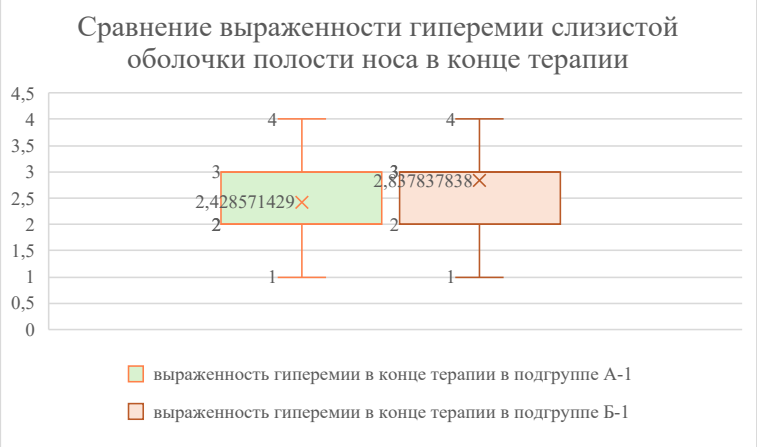
p- точный критерий Фишера

При сравнении количества дней терапии НВЧС у пациентов основной и контрольной групп, у которых в течение 7-ми дней удалось достичь клинической санации ВЧП при использовании критерия Манна-Уитни статистически значимых различий выявлено не было (p=0,083). В основной группе данный показатель был равен 4,0 (q1-3,0; q3-5,0), а в контрольной-5,0 (q1-3,3; q3-6,0).

5.2 Сравнительный статистический анализ клинических исследований у пациентов подгрупп А-1 и Б-1

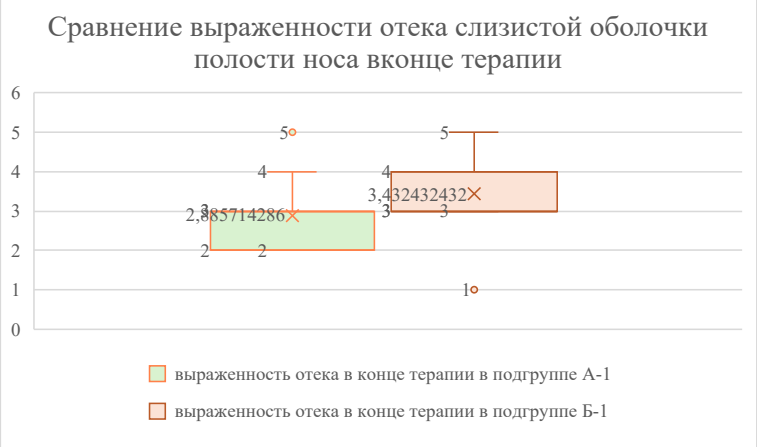
Сравнение выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа в конце терапии в подгруппах А-1 и Б-1 при использовании критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия (p=0,036), при которых регресс гиперемии был более выражен в подгруппе А-1. В подгруппе А-1 данный показатель был равен 2,0 (q1-2,0; q3-3,0), а в подгруппе Б-1 -3,0 (q1-2,0; q3-3,0). (Рис. 53).

Рис. 53 Сравненительный анализ выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа по окончанию терапии у пациентов подгрупп А-1 и Б-1 (n=72)



Сравнение выраженности отека слизистой оболочки полости носа в конце терапии в подгруппах А-1 и Б-1 при использовании критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия (p=0,002), при которых регресс отека был более выражен в подгруппе А-1. В подгруппе А-1 данный показатель был равен 3,0 (2,0;3,0), а в подгруппе Б-1- 3,0 (q1-3,0; q3-4,0). (Рис. 54).

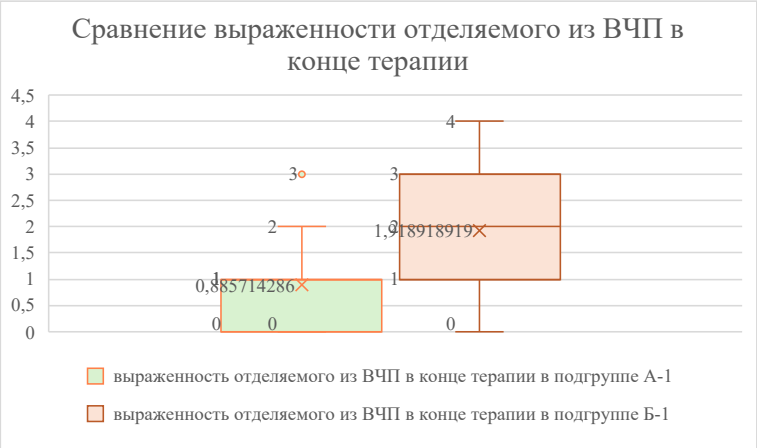
Рис. 54 Сравнительный анализ выраженности отека слизистой оболочки полости носа по окончанию терапии у пациентов подгрупп А-1 и Б-1 (n=72)



Сравнение выраженности отделяемого полости носа в конце терапии в подгруппах А-1 и Б-1 при использовании критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимые различия (p=0,868). В подгруппе А-1 данный показатель был равен 2,0 (q1-1,0; q3-2,0), а в подгруппе Б-1- 1,0 (q1-1,0; q3-2,0).

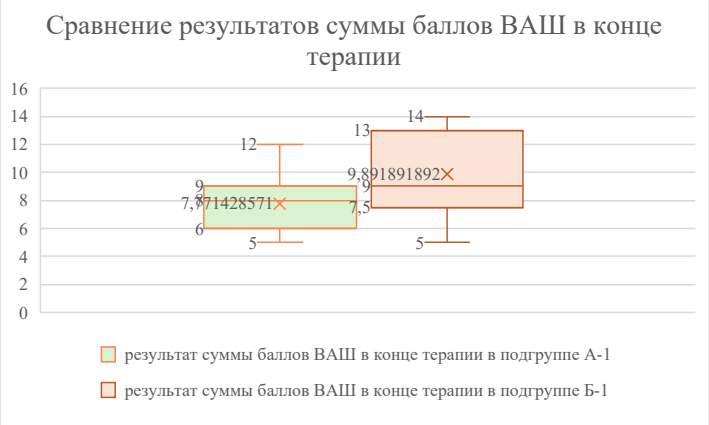
Сравнение выраженности отделяемого ВЧП в конце терапии в подгруппах А-1 и Б-1 при использовании критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия (p=0,002), при которых регресс отделяемого ВЧП был более выражен в подгруппе А-1. В подгруппе А-1 данный показатель был равен 1,0 (q1-0,0; q3-1,0), а в подгруппе Б-1- 2,0 (q1-1,0; q3-3,0). (Рис. 55).

Рис. 55 Сравнительный анализ выраженности патологического отделяемого, полученного из ВЧП по окончанию терапии у пациентов подгрупп А-1 и Б-1 (n=72)



Сравнение результатов суммы баллов ВАШ в конце терапии в подгруппах А-1 и Б-1 при использовании критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия (p=0,002), при которых меньшая сумма баллов ВАШ была в подгруппе А-1. В подгруппе А-1 данный результат был равен 7,7±1,9, а в подгруппе Б-1- 9,9±2,8. (Рис. 56).

Рис. 56 Сравнительный статистический анализ суммы баллов ВАШ (сумма баллов гиперемии, отечности слизистой оболочки полости носа, отделяемого из полости носа и из ВЧП) по окончанию терапии у пациентов подгрупп А-1 и Б-1 (n=72)



Оценка динамики клинической картины после проведенного лечения при использовании критерия Фишера показала статистически значимое различие между подгруппами А-1 и Б-1 (p=0,003). У пациентов из подгруппы А-1 лечение проходило успешнее, чем в подгруппе Б-1 (82,9% в сравнении с 51,4%), что свидетельствует об эффективности фаготерапии. Результаты представлены в таб. 27.

Таб. 27 Сравнительный анализ результатов достижения клинической санации ВЧП у пациентов у пациентов подгрупп А-1 и Б-1 (n=72)

Подгруппа		Клиническая санация ВЧП		p
	N	Достигнута	Не достигнута	
А-1	35	29 (82,9%)	6 (17,13%)	0,001
Б-1	37	18 (48,6%)	19 (51,4%)	

p- точный критерий Фишера

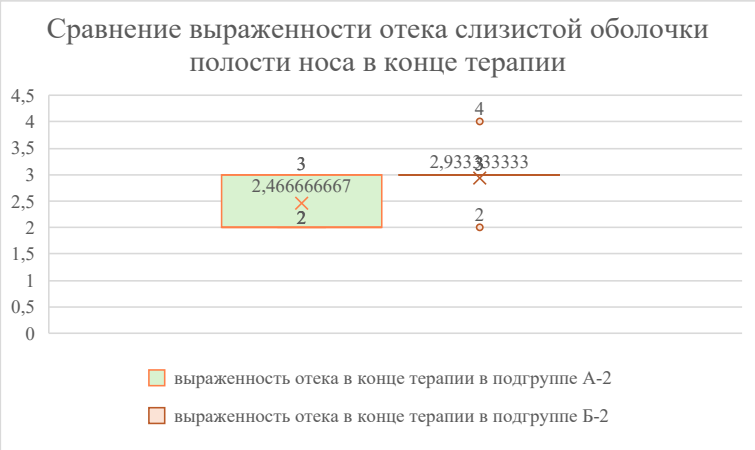
При сравнении количества дней терапии НВЧС у пациентов подгрупп А-1 и Б-1, у которых в течение 7-ми дней удалось достичь клинической санации ВЧП при использовании критерия Манна-Уитни статистически значимых различий выявлено не было (p=0,083). В подгруппе А-1 данный показатель был равен 4,0 (q1-3,0; q3-5,0), а в подгруппе Б-1- 5,0 (q1-4,0; q3-6,0).

5.3 Сравнительный статистический анализ клинических исследований у пациентов подгрупп А-2 и Б-2

Сравнение выраженности гиперемии слизистой оболочки полости носа в конце терапии в подгруппах А-2 и Б-2 при использовании критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимых различий (p=0,946). В подгруппе А-2 данный показатель был равен 2,0 (q1-1,0; q3-3,0), а в подгруппе Б-2- 2,0 (q1-2,0; q3-2,0).

Сравнение выраженности отека слизистой оболочки полости носа в конце терапии в подгруппах А-2 и Б-2 при использовании критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия (p=0,035), при которых отек был выражен меньше в подгруппе А-2. В подгруппе А-2 данный показатель был равен 2,0 (q1-2,0; q3-3,0), а в подгруппе Б-2- 3,0 (q1-3,0; q3-3,0). (Рис. 57).

Рис. 57 Сравненительный анализ выраженности отека слизистой оболочки полости носа по окончанию терапии в подгруппах А-2 и Б-2 (n=30)



Сравнение выраженности отделяемого полости носа в конце терапии в подгруппах А-2 и Б-2 при использовании критерия Манна-Уитни не выявило

статистически значимые различия (p=0,948). В подгруппе А-2 данный показатель был равен 1,0 (q1-0,0; q3-2,0), а в подгруппе Б-2- 1,0 (q1-1,0; q3-2,0).

Сравнение выраженности отделяемого ВЧП в конце терапии в подгруппах А-2 и Б-2 при использовании критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимые различия (p=0,466). В подгруппе А-2 данный показатель был равен 0,0 (q1-0,0; q3-1,0), а в подгруппе Б-2- 0,0 (q1-0,0; q3-1,0).

Сравнение результатов суммы баллов ВАШ в конце терапии в подгруппах А-2 и Б-2 при использовании критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимые различия (p=0,5). В подгруппе А-2 данный результат был равен 7,0 (q1-4,0; q3-8,0), а в подгруппе Б-2- 6,0 (q1-5,0; q3-8,0).

Оценка результата санации ВЧП при использовании критерия Фишера не показала статистически значимое различие между подгруппами А-2 и Б-2 (p=0,23). Частота клинической санации ВЧП была сопоставима у пациентов обеих подгрупп (100% по отношению к 80,0%).

При сравнении количества дней терапии НВЧС у пациентов подгрупп А-2 и Б-2, у которых в течение 7-ми дней удалось достичь клинической санации ВЧП при использовании критерия Манна-Уитни статистически значимых различий выявлено не было (p=0,56). В подгруппе А-2 данный результат был равен 4,0 (q1-3,0; q3-4,0), а в подгруппе Б-2- 4,0 (q1-3,0; q3-5,5).

5.4 Сравнительный статистический анализ полученных результатов микробиологических исследований у пациентов основной и контрольной групп исследования

При статистическом анализе с использованием критерия Фишера основная и контрольная группы не различались по количеству изолированнных в них монокультур и полимикробных ассоциаций (p=0,693) и по количеству выделенных в ходе первичных микробиологических исследований видов м/о (p>0,05). Необходимо отметить, что такие м/о как *Enterobacter aerogenes, Acinetobacter nosocomialis* не были выделены в контрольной группе, а *Staphylococcus haemolyticus* - в основной.

Сравнение результатов достижения микробиологической санации показало статистически значимое различие между основной и контрольной группами (p <0,001). При этом, в основной группе почти в 2 раза реже были выявлены м/о (46% по отношению к 82,7%), что говорит о положительном эффекте применения бактериофагов. Результаты приведены в таб. 28.

Таб. 28 Сравнительный анализ достижения микробиологической санации ВЧП у пациентов основной и контрольной групп (n=102)

Группа		Результаты контрольного микробиологического исследования		p
	N	Рост м/о не выявлен	Рост м/о выявлен	
Основная	50	27(54%)	23 (46%)	<0,001
Контрольная	52	9 (17,3%)	43 (82,7%)	

p- точный критерий Фишера

Сравнение результатов достижения микробиологической санации ВЧП ВЧП при использовании критерия Фишера показала статистически значимое различие между подгруппами А-1 и Б-1 (p <0,001). В подгруппе А-1 почти в 1,6 раз реже были выявлены патогены (60% по отношению к 97,3%), что говорит о положительном эффекте фаготерапии. Результаты приведены в таб. 29.

Таб. 29 Сравнительный анализ результатов достижения микробиологической санации ВЧП у пациентов подгрупп А-1 и Б-1 (n=72)

Подруппа		Результаты контрольного микробиологического исследования		p
	N	Рост м/о не выявлен	Рост м/о выявлен	
А-1	35	14 (40%)	21 (60%)	<0,001
Б-1	37	1 (2,7%)	36 (97,3%)	

p- точный критерий Фишера

Сравненительный анализ результатов достижения микробиологической санации ВЧП ВЧП при использовании критерия Фишера показала статистически значимое различие между подгруппами А-2 и Б-2 (p <0,046). При этом, в подгруппе А-2 реже были выделены патогены, почти в 3,5 раза реже (13,3% по отношению к 46,7%), что может свидетельствовать о наличии

антибактериального синергизма между бактериофагами и АБП. Результаты приведены в таб. 30.

Таб. 30 Результаты сравнительного анализа достижения микробиологической санации ВЧП у пациентов подгрупп А-2 и Б-2 (n=30)

Подгруппа		Результаты контрольного микробиологического исследования		p
	N	Рост м/о не выявлен	Рост м/о выявлен	
А-2	15	13 (86,7%)	2 (13,3%)	0,046
Б-2	15	8 (53,3%)	7 (46,7%)	

p- точный критерий Фишера

Таким образом, полученные нами результаты исследования явились статистически достоверными.

Клинические примеры

Пример №1

В ОРИТ 12.07.2024г. была госпитализирована пациентка «И» 64 лет с основным диагнозом «Последствия ишемического инсульта в системах правой и левой внутренних сонных артерий неизвестных сроков давности». Сопутствующим заболеванием был рак мочевого пузыря T3bN0M0. Состояние после 4-х курсов паллиативной химиотерапии по схеме GC с 16.01.2024г. по 09.04.2024г.

В первый день госпитализации пациентке была произведена оротрахеальная интубация для проведения ИВЛ. Питание пациентке осуществляли через назогастральный зонд, который был установлен в левой половине носа. Спустя несколько суток с целью пролонгирования ИВЛ 16.07.2024г. врачами-оториноларингологами выполнена хирургическая трахеостомия и перевод ИВЛ с оротрахеальной интубации на трахеостому.

По данным заключения КТ ОНП от 05.08.2024г. отмечено патологическое содержимое жидкостной плотности в левой ВЧП и обеих клиновидных пазух, а также утолщение слизистой оболочки ячеек решетчатого лабиринта и левой лобной пазухи. При осмотре пациентки 07.08.2024г. была выявлена гиперемия, пастозность слизистой оболочки полости носа, а также слизисто-гнойное отделяемое в общих носовых ходах с двух сторон (результат суммы баллов ВАШ до начала лечения составлял 13). Учитывая КТ-картину и данные клинического осмотра, был установлен диагноз «Острый полисинусит». В день осмотра была произведена лечебно-диагностическая пункция левой ВЧП. При манипуляции было получено гнойное отделяемое, которое было отправлено для последующего микробиологического исследования. По результатам первичного микробиологического исследования, полученным 09.08.2024г., был изолирован штамм *Klebsiella pneumoniae,* характеризовавшийся резистентностью к следующим антибактериальным химиопрепаратам: азтреонам, тобрамицин,

цефепим, цефтазидим, амоксициллин/ клавулановая кислота, ампициллин, ампициллин/ сульбактам, гентамицин, левофлоксацин, меропенем.

Необходимо отметить, что пациентка «И» получала с момента поступления и во время проведения фаготерапии препараты амикацин, меропенем и ампициллин/сульбактам, которые не обладали по результатам проведенного микробиологического исследования антибактериальной активностью в отношении выделенного панрезистентного штамма *Klebsiella pneumoniae*

С 07.08.2024г. через иглу Куликовского в левую ВЧП и в назогастральный зонд вводили по 10 мл ПБПВ. Аналогичным образом проводили введение ПБПВ в ВЧП и в назогастральный зонд 1 раз в сутки до 09.08.2024г. включительно.

При выполнении пункции 10.08.2024г. патологическое отделяемое отсутствовало, результат суммы баллов по ВАШ в конце лечения был равен 7. С целью подтверждения микробиологической санации смывы со слизистой оболочки левой ВЧП были отправлены для проведения контрольного микробиологического исследования. По результатам контрольного микробиологического исследования, полученным 15.08.2024г., роста м/о не было выявлено.

Пример №2

В ОРИТ 31.08.2024г. поступил пациент «М» 72 лет с диагнозом Внебольничная двусторонняя пневмония и сопутствующими заболеваниями: Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз; Гипертоническая болезнь 3 ст. III ст., Риск ССО 4; Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга.

Пациенту для проведения ИВЛ была произведена 01.09.2024г. оротрахеальная интубация. Питание осуществлялось с помощью установленного в левой половине носа назогастрального зонда. С целью продления ИВЛ 02.09.2024г. была произведена хирургическая трахеостомия.

По данным КТ ОНП от 05.09.2024г. выявлено патологическое содержимое во всех ОНП. По данным клинического осмотра от 06.09.2024г. была отмечена гиперемия, отечность слизистой оболочки полости носа и слизисто-гнойное отделяемое в носовых ходах с двух сторон (результат суммы баллов по ВАШ в начале терапии был равен 10). Учитывая КТ-картину и данные клинического осмотра, был установлен диагноз «Острый пансинусит». В день осмотра пациенту произвели лечебно-диагностическую пункцию ВЧП с двух сторон. При выполнении манипуляции было получено гнойное отделяемое, которое было отправлено для бактериологического исследования. По результатам первичного микробиологического исследования, полученным 09.09.2024г., был изолирован штамм *Pseudomonas aeruginosa*, который характеризовался резистентностью к следующим препаратам: азтреонам, пиперациллин, пиперациллин/ тазобактам, тобрамицин, цефтазидим/ авибактам, амикацин, цефепим, цефтазидим, ципрофлоксацин, имипенем, меропенем.

До развития НВЧС и во время фаготерапии пациент «М» получал следующие АБП: цефтазидим/ авибактам, ванкомицин, меропенем. При этом, по результатам проведенного микробиологического исследования, патологического отделяемого из пораженных ВЧП изолированный штамм *Pseudomonas aeruginosa* обладал резистентностью к проводимой пациенту антибиотикотерапии.

С 06.09.2024г. через иглу Куликовского в ВЧП с двух сторон в конце манипуляции вводили по 10 мл ПБПВ. С целью достижения системного эффекта фаготерапии вводили по 20 мл ПБПВ в назогастральный зонд. При выполнении фаготерапии НС 10.09.2024г. отметили чистые промывные жидкости из обеих ВЧП, результат суммы баллов по ВАШ в конце терапии был равен 9. Полученные чистые промывные жидкости 10.09.2024г. были взяты для контрольного микробиологического исследования, по результатам которого был выделен штамм *Acinetobacter baumannii*. Данный клинический пример свидетельствует об эффективности ПБПВ в отношении резистентного к проводимой антибиотикотерапии штамма *Pseudomonas aeruginosa* и

демонстрирует трансформацию микробного пейзажа в очаге воспаления на фоне проводимой терапии.

Пример №3

В ОРИТ 30.11.2024г. поступил пациент «К» 73 лет с диагнозом Инфаркт мозга неуточненный. Сопутствующим заболеванием являлась гипертоническая болезнь 3 ст. III ст., риск ССО 4.

Для проведения ИВЛ 02.12.2024г. произведена оротрахеальная интубация. Питание осуществляли через назогастральный зонд, который был установлен в правой половине носа. Для пролонгирования ИВЛ 04.12.2025г. врачами-оториноларингологами была произведена трахеостомия.

По результатам КТ ОНП от 03.12.2024г. выявлено патологическое содержимое в ячейках решетчатой кости и в левой ВЧП. По данным клинического осмотра 03.12.2024г. была отмечена гиперемия, отечность слизистой оболочки полости носа и слизисто-гнойное отделяемое в среднем носовом ходе слева (сумма баллов по ВАШ в начале терапии была равна 14). Учитывая данные заключения КТ ОНП и клиническую картину, был установлен диагноз «Острый левосторонний гаймороэтмоидит». В день осмотра пациенту произвели лечебно-диагностическую пункцию ВЧП слева. При выполнении манипуляции было получено гнойное отделяемое, которое было отправлено для микробиологического исследования. По результатам первичного микробиологического исследования, полученным 05.12.2024г., был изолирован штамм *Proteus mirabilis,* который характеризовался чувствительностью к цефотаксиму, амоксициллин/клавуланату, цефтриаксону, ампициллину, ципрофлоксацину, гентамицину; к цефуроксиму изолят проявлял промежуточную чувствительность.

Пациент с 04.12.2024г. во время фаготерапии НВЧС с целью антибактериальной терапии получал цефотаксим/сульбактам.

С 03.12.2024г. через иглу Куликовского в левую ВЧП и в назогастральный зонд вводили по 10 мл ПБПВ. Аналогичным образом проводили введение ПБПВ

в ВЧП и в назогастральный зонд 1 раз в сутки до 07.12.2024г. включительно, когда была достигнута клиническая санация ВЧП, сумма баллов по ВАШ в конце терапии была равна 6. Полученная промывная жидкость из обеих ВЧП 07.12.2024г. была направлена на микробиологическое исследование, по результатам которого рост м/о не был выявлен.

Пример №4

В ОРИТ 21.05.2024г. поступил паицент «С» 70 лет с основным диагнозом Сочетанная травма. Закрытый неосложненный перелом костей таза: боковой массы крестца, лонной кости слева, передней и задней стенки вертлужной впадины справа с минимальным смещением отломков. Закрытый оскольчатый перелом верхней трети бедра справа со смещением отломков. Закрытый перелом таранной и пяточной костей слева со смещением отломков, подвывих в таранном суставе.

Сопутствующими заболеваниями были: Сахарный диабет 2-го типа; Хроническая алкогольная интоксикация. С целью проведения ИВЛ пациенту в день поступления была произведена оротрахеальная интубация. Питание осуществляли через назогастральный зонд, который был установлен в правой половине полости носа.

По данным КТ ОНП от 24.05.2024г. было отмечено наличие патологического содержимого обеих ВЧП, обеих клиновидных пазух и ячеек решетчатого лабиринта. По данным клинического осмотра 24.05.2024г. была отмечена умеренная гиперемия, пастозность слизистой оболочки полости носа и слизистое отделяемое в средних носовых ходах с двух сторон (сумма баллов по ВАШ в начале терапии была равна 12). Учитывая данные заключения КТ ОНП и клиническую картину, был установлен диагноз «Острый полисинусит». В день осмотра пациенту произвели лечебно-диагностическую пункцию ВЧП с двух сторон. При выполнении манипуляции из обеих ВЧП было получено слизисто-гнойное отделяемое, которое было отправлено для проведения микробиологического исследования. По результатам первичного

микробиологического исследования, полученным 27.05.2024г., были изолированы штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae.* Штамм *Pseudomonas aeruginosa* демонстрировал резистентность к азтреонаму, амикацину, имипенему, левофлоксацину, меропенему, пиперациллину, пиперациллин/тазобактаму, тикарциллин/клавуланату, цефтазидим/авибактаму. Штамм *Klebsiella pneumoniae* был резистентен к следующим тестированным АБП: азтреонам, амикацин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, левофлоксацин, меропенем, цефтазидим/авибактам. Также, штамм *Klebsiella pneumoniae* был промежуточно чувствителен к имипенему.

С момента поступления и во время фаготерапии пациент получал имипенем и амикацин. Данная схема антибиотикотерапии по результатам первичного микробиологического исследования не обладала активностью по отношению к изолированному штамму *Pseudomonas aeruginosa*; по отношению к выделенному штамму *Klebsiella pneumoniae* ее эффективность была снижена за счет промежуточной чувствительности м/о к имипенему.

С 24.05.2024г. через иглу Куликовского в ВЧП с двух сторон в конце манипуляции вводили по 10 мл ПБПВ. С целью достижения системного эффекта фаготерапии вводили по 20 мл ПБПВ в назогастральный зонд. Аналогичным образом производили введение ПБПВ в ВЧП и в назогастральный зонд 1 раз в сутки до 29.05.2024г. включительно, когда отметили клиническую санацию обеих ВЧП, сумма баллов по ВАШ в конце терапии была равна 5. Полученная промывная жидкость 29.05.2024г. была направлена на микробиологическое исследование, по результатам которого рост м/о не был выявлен.

Заключение

На сегодняшний день НС- довольно распространенное инфекционное осложнение проводимого пациентам лечения в условиях стационара. В особенности часто НС, как и другие ИСМП, развивается у пациентов ОРИТ, что требует междисциплинарного подхода между врачами-оториноларингологами и врачами-реаниматологами в лечении данной патологии.

Ключевым звеном в терапии НС были и остаются антибактериальные химиопрепараты. Однако основные трудности в терапии данной нозологии обусловлены прежде всего высоким уровнем антибиотикорезистентности внутрибольничных штаммов бактериальных м/о, что зачастую нивелирует терапевтическую эффективность используемых классических антибактериальных химиопрепаратов, создавая при этом опасную эпидемиологическую обстановку внутри лечебных учреждений.

Исходя из вышеизложенного, приходится констатировать, что для терапии НС необходимо внедрение в клиническую практику альтернативных противомикробных средств.

В эпоху антибиотикорезистентности препараты бактериофагов расцениваются как реальное дополнение к схемам антимикробной терапии ИСМП различных локализаций с возможными перспективами замены классических АБП, когда значение последних утратит свой смысл при достижении бактериальными штаммами м/о критического уровня лекарственной устойчивости.

Исследование проводили на базе ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова» ДЗМ и ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты, у которых по данным КТ ОНП обнаружены экссудативные воспалительные изменения в ВЧП спустя как минимум 48 часов их пребывания в ОРИТ; проведение пациентам ИВЛ; пациенты, у которых в полости носа и в глотке установлены различные тампонады, зонды, оротрахеальные трубки. 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 ОРИТа другого стационара); наличие у пациентов риногенных внутричерепных или орбитальных осложнений; пациенты младше 18 лет.

За период 2022-2025гг. под нашим наблюдением в условиях ОРИТ находились 102 пациента с установленным диагнозом НВЧС, из которых были сформированы основная и контрольная группы. Основная группа состояла из 50 пациентов (35 мужчин и 15 женщин) со средним возрастом 60,1±16,3 (минимальный возраст- 27, максимальный- 87). Контрольная группа состояла из 52 пациентов (36 мужчин и 16 женщин), средний возраст которых составлял 64,6±15,2 (минимальный возраст- 36, максимальный- 96). При этом, в основной группе у 41 пациента поражение ВЧП сочеталось с воспалительными изменениями в других ОНП. В то же время, в контрольной группе число пациентов, у которых наблюдалось поражение других ОНП, составляло такое же количество, как и в основной группе- 41 пациент.

В основной группе исследования 10 пациентов (8 мужчин и 2 женщины) страдали пансинуситом, 31 пациент (22 мужчины и 9 женщин)-полисинуситом с вовлечением в воспалительный процесс ВЧП. У 9 пациентов (5 мужчин и 4 женщины) был диагностирован изолированный гаймороэтмоидит. При этом правостороннее гнойное поражение ВЧП наблюдалось у 11 пациентов (у 9 мужчин и у 2 женщин), левостороннее- у 19 пациентов (у 11 мужчин и у 9 женщин), двустороннее гнойное воспаление ВЧП было нами отмечено у 20 пациентов (у 15 мужчин и у 5 женщин).

В группе контроля у 12 пациентов был диагностирован пансинусит (8 мужчин и 4 женщин), у 29 пациентов был отмечен полисинусит с вовлечением в воспалительный процесс ВЧП (у 21 мужчины и 8 женщин). Изолированный гаймороэтмоидит диагностировали у 11 пациентов (у 7 мужчин и 4 женщин). Правостороннее гнойное поражение ВЧП наблюдали у 16 пациентов (у 13 мужчин и у 3 женщин), левостороннее- у 13 (у 10 мужчин и у 3 женщин).

Двустороннее гнойное воспаление ВЧП отметили у 23 пациентов (у 13 мужчин и у 10 женщин).

У пациентов основной группы наиболее частыми основными заболеваниями, ставшие поводом для госпитализации в ОРИТ, являлись: цереброваскулярные болезни головного мозга (17 пациентов). Коморбидные состояния были выявлены у 46 пациентов.

Пациенты контрольной группы исследования также чаще всего находились в ОРИТ по поводу цереброваскулярных болезней головного мозга (23 пациента). При этом 49 пациентов имели коморбидные состояния.

Диагноз НВЧС подтверждался нами на основании клинической симптоматики, данных анамнеза и заключений проведенных КТ ОНП. Во всех случаях у пациентов обеих групп исследования был диагностирован гнойный верхнечелюстной синусит, помимо наличия воспалительных изменений в других группах ОНП.

Нами было установлено, что медиана количества дней от момента госпитализации до регистрации НВЧС у пациентов основной группы исследования была равна 13,0 (q1-8,7; q3-20,0), а в контрольной-10,0 (q1-6,0; q3-19,5).

Пациенты обеих групп за время наблюдения получали от 1 до 4 антибактериальных химиопрепаратов одновременно в стандартных дозировках, назначенных врачами-реаниматологами. При этом в основной группе исследования по частоте назначения существенно преобладали меропенем, амикацин, ванкомицин, а в контрольной- имипенем, амикацин, ванкомицин.

Пациентам обеих групп исследования производили лечебно-диагностические пункции ВЧП от момента установления им диагноза НВЧС до достижения клинической санации ВЧП 1 раз в сутки. Максимальное количество дней пункционного лечения наблюдаемых пациентов составляло 7 суток. Критерием достижения клинической санации являлось отсутствие патологического отделяемого при пункции ВЧП.

Клиническую оценку динамики терапии проводили с помощью пятибалльной шкалы ВАШ, начиная с первого дня наблюдения до регистрации клинической санации ВЧП, либо на 7-й день терапии, когда клинической санации не удалось достичь.

При выполнении первой лечебно-диагностической пункции производили забор патологического отделяемого из ВЧП посредством его аспирации при помощи стерильного шприца через иглу Куликовского. Далее помещали патологическое отделяемое в питательную транспортную среду Эймса и отправляли в лабораторию для микробиологического исследования. На основании результатов первичных микробиологических исследований нами было установлено, что этиологически значимыми для НС патогенами в основной группе являлись м/о следующих видов: *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter nosocomialis, Staphylococcus aureus, Enterobacter aerogenes, Enterococcus faecium*. В контрольной группе причинными патогенами явились *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Ochrobactrum anthropi, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus*.

Суммируя полученные результаты в группах исследования, наиболее частыми возбудителями НС являляются: *Klebsiella pneumoniae* (64,7%), *Acinetobacter baumannii* (36,3%), *Proteus mirabilis* (16,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (15,7%), *Escherichia coli* (6,9%), *Staphylococcus aureus* (4,9%).

Обнаружено, что лидирующую позицию в манифестации НС в обеих группах исследования занимали различные штаммы *Klebsiella pneumoniae.*

В большинстве случаев изолированные от пациентов обеих групп штаммы бактериальных м/о характеризовались поливалентной антибиотикорезистентностью (отсутствием чувствительности к двум и более классам антибактериальных химиопрепаратов). В основной группе

исследования в 94,4% случаев изолированные штаммы микроорганизмов демонстрировали поливалентную антибиотикорезистентность, а в контрольной группе- в 91,7% случаев. Сопоставляя результаты первичных микробиологических исследований в обеих группах, установлено, что в 93% случаев изолированные штаммы проявляли поливалентную устойчивость к АБП.

В обеих группах исследования, на основании результатов первичных микробиологических исследований патологического отделяемого ВЧП, нами были выделены подгруппы пациентов, у которых были изолированы устойчивые и чувствительные к проводимой антибиотикотерапии штаммы патогенов. Из патологического отделяемого ВЧП от 35 пациентов основной группы были выделены устойчивые к проводимой эмпирической антибиотикотерапии штаммы микроорганизмов (подгруппа А-1). В подгруппу А-1 были отобраны 25 мужчин и 10 женщин. Средний возраст пациентов обоих полов подгруппы А-1 был равен 63,3±16,4. В контрольной группе исследования резистентные к назначенной антибиотикотерапии штаммы были изолированы из патологического отделяемого ВЧП от 37 пациентов (подгруппа Б-1). В подгруппу Б-1 входили 26 мужчин и 11 женщин. Средний возраст пациентов обоих полов подгруппы Б-1 составлял 65,5±16,0. В основной и контрольной группах было по 15 пациентов, у которых были изолированы м/о, характеризовавшиеся чувствительностью к проводимой антибиотикотерапии (подгруппы А-2 и Б-2). (из 15 пациентов основной группы сформирована подгруппа А-2, из 15 пациентов контрольной группы- подгруппа Б-2). В подгруппу А-2 входили 10 мужчин и 5 женщин. Средний возраст пациентов подгруппы А-2 составлял 52,6±13,7. В подгруппу Б-2 входили 10 мужчин и 5 женщин. Средний возраст обоих полов пациентов подгруппы Б-2 был равен 62,1±13,3.

На основании проведенного нами анализа антибиотикочувствительности изолированных штаммов м/о мы установили, что универсальные антибактериальные химиопрепараты для терапии НС выделить не

представляется возможным, так как изолированные штаммы м/о характеризовались разными уровнями чувствительности к тестированным АБП.

В основной группе выделенные штаммы *Klebsiella pneumoniae* были чувствительны к цефтриаксону в 7,7% случаев (при количестве тестированных штаммов-13); к цефтазидиму- в 9,5% (при количестве тестированных штаммов-21); к цефтазидим/авибактам- в 40% (при количестве тестированных штаммов-10); к имипенему-в 3,2% (при количестве тестированных штаммов-31); к азтреонаму- в 3,8% (при количестве тестированных штаммов-26); к амикацину- в 27,3% (при количестве тестированных штаммов-33); к гентамицину- в 25% (при количестве тестированных штаммов-16); к полимиксину В-в 71,4% (при количестве тестированных штаммов-7); к колистину- в 100% (при количестве тестированных штаммов-10); к тигециклину- в 33% (при количестве тестированных штаммов-9); к левофлоксацину- в 10,7% (при количестве тестированных штаммов-28).

Необходимо отметить, что выделенные штаммы *Klebsiella pneumoniae* проявляли промежуточную чувствительность в 3,2% случаев к имипенему (при количестве тестированных штаммов-31); к меропенему- в 3,6% (при количестве тестированных штаммов-28); к тигециклину- в 33% (при количестве тестированных штаммов-9); к триметоприм/сульфаметаксозолу-в 13,3% (при количестве тестированных штаммов-15).

Штаммы *Proteus mirabilis* проявляли чувствительность к ампициллину в 33,3% случаев (при количестве тестированных штаммов-3); к амоксициллин/клавуланату- в 14,3% (при количестве тестированных штаммов-7); к цефепиму- в 33,3% (при количестве тестированных штаммов-3); к цефтриаксону- 100% (при количестве тестированных штаммов-2); к цефтазидиму- в 40% (при количестве тестированных штаммов-5); к имипенему- в 33,3% (при количестве тестированных штаммов-6); к меропенему- в 80% (при количестве тестированных штаммов-5); к азтреонаму- в 60% (при количестве тестированных штаммов-5); к гентамицину- в 25% (при количестве тестированных штаммов-4); к левофлоксацину- в 16,7 % (при количестве

тестированных штаммов-6); чувствительность как к ципрофлоксацину, так и к цефотаксиму производилась только у одного штамма *Proteus mirabilis,* по результатам исследования данный штамм был чувствителен к данным АБП. Стоит добавить, что штаммы *Proteus mirabilis* демонстрировали промежуточную чувствительность к имипенему в 33,3% случаев (при количестве тестированных штаммов-6); к азтреонаму-в 40% (при количестве тестированных штаммов-5). Также, один штамм *Proteus mirabilis* проявлял промежуточную чувствительность к цефуроксиму.

Штаммы *Escherichia coli* были чувствительны к азтреонаму в 50 % случаев (при количестве тестированных штаммов-2); к амикацину- в 33,3% (при количестве тестированных штаммов-3); к тигециклину- в 100% (при количестве тестированных штаммов-2).

Штаммы *Acinetobacter baumannii* характеризовались чувствительность к гентамицину в 12,5% случаев (при количестве тестированных штаммов-3); к тобрамицину- в 11,1% (при количестве тестированных штаммов-9); к полимиксину В- в 66,7% (при количестве тестированных штаммов-6); к колистину- в 83,3% (при количестве тестированных штаммов-6); к триметоприм/сульфаметаксозолу- в 7,7% (при количестве тестированных штаммов-13). При этом штаммы *Acinetobacter baumannii* были промежуточно чувствительны к меропенему в 7,7% случаев (при количестве тестированных штаммов-13).

Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* демонстрировали чувствительность к цефтазидим/ авибактаму в 100% случаев (при количестве тестированных штаммов-4); к имипенему- в 20% (при количестве тестированных штаммов-5); к меропенему- в 28,6% (при количестве тестированных штаммов-7); к амикацину- в 42,9% (при количестве тестированных штаммов-7); к тобрамицину- в 50% (при количестве тестированных штаммов-2). При этом, только у одного штамма *Pseudomonas aeruginosa* производилось исследование чувствительности к тикарциллин/клавуланату, при котором была подтверждена чувствительность штамма к данному АБП.

Необходимо добавить, что штаммы *Pseudomonas aeruginosa* проявляли промежуточную чувствительность к пиперациллин/тазобактаму в 33,3% случаев (при количестве тестированных штаммов-6); к цефепиму- в 66,7% (при количестве тестированных штаммов-3); к цефтазидиму- в 20% (при количестве тестированных штаммов-5); к имипенему- в 20% (при количестве тестированных штаммов-5); к ципрофлоксацину- в 75% (при количестве тестированных штаммов-4); к левофлоксацину- в 40% (при количестве тестированных штаммов-5). Один выделенный штамм *Pseudomonas aeruginosa* был промежуточно чувствителен к дорипенему.

Штаммы *Staphylococcus aureus* проявляли чувствительность к оксациллину в 50% случаев (при количестве тестированных штаммов-2); к цефокситину (при количестве тестированных штаммов-2); к гентамицину- в 100% (при количестве тестированных штаммов-2); к ванкомицину- в 100% (при количестве тестированных штаммов-2); к тетрациклину- в 66,7% (при количестве тестированных штаммов-3); к эритромицину- в 50% (при количестве тестированных штаммов-4); к ципрофлоксацину- в 25% (при количестве тестированных штаммов-4); к клинджамицину- в 50% (при количестве тестированных штаммов-4); к фузидиевой кислоте- в 100% (при количестве тестированных штаммов-2); к триметоприм/сульфаметаксозолу- в 100% (при количестве тестированных штаммов-3). Необходимо добавить, что к рифампину, норфлоксацину и линезолиду производилась чувствительность у одного штамма *Staphylococcus aureus,* к которым была отмечена его чувствительность. При этом штаммы *Staphylococcus aureus* характеризовались промежуточной чувствительностью к ципрофлоксацину в 75% случаев (при количестве тестированных штаммов-4); к клиндамицину- в 25% (при количестве тестированных штаммов-4).

Виды *Enterobacter aerogenes* и *Enterococcus faecium* были выделены в количестве 1 штамма. При этом штамм Enterobacter aerogenes проявлял чувствительность к цефепиму, цефотаксиму, цефтриаксону, имипенему, меропенему, амикацину, гентамицину, левофлоксацину, триметоприм/

сульфаметаксозолу. Штамм *Enterococcus faecium* был чувствителен к цефепим/ сульбактаму, ванкомицину, тигециклину, линезолиду.

В контрольной группе изолированные штаммы *Klebsiella pneumoniae* характеризовались чувствительностью к ампициллин/сульбактаму в 11,1% случаях (при количестве тестированных штаммов-9); к амоксициллин/клавуланату-в 12,9% (при количестве тестированных штаммов-31); к цефепиму-в 9,1% (при количестве тестированных штаммов-11); к цефтриаксону-в 14,3% (при количестве тестированных штаммов-7); к цефтазидиму-16% (при количестве тестированных штаммов-25); к имипенему-13,3% (при количестве тестированных штаммов-30); к меропенему- в 11,1% (при количестве тестированных штаммов 27); к азтреонаму- в 12,2% (при количестве тестированных штаммов-22); к амикацину-в 34,3% (при количестве тестированных штаммов-34,3%); к гентамицину- в 25% (при количестве тестированных штаммов-20); к полимиксину В-в 80% (при количестве тестированных штаммов-5); к колистину- в 85,7% (при количестве тестированных штаммов-7); к тигециклину-в 90% (при количестве тестированных штаммов-20); к левофлоксацину- в 16,1% (при количестве тестированных штаммов-31); к моксифлоксацину-в 50% (при количестве тестированных штаммов-2). При этом штаммы *Klebsiella pneumoniae* проявляли промежуточную чувствительность к тигециклину в 10% случаев (при количестве тестированных штаммов-20).

Штаммы *Proteus mirabilis* были чувствительны к амоксициллин/клавуланату в 18,2% (при количестве тестированных штаммов-11); к цефепиму-в 33,3% (при количестве тестированных штаммов-6); к цефтриаксону-в 33,3% (при количестве тестированных штаммов-3); к цефтазидиму-37,5% (при количестве тестированных штаммов-8); к имипенему-90% (при количестве тестированных штаммов-10); к меропенему- в 75% (при количестве тестированных штаммов 8); к азтреонаму- в 71,4% (при количестве тестированных штаммов-7); к амикацину-в 18,2% (при количестве

тестированных штаммов-11); левофлоксацину-в 18,2% (при количестве тестированных штаммов-11).

Штаммы *Escherichia coli* проявляли чувствительность к цефотаксиму-в 50% случаев (при количестве тестированных штаммов-2); к цефтазидиму-33,3% (при количестве тестированных штаммов-3); к имипенему-25% (при количестве тестированных штаммов-4); к меропенему- в 33,3% (при количестве тестированных штаммов 3); к азтреонаму- в 66,7% (при количестве тестированных штаммов-3); к амикацину-в 50% (при количестве тестированных штаммов-4).

Штаммы *Acinetobacter baumannii* были чувствительны к ампициллин/сульбактаму в 12,5% случаях (при количестве тестированных штаммов-16); к имипенему-4,3% (при количестве тестированных штаммов-23); к амикацину-в 4,3% (при количестве тестированных штаммов-23); к гентамицину- в 11,1% (при количестве тестированных штаммов-9); к полимиксину В-в 100% (при количестве тестированных штаммов-5); к колистину- в 83,3% (при количестве тестированных штаммов-6).

Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* демонстрировали чувствительность к пиперациллин/сульбактаму в 22,2% случаев (при количестве тестированных штаммов-9); к цефтазидиму-в 16,7% (при количестве тестированных штаммов-6); к имипенему-в 33,3% (при количестве тестированных штаммов-6); к меропенему-в 22,2% (при количестве тестированных штаммов-9); к азтреонаму-в 40% (при количестве тестированных штаммов-5); к амикацину- в 22,2% (при количестве тестированных штаммов-9); к ципрофлоксацину- в 75% (при количестве тестированных штаммов-4); к левофлоксацину- в 14,3% (при количестве тестированных штаммов-7). Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* были промежуточно чувствительны к пиперациллин/тазобактаму в 22,2% случаев (при количестве тестированных штаммов-9); к цефепиму- в 75% (при количестве тестированных штаммов-4); к цефтазидиму- в 16,7% (при количестве тестированных штаммов-6); к меропенему- в 11,1% (при количестве тестированных штаммов-9).

Необходимо отметить, что штаммы *Ochrobactrum anthropi, Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* были изолированы в единственном числе.

Штамм *Ochrobactrum anthropi* был чувствителен только к ампициллин/сульбактаму и имипенему. Штамм *Staphylococcus aureus* проявлял чувствительность к цефокситину, гентамицину, эритромицину, тетрациклину и клиндамицину, а также был провежуточно чувствителен к ципрофлоксацину. Штамм *Staphylococcus haemolyticus* был чувствителен к рифампину, амикацину, доксициклину, линезолиду, хлорамфениколу. Штамм *Enterococcus faecium* проявлял чувствительность к цефепим/сульбактаму, ванкомицину, тигециклину. Штамм *Enterococcus faecalis* был чувствителен к ампициллину, имипенему, гентамицину, ванкомицину, тигециклину, норфлоксацину, линезолиду, нитрофурантоину.

В основной группе исследования, в подгруппе А-1 и подгруппе А-2 все параметры ВАШ и результат суммы баллов ВАШ в конце терапии были меньше показателей параметров ВАШ и результата суммы баллов ВАШ в начале терапии. При их сравнении с использованием критерия Вилкоксона наблюдались статистически значимые различия ($p < 0,05$).

В контрольной группе, подгруппах Б-1 и Б-2 показатели гиперемии слизистой оболочки полости носа в начале и в конце терапии не имели статистически значимые различия при их сравнении с использованием критерия Вилкоксона ($p > 0,05$). В контрольной группе и подгруппах Б-1 и Б-2 показатель отека слизистой оболочки полости носа в конце терапии был выше, чем показатель аналогичного параметра в начале терапии; при их сравнении с использованием критерия Вилкоксона было подтверждено статистически значимое отличие ($p < 0,05$). Остальные параметры ВАШ и результат суммы баллов в начале терапии были статистически значимо меньше, чем аналогичные параметры в конце терапии при их сравнении с использованием критерия Вилкоксона ($p < 0,05$).

При сравнении с использованием критерия Манна-Уитни показателей гиперемии слизистой оболочки полости носа и показателей выраженности отделяемого полости носа в основной и контрольной группах по окончанию терапии не было выявлено статистически значимых различий (p <0,05). Сравнение показателей отека слизистой оболочки полости носа, отделяемого ВЧП и результаты суммы баллов ВАШ с использованием критерия Манна-Уитни в группах исследования в конце терапии выявило статистически значимые различия (p <0,05), при которых наблюдались достоверно меньшие показатели в основной группе.

При сравнении обеих групп исследования по результатам клинической санации ВЧП мы отметили, что в основной группе исследования удалось достичь клинической санации ВЧП у 44 пациентов, а в группе контроля клиническая санация ВЧП наблюдалась у 30 пациентов. Данные результаты имели статистически значимое различие при их сравнении с применением критерия Фишера (p <0,001). Из этого следует, что при использовании ПБПВ приблизительно в 1,5 раза чаще отмечается клиническая санация ВЧП.

При сравнении пациентов групп исследования, у которых была отмечена клиническая санация ВЧП в течение 7-ми наблюдения, по количеству дней терапии от начала наблюдения до регистрации клинической санации ВЧП статистически значимых различий при использовании критерия Манна-Уитни не было выявлено (p=0,083).

Сравнение результатов достижения микробиологической санации ВЧП при использовании критерия Фишера показало статистически значимое различие между основной и контрольными группами (p <0,001). В основной группе у 27 пациентов по результатам контрольного микробиологического исследования рост м/о не был выявлен, а группе контроля-у 9 пациентов. В итоге использование ПБПВ в 3 раза чаще позволяло добиться микробиологической санации ВЧП.

При сравнении в подгруппах А-1 и Б-1 показателей параметров ВАШ и результатов суммы баллов ВАШ в конце терапии с использованием критерия

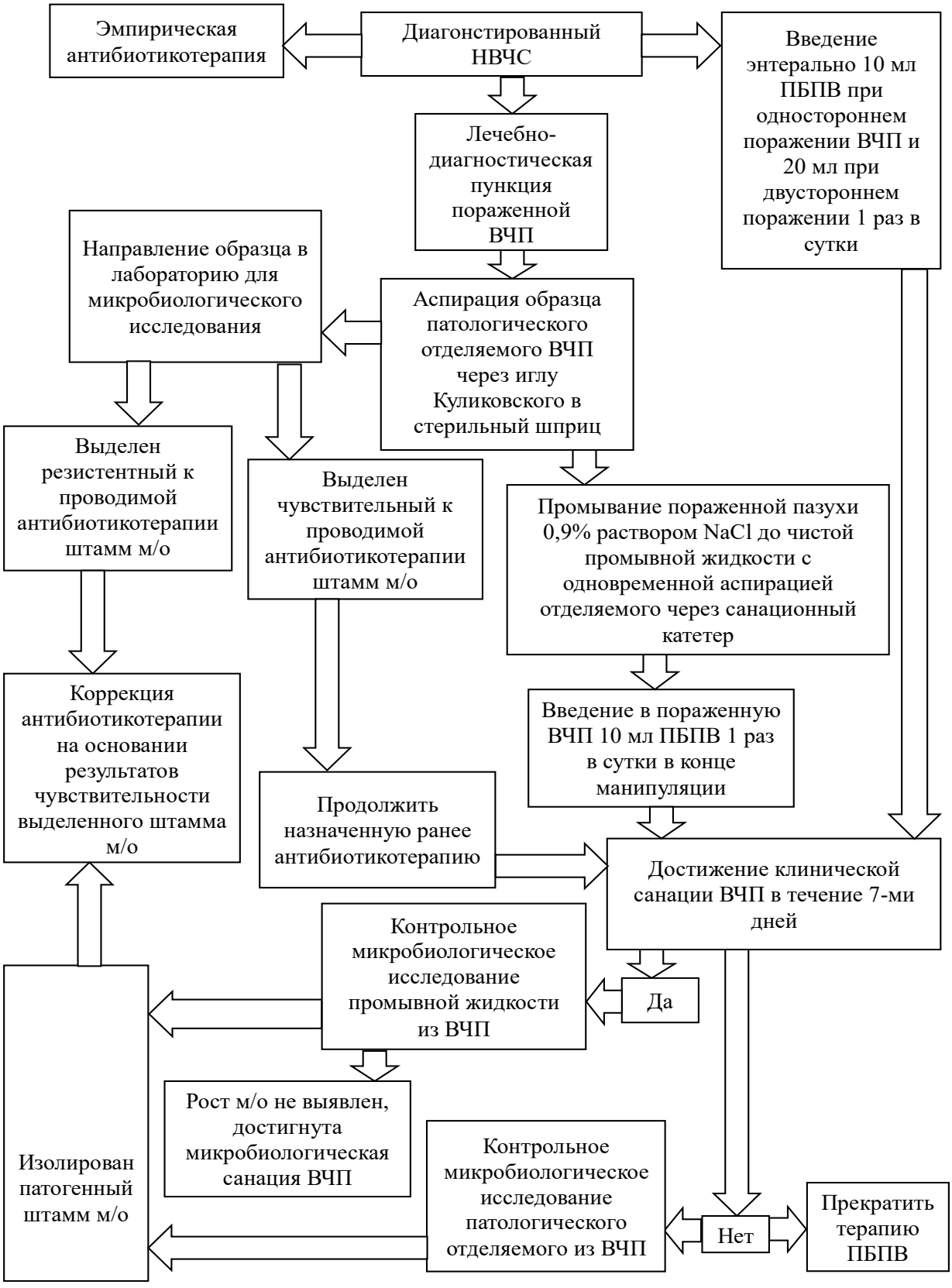
Манна-Уитни показатели выраженности отека слизистой оболочки не отличались (p=0,086). Результат суммы баллов ВАШ и все остальные параметры ВАШ в подгруппе А-1 при использовании для их сравнения критерия Манна-Уитни имели достоверно меньшие значения, чем в подгруппе Б-1 (p <0,05).

При сравнении подгрупп А-1 и Б-1 мы установили, что у пациентов из подгруппы А-1 клиническая санация ВЧП была достигнута чаще, чем у пациентов подгруппы Б-1 (82,9% в сравнении с 48,6%). Оценка клинической санации ВЧП при использовании критерия Фишера показала статистически значимое различие между данными подгруппами (p=0,001). При использовании критерия Манна-Уитни для сравнения количества дней терапии НВЧС у пациентов подгрупп А-1 и Б-1 статистически значимых различий не было выявлено (p=0,083). При оценке результатов достижения микробиологической санации ВЧП у пациентов подгрупп А-1 и Б-1 нами было отмечено, что у 14 пациентов подгруппы А-1 не было роста м/о по результатам контрольных микробиологических исследований. При этом, у аналогичных пациентов из подгруппы Б-1 микробиологическую санацию наблюдали только у 1 пациента. Оценка результатов имела статистически значимое различие между группами исследования при использовании критерия Фишера (p <0,001), что говорит о положительном эффекте фаготерапии.

Сравнение результатов суммы баллов ВАШ в конце терапии и показателей параметров ВАШ в конце терапии в подгруппах А-2 и Б-2 при использовании критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия только в выраженности отека слизистой оболочки полости носа (p <0,05), при этом данный показатель данного параметра имел меньшие значения в подгруппе А-2 по сравнению с подгруппой Б-2. Результаты суммы баллов ВАШ в конце терапии и другие показатели параметров ВАШ в конце терапии в подгруппах А-2 и Б-2 были сопоставимы при их сравнении с использованием критерия Манна-Уитни (p >0,05).

Сравнение результатов клинической санации ВЧП у пациентов подгрупп А-2 и Б-2 не показало статистически значимое различие при использовании критерия Фишера (p=0,23), частоты клинической санации были сопоставимы (100% по отношению к 80%). По количеству дней терапии НВЧС до регистрации клинической санации ВЧП между данными подгруппами при использовании критерия Манна-Уитни также не было выявлено статистически значимых отличий (p >0,05). При сравнении данных подгрупп с использованием критерия Манна-Уитни по результатам суммы баллов ВАШ в конце терапии статистически значимых различий не обнаружено (p >0,05). Однако оценка результатов достижения микробиологической санации ВЧП с использованием критерия Фишера показала статистически значимое различие между подгруппами А-2 и Б-2 (p=0,046). В подгруппе А-2 чаще наблюдалась микробиологическая санация, чем в подгруппе Б-2.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ НОЗОКОМИАЛЬНЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНУСИТОМ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПИОБАКТЕРИОФАГА ПОЛИВАЛЕНТНОГО



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.

Список литературы

1. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник: в 2 т./ под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко.–2-е изд.–Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2021. – Т.1.– 448 с.

2. Miroliaei, A. Use of Azelastine and Sodium Chloride Spray for Prevention of Sinusitis in ICU Admitted Patients: A Randomized Clinical Trial/ Miroliaei A. [et al.]// Int J Prev Med. – 2021. – Vol.12. – P.97.

3. Янов, Ю. К. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита/ Янов Ю. К. [и др.]// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2003. – Т.5. – № 2. – С.167-174. Режим доступа: https://cmac-journal.ru/publication/2003/2/cmac-2003-t05-n2-p167/cmac-2003-t05-n2-p167.pdf

4. Global shortage of innovative antibiotics fuels emergence and spread of drug-resistance. Report by the World Health Organization. Available on: https://www.who.int/news/item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance. Accessed 20 Oct 2021.

5. Jault, P. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial/ Jault P. [et al.]// *Lancet Infect Dis*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 35-45.

6. Wright, C.H. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa; a preliminary report of efficacy/ Wright C.H. [et al.] // Clinical Otolaryngology. – 2009. – Vol. 34. – № 4. – P. 349–357.

7. Nick, J.A. Host and pathogen response to bacteriophage engineered against Mycobacterium abscessus lung infection/ Nick J.A. [et al] //*Cell*. – 2022. – Vol. 185. – № 11. – P. 1860–1874.

8. Крюков, А.И. Результаты проведенного наблюдательного (неинтервенционного) исследования «Анализ терапевтической эффективности препарата пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг) при лечении острого гнойного синусита». Крюков А. И. [и др.]// Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. – № 5. – С. 55-60.

9. Лазарева Л. А., Скибицкий В.В., Дорофеева Ю. И., Ашуба И.Л. Опыт применения средств с бактериофагами на гелевой основе в комплексной терапии нозокомиальных риносинуситов// РО. – 2017. – Т. 90 – № 5. – С. 119–127.

10. Айзенштадт А.А. Использование бактериофагов в комплексной терапии острых бактериальных синуситов у детей с выявленной антибиотикорезистентностью// РМЖ. – 2015. – №18. – С. 1106–1108.

11. Стратиева О. В. Использование поливалентного комбинированного пиобактериофага при острых и рецидивирующих параназальных синуситах у детей //Сборник трудов XV съезда оториноларингологов России, 25–29 сентября 1995 г., Санкт-Петербург. СПб.;1995. – Т. 2. – 609 с.

12. Начаров, П. В. Бактериофаги в терапии бактериальных риносинуситов/ Начаров П.В., Кривопалов А. А., Хамгушкеева Н. Н.// Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 69–74.

13. Общая оториноларингология-хирургия головы и шеи: в 2-х т./ Энтони П. Склафани, Робин А. Дилески, Майкл Дж. Питман и др.; пер. с англ. под общей ред. Ю. К. Янова. –М.: Издательство Панфилова, 2017. – 592 с.

14. Лопатин А. С. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа–2-е изд.–Москва: Литтерра, 2020. – 528 с.

15. Шадыев, Т.Х. Острый синусит / Шадыев Т.Х., Изотова Г. Н., Седенкин А.А.// Российская оториноларинголарингология. – 2005. – № 4. – С. 15–17.

16. Распространенность и структура заболеваний носа и околоносовых пазух среди взрослого населения мегаполиса/ Крюков А. И. [и др.]// Российская ринология. – 2017. – Т. 25. – № 1. – С.3-6.

17. Пальчун, В.Т. Оториноларингология/ В.Т.Пальчун, М.М.Магомедов, Л.А.Лучихин.–М:Медицина, 2007.

18. Рязанцев, С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов// Медицинский Совет – 2014. – № 15. – С. 13–17.

19. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis// Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. – 2004. – Vol. 193. – P. 3-5.

20. Носуля Е.В. Перспективы применения бактериофагов в оториноларингологии// Вестник оториноларингологии. – 2015 – Т. 80. – № 1. – С.80-83.

21. Джафек, Б.У. Секреты оториноларингологии Изд. 2-е, исправл. и дополн.–Пер. с англ./ Джафек Б.У., Марроу Б.У.; М.: Издательский дом БИНОМ, 2019. – 624 с.

22. Пальчун, В.Т. Оториноларингология: учебник/ В.Т. Пальчун, А. И. Крюков, М. М. Магомедов.4-е изд., перераб. и доп.–Москва: ГЭОТАР–Медиа,2020.-592 с.: ил.

23. Острый синусит. Национальные клинические рекомендации. 2024. Утверждено министерством здравоохранения РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/313_3

24. Fokkens, W. EPOS2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. / Fokkens W. [et al.]// Rhinology. – 2020. – Vol. 58. – P. 1–464.

25. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. Абдулкеримов Х.Т. [и др.]; под ред. С. В. Рязанцева. – СПб.: Полифорум Групп, 2014. – 40 с.

26. Оториноларингология: теория и практика/ под ред. Мелиссы А. Скоулз, Виджая Р. Рамакришнана; пер. с англ. под ред. С.А.Карпищенко.–М.: ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 704 с.

27. Пальчун, В.Т. Краткий курс оториноларингологии: руководство для врачей/ В. Т. Пальчун, М. М. Магомедов, А. В. Гуров.–М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 288 с.

28. Венгеровский, А.И. Фармакология: учебник/ А. И. Венгеровский-Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 848 с.

29. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник/ под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева, Е. В. Ших.– 4-е изд., перераб. и доп.–Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 880 с.

30. Hutchings, M.I. Antibiotics: past, present and future/ Hutchings M.I., Truman A.W., Wilkinson B.// Curr Opin Microbiol. – 2019. – Vol. 51. – P. 72-80.

31. Streicher L.M. Exploring the future of infectious disease treatment in a post-antibiotic era: A comparative review of alternative therapeutics// J Glob Antimicrob Resist. – 2021. – Vol. 24. – P. 285-295.

32. Zhang, F. The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies/ Zhang F., Cheng W.// Antibiotics. – 2022. – Vol. 11. – № 9. – P. 1215.

33. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов/ Под ред. А. А. Воробьева. – 2-е изд., испр. и доп.- М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 704 с.

34. Antibiotic resistance is ancient/ D'Costa V.M. [et al.]// Nature. – 2011. – Vol. 477. – № 7365. – P. 457-461.

35. Gut Microbiome and Putative Resistome of Inca and Italian Nobility Mummies/ Santiago-Rodriguez T.M. [et al.]// Genes (Basel). – 2017 – Vol. 8. – № 11. – P. 310.

36. Lewis, K. The Science of Antibiotic Discovery// Cell. – 2020. – Vol. 181. – P. 29–45.

37. Fernandes, P. Antibiotics in late clinical development/ Fernandes P, Martens E.// Biochem Pharmacol. – 2017. – Vol. 133. – P. 152–163.

38. Sannathimmappa, M.B. Antibiotics at the crossroads - Do we have any therapeutic alternatives to control the emergence and spread of antimicrobial resistance? / Sannathimmappa M.B., Nambiar V., Aravindakshan R.//. *J Educ Health Promot*. – 2021. – Vol. 10. – P. 438.

39. Левисон У. Мединская микробиология и иммунология/ У. Левисон; пер. с англ. под ред. д-ра мед. Наук, проф. В. Б. Белобородова. – 3-е изд.–М.: Лаборатория знаний, 2021. – 1181 с.

40. Lobanovska M. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? / Lobanovska M., Pilla G.// Yale J Biol Med. – 2017. – Vol. 90. – № 1. – P. 135–145.

41. Crofton J. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis/ Crofton J., Mitchison D.A.// Br Med J.1948. – Vol. 2. – P. 1009–1015.

42. Abraham E.P. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin/ Abraham E.P., Chain E.// Nature. – 1940. – Vol. 146. – P. 837–837.

43. Theuretzbacher, U. The global preclinical antibacterial pipeline. / Theuretzbacher U. [et al.]// *Nat Rev Microbiol*. – 2020. – Vol. 18. – № 5. – P. 275–285.

44. Устойчивость к антибиотикам: учет культурных контекстов здоровья при решении глобальной проблемы здравоохранения. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019. Режим доступа: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330028/9789289054386-rus.pdf

45. Antibiotic Resistance in Bacteria-A Review/ Urban-Chmiel R. [et al.]// Antibiotics (Basel). – 2022. – Vol. 11. – № 8. – P. 1079.

46. Ito T. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire mec DNA of pre-methicillin-resistant Staphylococcus aureus N315/ Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K.// Antimicrob Agents Chemother. – 1999. – Vol. 43. – № 6. – P. 1449–1458.

47. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla (NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India. / Yong D. [et al.]// Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53. – P. 5046–5054.

48. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/EMP/IAU/2017.12). Available on: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12

49. Габриэлян, Н.И. Проблема глобального развития антибиотикоустойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций/ Габриэлян Н.И. [и др.]// Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 11. – С. 110–116.

50. Дмитриева, Н.В. Внутрибольничные инфекционные осложнения у онкоурологических больных/ Дмитриева Н. В. [и др.]// Онкоурология. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 126–33.

51. Mancuso G. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens/ Mancuso G. [et al.]// Pathogens. – 2021. – Vol. 10. – № 10. – P. 1310.

52. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis// Lancet. – 2022. – Vol. 399. – № 10325. – P. 629-655.

53. Huemer, M. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives/ Huemer M. [et al.]// EMBO. – 2020. – Vol. 21. – № 12. – P. 24.

54. Yang, B. Targeted Therapeutic Strategies in the Battle Against Pathogenic Bacteria/ Yang B. [et al.]// Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – P.15

55. Roope, L.S.J. The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute/ Roope L.S.J. [et al.]// Science. – 2019. – Vol. 364. – P.42

56. Zhang, Q.Q. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance/ Zhang Q.Q. [et al.]// Env. Sci. Technol. – 2015. – Vol. 49. – P. 6772–6782.

57. Aslam, B. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis/ Aslam B. [et al.]// *Infect Drug Resist*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1645–1658.

58. Стома, И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей/ И.О. Стома. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 320 с.

59. Munita, J.M. Mechanisms of antibiotic resistance/ Munita J.M., Arias C.A.// Microbiol Spectr. – 2016. – Vol. 4. – № 2. – P. 1–36.

60. Фармакология: учебник/ под ред. Р.Н. Аляутдина. – 6-е изд. перераб. и доп.–Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 1104 с.

61. Singh, S. Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents/ Singh S. [et al.]// *Open Microbiol J*. – 2017. – Vol. 11. – P. 53-62.

62. Verbeke, F. Peptides as quorum sensing molecules: Measurement techniques and obtained levels in vitro and in vivo/ Verbeke F. [et al.]// Front Neurosci. – 2017. – Vol. 11. – P. 183.

63. Munir, S., Quorum sensing interfering strategies and their implications in the management of biofilm-associated bacterial infections/ Munir S. [et al.]// Braz Arch Boil Technol. – 2020. – Vol. 63. – P. 13.

64. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II /Колл. авторов// Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н. Н., Ивановой С. М. – М.: Издательство БИНОМ, 2012. – 1152 с.

65. Блейзер, Мартин. Плохие бактерии, хорошие бактерии: как повысить иммунитет и победить хронические болезни, восстановив микрофлору/ Мартин Блейзер; [пер. с англ. А. В. Захарова]. – Москва: Издательство «Э», 2016. – 240 с.

66. Лекции по микробиологии, иммунологии и вирусологии: учеб. Пособие / Ю. А. Дешева [и др.]; под общ. ред. чл.-корр. РАН А. Н. Суворова. – СПб.: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС, 2021. – 391 с.

67. Шабанов, П. Д., Воробьева, В. В. Клиническая фармакология: Академический курс для студентов и врачей. СПб.: Арт-Экспресс, 2020.–696 с.

68. Клиническая фармакология: учебник / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев [и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – 6-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2021. – 1024 с.

69. Таточенко, В.К. Реакция Яриша–Герксгеймера у ребенка с внебольничной пневмонией: клинический случай/ Таточенко В. К., Бакрадзе М. Д., Агаронян А. Г. // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 255–259.

70. Руководство по клинической микробиологии / Э.Г.-А. Донецкая, Н.И. Зрячкин, В.В. Кутырев [и др.]; под ред. Э.Г.-А. Донецкой, Н. И. Зрячкина, В. В. Кутырева. – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2017. – 608 с.

71. Гуров, А.В. Клинико-микробиологическая оценка очагов гнойно-септической инфекции в оториноларингологии: специальности: 14.01.03 «оториноларингология», 03.02.03 «Микробиология»: диссертация на соискание ученой степени доктора наук/ Гуров Александр Владимирович; 2011, Москва.

72. Olise, C.C. Fomites: Possible vehicle of nosocomial infections/ Olise C.C. [et al.]// J pub health catalog. – 2018. – Vol. 1. – № 1. – P. 16–16.

73. Эсауленко, Н.Б. Нозокомиальные инфекции и микробиологический мониторинг в многопрофильных лечебных учреждениях/ Эсауленко, Н.Б. [и др.]// Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2. – № 35. – P. 14–19.

74. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. – 2-е изд., перераб. и доп.–М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – Т. 2. – 472 с.

75. Shepard, J. Could the prevention of health care-associated infections increase hospital cost? The financial impact of health care-associated infections from a hospital management perspective/ Shepard J. [et al.]// Am J Infect Control. – 2020. – Vol. 48. – № 3. – P. 255–260.

76. Адамян, Л.В. Современное состояние проблемы распространенности внутрибольничной инфекции в акушерских стационарах/ Адамян Л.В. [и др.]// Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 11. – С. 109–112.

77. Профилактика инфекций и инфекционный контроль. Доклад Генерального директора ВОЗ. Документ EB150/12; 2022г. Режим доступа: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB150/B150_12-ru.pdf

78. Core competencies for infection prevention and control professionals. Geneva: World Health Organization; 2020. Available on: https://apps.who.int/iris/handle/10665/335821

79. Lemiech-Mirowska, E. Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system/ Lemiech-Mirowska, E. [et al.]//Ann Agric Environ Med. – 2021. – Vol.28. – № 3. – P. 361-366.

80. Минайкина, Ю.О., Шулакова Н.И., Тутельян А.В. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, реальность и перспективы/ Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, г. Москва, 1-3 апреля 2019 года/ под ред. академика РАН В.И.Покровского – М: «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2019. – 260 с.

81. Dasgupta, S. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India/ Dasgupta S. [et al.] // *Indian J Crit Care Med*. – 2015. – Vol. 19. – № 1. – P. 14-20.

82. Алешкин А. В. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи/ Алешкин А. В. [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018 – Т. 3. – № 2. – С. 66–74.

83. Шулакова Н. И., Тутельян А. В., Акимкин В. Г. Совершенствование информационного обеспечения эпидемиологического надзора за ИСМП. Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2021): сборник тезисов IX Конгресса с международным участием (25–26 ноября 2021 года)/ под ред. академика РАН В. Г. Акимкина. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021. — 140 стр.

84. Дмитриев, А.П. Гигиенические аспекты профилактики внутрибольничных инфекций / А. П. Дмитриев [и др.]// Пенза. – 2017. – 63 с.

85. Абдуллаев, И.С. Нозокомиальный синусит: диагностика, особенности клинического течения, лечение и профилактика.: специальность: 14.00.04 «Болезни уха, горла и носа»: диссертация на соискание ученой степени кандидата наук/ Абдуллаев Ибрагим Салманович; 2008, Москва.

86. Hyzy R.C. Complications of the endotracheal tube following initial placement: Prevention and management in adult intensive care unit patients. - UpToDate. Accessed 12 Jan 2020. Available on: https://www.uptodate.com/contents/complications-of-the-endotracheal-tube-following-initial- placement-prevention-and-management-in-adult-intensive-care-unit-patients.

87. Atanelov Z, Aina T, Rebstock SE. Nasopharyngeal Airway. In StatPearls, Treasure Island, FL. (Accessed August 2020). Available on: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470198/

88. Arens, J.F. Maxillary sinusitis, a complication of nasotracheal intubation/ Arens J.F., LeJeune F.E. Jr., Webre D.R.// *Anesthesiology*. – 1974. – Vol. 40. – № 4. – P. 415-416.

89. Metheny, N.A. Incidence of Sinusitis Associated With Endotracheal and Nasogastric Tubes: NIS Database/ Metheny N.A., Hinyard L.J., Mohammed K.A.// *Am J Crit Care*. – 2018. – Vol. 27. – №1. – P. 24-31.

90. Cheong, I. Usefulness of ultrasound in the diagnosis of nosocomial maxillary sinusitis in patients with severe Covid-19 pneumonia: a retrospective study/ Cheong I. [et al.]// *J Ultrasound*. – 2022. – Vol. 25. – № 4. – P. 923–927.

91. Дворянчиков, В.В. Ринологическая тактика в комплексном лечении больных с тяжелой сочетанной черепно-лицевой травмой, находящихся на ИВЛ/ Дворянчиков, В.В. [и др.]// Медицинский совет. – 2021. – № 18. – С. 202–211.

92. Персонализированная фаготерапия пациентов, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП)/ ред.совет: Шкода А.С. [и др.]// Москва, 2019. Режим доступа: https://niioz.ru/upload/iblock/259/259f65904e633b948cd2e6a1d04742f0.pdf

93. Оториноларингология: национальное руководство/ под ред. В.Т. Пальчуна. –2-е изд., перераб. и доп. –М.: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 1024 с.

94. Накатис, Я.А. Особенности лечения острых и хронических синуситов на фоне нарастания резистентности к антибактериальным препаратам/ Накатис Я.А., Рязанцев С. В., Рымша М. А.// Российская ринология. – 2017. – Т. 25. – № 4. – С. 48–51.

95. Крюков, А.И. Применение препарата Мирамистин в комплексной терапии бактериальных риносинуситов у детей/ Крюков, А.И. [и др.]// Лечебное дело. – 2019. – № 3. – С. 42–47.

96. Соколов, А.С. Роль санационной терапии носоглотки и ротовой полости в профилактике гнойных осложнений верхних дыхательных путей у пациентов, находящихся на длительной искусственной вентиляции/ Соколов, А.С. [и др.]// МНС. – 2017. – № 3. – С. 21–25.

97. Андрюков, Б.Г. Перспективные стратегии поиска новых средств борьбы с инфекционными заболеваниями/ Андрюков Б. Г., Запорожец Т. С., Беседнова Н. Н.// Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63. – № 1–2. – С. 44–55.

98. Pirnay J.P. Phage Therapy in the Year 2035. // Front Microbiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 8.

99. Летаров А.В. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии (обзор)// Биохимия. – 2020. – Т. 85. – № 9. – С. 1189–1212.

100. Летаров А.В. Современные концепции биологии бактериофагов. –М.: ТД ДеЛи, 2019. – 384 с.

101. Aswani, V.H. An Early History of Phage Therapy in the United States: Is it Time to Reconsider? / Aswani V.H., Shukla S.K.// Clin Med Res.– 2021. – Vol. 19. – № 2. – P. 82–89.

102. Горшенин А. В. Участие микробиологов З. В. Ермольевой и Л. М. Якобсон в научной дискуссии о судьбе производства советских холерных бактериофагов в 1967 году// Самарский научный вестник. – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 201–207.

103. Никифорова, Г.Н. Фаготерапия при лечении больных респираторной патологией: история, современные аспекты, перспективы/ Никифорова Г. Н. [и др.]// Медицинский совет. – 2021. – № 6. – С. 83–91.

104. Перепанова, Т.С. Бактериофаготерапия урологической инфекции/ Перепанова, Т.С. [и др.]// Урология. – 2020. – № 5. – С. 106–114.

105. Перепанова, Т.С. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее/ Перепанова Т. С. [и др.]// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 55–64.

106. Головин С. Бактериофаги: убийцы в роли спасителей// Наука и жизнь. – 2017. – № 6. – С. 26–33.

107. Lin, D.M. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance/ Lin D.M., Koskella B., Lin H.C.// *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol. 8. – № 3. – P. 162–173.

108. Саруханова, Л. Е. Общая микробиология, вирусология и прикладная иммунология: учебное пособие / Л. Е. Саруханова, Е. Г.Волина, Н. В. Яшина. – 3-е изд., испр. – Москва: РУДН, 2020. – 172 с.

109. Вирусология: учебник/ А. В. Пиневич, А. К. Сироткин, О. В. Гаврилова, А. А. Потехин; под ред А. В. Пиневича. 2-е изд., доп. –СПб.: Изд-во С.-Петерб. Ун-та, 2020. – 442 с.

110. Monteiro, R. Phage Therapy: Going Temperate? / Monteiro R. [et al.]// *Trends Microbiol*. – 2019. – Vol. 27. – № 4. – P. 368-378.

111. Kortright, K.E. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria/ Kortright K.E. [et al.]// *Cell Host Microbe*. – 2019. – Vol. 25. – № 2. – P. 219–232.

112. Власов, В.В. Бактериофаги как терапевтические препараты: что сдерживает их применение в медицине/ Власов В. В., Тикунова Н. В., Морозова В. В.// Биохимия,2020. – Т. 85. – №. 11. – С. 1587–1600.

113. Gordillo Altamirano, F.L. Phage Therapy in the Postantibiotic Era/ Gordillo Altamirano F.L., Barr J.J.// *Clin Microbiol Rev*, 2019. – Vol. 32. – № 2. – P. 25.

114. Strathdee, S.A. Phage therapy: from biological mechanisms to future directions/ Strathdee S.A. [et al.]// Cell. – 2023. – Vol. 186. – P. 17–31.

115. García-Cruz, J.C. Myriad applications of bacteriophages beyond phage therapy/ García-Cruz J.C. [et al.]// PeerJ. – 2023. – № 11. Available on: https://peerj.com/articles/15272/

116. Вакарина, А.А. Влияние бактериофагов на чувствительность условно патогенных бактерий к антибактериальным препаратам/ Вакарина А.А., Катаева

Л. В., Степанова Т. Ф.// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – Т. 96. – № 2. – С. 3–7.

117. Schooley, R.T. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant Acinetobacter baumannii Infection/ Schooley R.T. [et al.]// Antimicrob. Agents Chemother. – 2017. – Vol. 61. – P.14.

118. Gordillo Altamirano, F. Bacteriophage-resistant Acinetobacter baumannii are resensitized to antimicrobials/ Gordillo Altamirano F. [et al.]// Nat Microbiol. – 2021. – № 6. – P. 157–161.

119. Shah, M. A phage-encoded anti-activator inhibits quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa/ Shah M [et al.]// Molecular Cell. –2021. – Vol. 81. – № 3. – P. 571–583.

120. Артемьева, Е.С. Возможности применения бактериофагов в оториноларингологии/ Артемьева Е. С., Будковая М. А., Рязанцев С. В.// *Медицинский Совет*. – 2018. – № 20. – С. 24–28.

121. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Методические рекомендации / Асланов Б. И. [и др.] – М.: Нумиком, 2022. – 32с.

122. Основы общей микробиологии, вирусологии и иммунологии: учебник/ под ред. А. М. Земскова. – Ростов н/Д: Феникс, 2021. – 635, [1] с.

123. Górski, A. Bacteriophage translocation/ Górski A. [et al.]// FEMS Immunol Med Microbiol. – 2006–Vol. 46.– № 3. –P.:313-319.

124. Oliveira, A. The influence of the mode of administration in the dissemination of three coliphages in chickens/ Oliveira A., Sereno R., Nicolau A., Azeredo J. //Poult Sci. – 2009 –Vol. 88. – № 4. –P:728-733.

125. Крюков, А.И. Фаготерапия в оториноларингологии. История и современность/ Крюков А. И. [и др.]// Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. – № 1. – С. 84–89.

126. Łusiak-Szelachowska, M. Bacteriophages and Lysins in Biofilm Control/ Łusiak-Szelachowska M., Weber-Dąbrowska B., Górski A.// Virol Sin. – 2020. – Vol. 35. – № 2. – P. 125–133.

127. Бактериофаги в урологии: методические рекомендации/ Сост. А. В. Зайцев, А. Ю. Зурабов, А. В. Говоров, А. О. Васильев, О. А. Арефьева, Ф. М. Зурабов, М. М. Гуркова, Д. Ю. Пушкарь. – М.: АБВ-пресс, 2022. – 48 с.

128. Abedon, S.T. Editorial: Phage Therapy: Past, Present and Future/ Abedon S.T. [et al.]// Front Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 981.

129. Brives, C. Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures/ Brives C., Pourraz J. // Palgrave Communications. – 2020. – Vol. 6. – №. 1. – P. 1-11.

130. Górski, A. Phage Therapy: What Have We Learned? / Górski A. [et al.]// *Viruses*. – 2018. – Vol. 10. – № 6. – P. 28.

131. Górski, A. Phages and immunomodulation/ Górski, A. [et al.]// *Future Microbiol*. – 2017. – Vol. 12. – P. 905-914.

132. Van Belleghem, J.D. Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System/ Van Belleghem, J.D. [et al.]// *Viruses*. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 10.

133. Górski, A. Phage therapy in allergic disorders? / Górski, A. [et al.]// *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2018. – Vol. 243. – № 6. – P. 534-537.

134. Pires, D.P. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections/ Pires D.P. [et al.]// *Curr Opin Microbiol*. – 2017. – Vol. 39. – P. 48-56.

135. Diallo, K. Benefits of Combined Phage-Antibiotic Therapy for the Control of Antibiotic-Resistant Bacteria: A Literature Review/ Diallo K., Dublanchet A.// Antibiotics (Basel). – 2022. – Vol. 11. – № 7. – P. 839.

136. Kim, M. Phage-Antibiotic Synergy via Delayed Lysis. / Kim M. Et al.// Applied and environmental microbiology. – 2018. – Vol. 84. – № 22. – P. 11.

137. Chaudhry, W.N. Synergy and Order Effects of Antibiotics and Phages in Killing Pseudomonas aeruginosa Biofilms/ Chaudhry W.N. [et al.]// *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 16.

138. Kumaran, D. Does Treatment Order Matter? Investigating the Ability of Bacteriophage to Augment Antibiotic Activity against *Staphylococcus aureus* Biofilms/ Kumaran D. [et al.]// *Front Microbiol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 127.

139. Горшкова, А.С.Совместное воздействие бактериофагов и антибиотика на биоплёнку Pseudomonas aeruginosa/ Горшкова А.С., Дрюккер В.В., Сыкилинда Н.Н.// Антибиотики и Химиотерапия. – 2020. – Т. 65. – № 3-4. – С. 7-11.

140. Chan, Benjamin K. Phage treatment of an aortic graft infected with Pseudomonas aeruginosa. / Chan B.K. et al.// Evolution, medicine, and public health. – 2018. – Vol. 1 – P. 60-66.

141. Manohar, P. Secondary Bacterial Infections During Pulmonary Viral Disease: Phage Therapeutics as Alternatives to Antibiotics? / Manohar P, et al.// Front Microbiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1434

142. Янборисова, Э.Р. Влияние пиобактериофага на мукоцилиарный клиренс при местном применении у детей с острым синуситом/ Янборисова Э.Р., Янборисов Т.М. // Российская ринология. – 1997. – № 2. – С. 55.

143. Fong, S.A. Activity of Bacteriophages in Removing Biofilms of Pseudomonas aeruginosa Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients/ Fong S.A. [et al.]// Front Cell Infect Microbiol. – 2017. – Vol. 7. – P. 418.

144. Описание препарата {https://www.vidal.ru/drugs/sekstafag-piobakteriofag-polivalentnyi} по справочнику лекарственных препаратов Видаль

145. Williams, J. Phage Therapy Administration Route, Regimen, and Need for Supplementary Antibiotics in Patients with Chronic Suppurative Lung Disease. / Williams J. [et al.]// Phage (New Rochelle). – 2023. – Vol.4. – № 1. – P. 4– 10.

146. Rubalskii, E. Bacteriophage therapy for critical infections related to cardiothoracic surgery/Rubalskii, E. [et al.]//Antibiotics (Basel). – 2020 – Vol. 9. – № 5. – P. 232.

147. Ryan, E.M. Recent advances in bacteriophage therapy: how delivery routes, formulation, concentration and timing influence the success of phage therapy/ Ryan E.M. [et al.]//Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2011– Vol. 63.– № 10.– P.: 1253–1264.

148. Vaezi, A. Phage therapy: breathing new tactics into lower respiratory tract infection treatments/ Vaezi A. [et al.]//Eur Respir Rev. – 2024–Vol. 33– № 172. –P. 20

149. Matsuzaki S., Uchiyama J. Phage Pharmacokinetics: Relationship with Administration Route // Phage Therapy: A Practical Approach / eds. A. Górski, R. Miedzybrodzki, J. Borysowski. - Cham: Springer. – 2019. – P. 43–57.

150. Mitropoulou, G. Phage therapy for pulmonary infections: lessons from clinical experiences and key considerations/ Mitropoulou G. [et al.]// Eur Respir Rev. – 2022. – Vol. 31. – № 166. – P. 16.

151. Карпищенко С.А. Острый риносинусит: тактика врача-оториноларинголога на амбулаторном этапе// Справочник поликлинического врача. – 2020. – № 2. – С. 43–48.