

УДК 616.211-002.1-08:615.281.8
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-69-74>

Бактериофаги в терапии бактериальных риносинуситов

П. В. Начаров¹, А. А. Кривопапов¹, Н. Н. Хамгушкеева¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Россия, 190013, Санкт-Петербург

Воспалительные заболевания околоносовых пазух относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека, и эта проблема с каждым годом становится все актуальнее. Большой риносинуситами проводится комплексная терапия, включающая применение системных антибактериальных препаратов, к которым у патогенных и условно-патогенных бактерий со временем формируется устойчивость. При этом выбор и назначение антибактериальных препаратов, как правило, имеет эмпирический характер и основывается на информации о типичных возбудителях заболевания и их предполагаемой чувствительности к антибиотикам. Кроме того, антибактериальные препараты губительно действуют на микробиом слизистой оболочки придаточных пазух носа и кишечника. Ассоциация патогенных бактерий в биопленки повышает их устойчивость к антибактериальным препаратам и способствует хронизации воспалительного процесса. Результаты ряда исследований показывают, что бактериофаги не только лизируют антибиотикорезистентные патогенные бактерии, но и разрушают биопленки в очагах воспаления в придаточных пазухах носа. Бактериофаги выгодно отличаются от антибактериальных препаратов тем, что не обладают ототоксическим эффектом, не вызывают аллергических реакций, а также не угнетают нормальную микрофлору кишечника. Препараты бактериофагов показаны более широкому кругу пациентов.

Ключевые слова: бактериофаги, риносинусит, лечение, антибактериальные препараты, патогенная микрофлора, устойчивость к антибиотикам.

Для цитирования: Начаров П. В., Кривопапов А. А., Хамгушкеева Н. Н. Бактериофаги в терапии бактериальных риносинуситов. *Российская оториноларингология*. 2023;22(3):69–74. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-69-74>

Bacteriophages in therapy of bacterial rhinosinuitis

P. V. Nacharov¹, A. A. Krivopalov¹, N. N. Khamgushkeeva¹

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia

Inflammatory diseases of the paranasal sinuses are among the most common human diseases, and this problem is becoming more and more urgent every year. Patients with rhinosinuitis undergo complex therapy, including the use of systemic antibacterial drugs, to which resistance develops in pathogenic and opportunistic bacteria over time. At the same time, the choice and prescription of antibacterial drugs, as a rule, are empirical in nature and are based on information about typical pathogens and their presumed sensitivity to antibiotics. In addition, antibacterial drugs have a detrimental effect on the microbiome of the mucous membrane of the paranasal sinuses and intestines. The association of pathogenic bacteria in biofilms increases their resistance to antibacterial drugs and contributes to the chronicity of the inflammatory process. The results of a number of studies show that bacteriophages not only lyse antibiotic-resistant pathogenic bacteria but also destroy biofilms in inflammation foci in the paranasal sinuses. Bacteriophages compare favorably with antibacterial drugs in that they do not have an ototoxic effect, do not cause allergic reactions, and do not inhibit the normal intestinal microflora. Bacteriophage preparations are indicated for a wider range of patients.

Keywords: bacteriophages, rhinosinuitis, treatment, antibacterial drugs, pathogenic microflora, resistance to antibiotics.

For citation: Nacharov P. V., Krivopalov A. A., Khamgushkeeva N. N. Bacteriophages in therapy of bacterial rhinosinuitis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(3):69-74. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-69-74>

Воспалительные заболевания околоносовых пазух относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека, и эта проблема с каждым годом становится все актуальнее. Так, за последнее десятилетие заболеваемость риносинуситами увеличилась в 3 раза. В среднем около 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают одной из форм синусита [1–3]. По данным отечественных и зарубежных публикаций, риносинуситы являются наиболее частой патологией по сравнению с другими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов [4–7].

Термин «риносинусит» подразумевает воспаление слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи и ее подслизистого слоя. Протекание острого синусита происходит обычно в течение 3 недель [8]. Увеличение длительности заболевания до 3 месяцев характерно для подострой формы. Хронический воспалительный процесс в верхнечелюстных пазухах формируется при его течении более 3 месяцев [9, 10].

Для острого риносинусита характерно наличие двух или более симптомов: заложенность носа, затрудненное носовое дыхание, потеря обоняния, выделения из носовых ходов слизистого характера, болезненность под глазами, головная боль.

Больным риносинуситами обычно проводится комплексная адекватная терапия, целью которой является влияние на все звенья патогенеза этих заболеваний. Целью лечебных мероприятий при риносинуситах являются в первую очередь эрадикация патологической микрофлоры придаточных пазух (в наибольшей части случаев это *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, в меньшей – *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* [11–13]), являющейся причиной воспаления, которая достигается применением системных антибактериальных препаратов [14–19]. К сожалению, выбор и назначение антибактериальных препаратов, как правило, имеют эмпирический характер и основываются на информации о типичных возбудителях заболевания и их предполагаемой чувствительности к антибиотикам. Кроме того, антибактериальные препараты губительно действуют и на микробиом слизистой оболочки придаточных пазух носа.

Помимо антибактериальных препаратов в консервативной терапии риносинуситов применяются деконгестанты, десенсибилизирующие препараты, муколитические препараты. В целях восстановления функции мерцательного эпителия рекомендуется применение растительных препаратов, например фитопрепарата синупрет, в состав которого входят горечавка, примула, бузина, вербена и щавель [20–22].

В течение последних лет кроме повышения заболеваемости острыми синуситами отмечает-

ся и частота встречаемости случаев их затяжного течения и хронизации воспалительного процесса [23]. Этот феномен отчасти связан с образованием бактериальных пленок. Форма существования бактерий в виде биопленок — это результат эволюционного приспособления патогенных и условно-патогенных бактерий для выживания в макроорганизме. Бактериальная пленка представляет собой сложную систему, состоящую из сообщества бактерий, расположенных в трехмерном внеклеточном матриксе. В отличие от независимого существования микроорганизмы в биопленках защищены от различного рода воздействий окружающей среды, в том числе и антибактериальных препаратов, и приобретают высокую степень выживания и устойчивости. При этом биопленки могут включать различные виды бактерий, что обеспечивает им дополнительный синергизм для выживания [24]. По данным М. Н. Muhammad с соавт. (2020), к бактериям, наиболее часто образующим биопленку, относятся *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* [25] и *Pseudomonas aeruginosa* [26], актуальные для ЛОР-патологии [27, 28].

При изучении патогенной микрофлоры, выделенной от пациентов с острым синуситом, 88% изолятов обладали способностью к образованию биопленок [29]. В небных миндалинах при хроническом тонзиллите у 85% пациентов обнаружены биопленки, представленные грамположительными кокками, грамотрицательными анаэробами, энтеробактериями и грибами, что указывает на образование биопленок и в других отделах носоглотки [30].

Имеются результаты лабораторных и клинических исследований об эффективном применении бактериофагов в лечении бактериальных синуситов. Так, по данным А. А. Айзенштадт (2015) у детей с острым двусторонним верхнечелюстным синуситом на 10-е сутки фаготерапии наблюдался лизис возбудителей заболевания в 98% посевов у всех 120 больных исследуемых групп. Динамика данных рентгеновской компьютерной томографии до и после проведенного лечения также подтверждала положительные изменения в очагах воспаления у 84% пациентов [30]. Кроме того, имеются данные об успешном применении бактериофагов в комплексной терапии острых бактериальных синуситов у детей с выявленной антибиотикорезистентностью бактерий [31].

В исследовании терапевтической эффективности препарата пиобактериофаг поливалентный при лечении острого гнойного синусита, проведенном А. И. Крюковым и соавт. (2019), были получены следующие результаты [32]. После проведенного лечения у пациентов основной группы, принимавших пиобактериофаг поливалентный, положительная динамика была отмечена

в среднем на 3–4-й день после начала лечения. В контрольной группе пациентов, получавших антибактериальную терапию цефдитореном, положительную динамику отмечали на 4–5-е сутки, и к 10-м суткам терапии в обеих группах степень выраженности клинической симптоматики снизилась до одного уровня. По результатам лечения хорошую переносимость наблюдали у 37 пациентов, принимавших препарат пиобактериофаг поливалентный, и у 17 пациентов, принимавших цефдиторен.

Таким образом, при лечении острого риносинусита препаратами бактериофагов клинический эффект наступает быстрее, чем при применении антибиотиков. Использование препарата бактериофагов для лечения острого гнойного риносинусита уменьшает сроки лечения и предотвращает тяжелые осложнения. По конечной эффективности не уступает традиционной антибактериальной терапии препаратами цефалоспоринов III поколения и может быть рекомендован в качестве препарата выбора.

По данным А. J. Drilling с соавт. (2017), коктейли из бактериофагов лизировали 85% клинических изолятов *S. aureus*, локально полученных при хроническом риносинусите. Местное применение препарата в лобных пазухах овец в течение 20 дней оказалось безопасным, при этом не наблюдалось воспалительной инфильтрации или повреждения тканей слизистой оболочки пазух носа [33].

В исследовании А. Foreman с соавт. (2009) у 72% пациентов с хроническим риносинуситом присутствовали биопленки, что указывает на роль биопленок в патогенезе этого заболевания. *S. aureus* был наиболее распространенным микроорганизмом, образующим биопленки [34]. По результатам исследований S. A. Fong с соавт. (2017) бактериофаги уменьшали биомассу биопленок *Pseudomonas aeruginosa*, образующихся у больных хроническим риносинуситом, в среднем на 76% в течение 48 ч [35].

Таким образом, при лечении хронического риносинусита препараты бактериофагов лизируют биопленки и антибиотикорезистентные бактерии, их образующие, оказывают длительные антимикробные эффекты. Пиобактериофаг при

местном введении в придаточные пазухи носа восстанавливает и улучшает показатели завершенности фагоцитоза, восстанавливая местный иммунитет слизистой оболочки, не оказывая на нее местного повреждающего действия [36].

Открытие бактериофагов в 1896 г. не вызвало особого интереса у современного медицинского сообщества; однако с 1920 по 1940 г. практическое применение и уникальные свойства бактериофагов для успешной борьбы со многими бактериальными инфекциями были оценены как значительные достижения в медицине [37]. В этот период антибиотики также находились на стадии разработки и в конечном итоге стали предпочтительным методом лечения в медицине; с тех пор во всем мире наблюдается рост устойчивости к антибиотикам, и для борьбы с инфекционными заболеваниями необходимы новые подходы к лечению [38]. По этой причине терапия бактериофагами вновь становится актуальной и представляет собой эффективный инструмент для решения проблем, стоящих перед научной и практической медициной.

В настоящее время приоритет локальной терапии вместо системного воздействия на организм в целом становится актуальным, учитывая антибиотикорезистентность бактерий, вызывающих воспалительные заболевания придаточных пазух носа, а также губительное действие антибактериальных препаратов на микробиоту больного. Многолетний клинический опыт лечения различных бактериальных инфекций показал, что бактериофаги не обладают ототоксическим эффектом и не могут вызывать развитие острой сенсоневральной тугоухости, выгодно отличаются от антибактериальных препаратов и тем, что не вызывают общих и местных аллергических реакций, а также не угнетают нормальную микрофлору кишечника. Препараты бактериофагов показаны более широкому кругу пациентов:

- беременные женщины;
- дети со дня рождения;
- пациенты с противопоказаниями к приему антибиотиков.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева С. Н. Распространенность заболеваний ЛОР-органов среди городского населения на современном этапе. *Российская оториноларингология*. 2006;3:33–37. Avdeeva S. N. Rasprostranennost' zabolevanii LOR-organov sredi gorodskogo naseleniya na sovremennom etape. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2006;3:33–37. (In Russ.)
2. Сказатова Н. Ю., Пискунов Г. З. Распространенность болезней уха, горла и носа у городского населения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2016;1:5–10. Skazatova N. Yu., Piskunov G. Z. Rasprostranennost' boleznei ukha, gorla i nosa u gorodskogo naseleniya. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2016;1:5–10. (In Russ.)
3. Боджоков А. А., Поляков Д. П., Дегтярева Д. В. Современные методы лечения хронического риносинусита у детей. *Российская оториноларингология*. 2023;1:74–78. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-74-78>

- Bodzhokov A. A., Polyakov D. P., Degtyareva D. V. Modern methods of treatment of chronic rhinosinusitis in children. *Russian Otorhinology*. 2023;22(1):74-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-74-78>
4. Крюков А. И., Туровский А. Б., Талалайко Ю. В. Синусит: лекция для врачей общей практики. *Лечебное дело*. 2010;4:11-6.
Kryukov A. I., Turovskii A. B., Talalaiko Yu. V. Sinusit: lektsiya dlya vrachei obshchei praktiki. *Lechebnoe delo*. 2010;4:11-16. (In Russ.)
 5. Гаращенко Т. И., Тарасова Г. Д., Карнеева О. В., Юнусов А. С., Тулина А. С., Гаращенко М. В. Поствирусный риносинусит у детей: возможности топической монотерапии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):110-117. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>
Garashchenko T. I., Tarasova G. D., Karneeva O. V., Yunusov A. S., Tulina A. S., Garashchenko M. V. Post-viral rhinosinusitis in children: the possibilities of topical monotherapy. *Rossiiskaya otorinologiya*. 2020;19(1):110-117. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-110-117>
 6. Кривопалов А. А., Мороз Н. В., Артюшкин С. А., Шамкина П. А., Захарова Г. П. Оценка распространенности хронического риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2022;21(5):91-98. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-91-98>
Krivopalov A. A., Moroz N. V., Artyushkin S. A., Shamkina P. A., Zakharova G. P. Assessment of prevalence of chronic rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinologiya*. 2022;21(5):91-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-91-98>
 7. Рябова М. А., Шумилова Н. А., Георгиева Л. В. Ринит беременных и синусит: клинический случай. *Folia Otorhinology et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;2:67-72. <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2019-25-2-67-72>
Ryabova M. A., Shumilova N. A., Georgieva L. V. Pregnancy rhinitis and sinusitis: a case report. *Folia Otorhinology et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(2):67-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2019-25-2-67-72>
 8. Резолюция совета экспертов «Алгоритм лечения острого риносинусита». *Российская оториноларингология*. 2020;6:102-111.
Rezolyutsiya soveta ekspertov „Algoritm lecheniya ostrogo rinosinusita“. *Rossiiskaya otorinologiya*. 2020;6:102-111.
 9. Пальчун В. Т., Крюков А. И. Оториноларингология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 616 с.
Pal'chun V. T., Kryukov A. I. *Otorinologiya: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Meditsina, 2001. 616 p. (In Russ.)
 10. Алексеенко С. И. Взаимосвязь нарушений мукоцилиарного клиренса и морфологии слизистой оболочки носа у детей с различными формами риносинусита. *Folia Otorhinology et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;2:4-12. <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-2-4-12>
Aleksenko S. I. Interrelation between sinonasal mucociliary dysfunction and mucosa pathology in children with different forms of rhinosinusitis. *Folia Otorhinology et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;2: 4-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-2-4-12>
 11. Urbán E., Gajdác M., Torkos A. The incidence of anaerobic bacteria in adult patients with chronic sinusitis: A prospective, single-centre microbiological study. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*. 2020; 10(2): 107-114.
 12. Ястремский А. П., Хацкевич Д. М. Этиопатогенез нозокомального синусита. *Российская оториноларингология*. 2022;5:99-105. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-99-105>
Yastremskii A. P., Khatskelevich D. M. Etiopathogenesis of nosocomial sinusitis. *Rossiiskaya otorinologiya*. 2022;21(5):99-105. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-99-105>
 13. Кобахидзе А. Г., Меркулова Е. П. Клинические особенности хронического верхнечелюстного синусита различного генеза. *Folia Otorhinology et Pathologiae Respiratoriae*. 2022;1:37-47.
Kobakhidze A. G., Merkulova E. P. Clinical features of chronic maxillary sinusitis of various origins. *Folia Otorhinology et Pathologiae Respiratoriae*. (In Russ.) 2022;1:37-47.
 14. Накатис Я. А., Рязанцев С. В., Рымша М. А. Особенности лечения острых и хронических синуситов на фоне нарастания резистентности к антибактериальным препаратам. *Российская ринология*. 2017;25(4):48-51. <https://doi.org/10.17116/rosrino201725448-51>
Nakatis Ya. A., Riazantsev S. V., Rymsha M. A. The peculiarities of the treatment of acute and chronic sinusitis under conditions of growing resistance to antibacterial preparations. *Russian Rhinology*. 2017;25(4):48-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201725448-51>
 15. Гуров А. В. Особенности антибактериальной терапии острого гнойного синусита и острого гнойного среднего отита. *Медицинский совет*. 2018;6:78-82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-78-82>
Gurov A.V. Features of antibacterial therapy of acute purulent sinusitis and acute purulent otitis media. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(6):78-82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-78-82>
 16. Мальцева Г. С. Использование системной антибактериальной терапии при острых инфекциях верхних дыхательных путей и уха. *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2018;1:48-52.
Mal'tseva G. S. The use of systemic antibiotic therapy in acute infections of the upper respiratory tract and ear. *Respiratory diseases. Appendix to the magazine Consilium Medicum*. 2018;1:48-52. (In Russ.)
 17. Туровский А. Б., Колбанова И. Г., Кудрявцева Ю. С. Доказательный подход к лечению острого синусита. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):85-89. <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95075>

- Turovskiy A. B., Kolbanova I. G., Kudriavtseva Y. S. Evidence-based approach to the treatment of acute sinusitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):85-89. (In Russ.) <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95075>
18. Карпищенко С. А., Болознева Е. В. Актуальная антибактериальная терапия при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух. *Consilium Medicum*. 2019; 21(11):50–56. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.11.190678>
Karpishchenko S. A., Bolozneva E. V. Actual antibacterial therapy for inflammatory diseases of nose and paranasal sinuses. *Consilium Medicum*. 2019; 21(11):50-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.11.190678>
 19. Рязанцев С. В., Павлова С. С., Донская О. С., Горпинич В. Д. Современные подходы к лечению острого синусита. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(18):40–45. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-40-45>
Ryazantsev S. V., Pavlova S. S., Donskaya O. S., Gorpnich V. D. Modern approaches to the treatment of acute sinusitis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(18):40-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-40-45>
 20. Рязанцев С. В., Будковская М. А., Артемьева Е. С. Опыт применения фитопрепарата синупрет у пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом в послеоперационном периоде. *Медицинский совет*. 2019;20:73-79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-73-79>
Ryazantsev S.V., Budkovskaya M.A., Artemyeva E.S. Experience of using herbal medicine sinupret for patients with chronic maxillary sinusitis during the post-surgery period. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):73-79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-73-79>
 21. Рязанцев С. В., Кривопалов А. А., Шамкина П. А., Лежнева К. А., Донская О. С. Возможности назначения фитопрепаратов в комплексном лечении острых риносинуситов. *Медицинский Совет*. 2020;(16):18-25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-18-25>
Ryazantsev S. V., Krivopalov A. A., Shamkina P. A., Lezhneva K. A., Donskaya O. S. Highlights of prescribing herbal medicines in the complex therapy of acute rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(16):18-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-18-25>
 22. Носуля Е. В., Ким И. А., Юшкина М. А. Фитотерапия острого синусита – современные тенденции. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(1):108–111. <https://doi.org/10.17116/otorino202186011108>
Nosulya E. V., Kim I. A., Yushkina M. A. Herbal medicine for acute sinusitis – current trends. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(1):108-111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino202186011108>
 23. Еременко Ю. Е., Титов Л. П., Сиделова С. И., Носова Е. С., Шестакова Е. В., Дубовик П. И. Особенности микробного пейзажа пациентов с острым и хроническим синуситом, вызванным пленкообразующими бактериями. *Военная медицина*. 2021;4(61):12–17. <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2021.4.12>
Eremenko Yu. E., Titov L. P., Sidelova S. I., Nosova E. S., Shestakova E. V., Dubovik P. I. Features of microbial landscape of patients with acute and chronic rhinosinusitis caused by biofilms. *Voennaya meditsina*. 2021;4(61):12-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2021.4.12>
 24. Lopes S. P., Azevedo N. F., Pereira M. O. Quantitative assessment of individual populations within polymicrobial biofilms. *Scientific reports*. 2018;8:9494.
 25. Muhammad M. H., Idris A. L., Fan X. et al. Beyond: risk bacterial biofilms and their regulating approaches. *Front. microbiol*. 2020;11:928.
 26. Fong S. A., Drilling A., Morales S. et al. Activity of bacteriophages in removing biofilms of pseudomonas aeruginosa isolates from chronic rhinosinusitis patients. *Front. cell infect. microbiol*. 2017;22(7):418.
 27. Лопатин А. С. Принципы лечения острых и хронических синуситов. Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины: Лекционный образовательный курс. М., 2006. С. 15–23.
Lopatin A. S. *Printsipy lecheniya ostrykh i khronicheskikh sinusitov. Farmakoterapiya boleznei ukha, gorla i nosa s pozitsii dokazatel'noi meditsiny: Lektsionnyi obrazovatel'nyi kurs*. Moscow, 2006, pp. 15-23 .
 28. Крюков А. И., Туровский А. Б., Изотова Г. Н., Талалайко Ю. В. Лечение острого синусита. *РМЖ*. 2012;9:485.
Kryukov A. I., Turovskii A. B., Izotova G. N., Talalaiko Yu. V. *Lechenie ostrogo sinusita. RMZh*. 2012;9:485. (In Russ.)
 29. Голуб А. В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14(1):23–29. <https://smac-journal.ru/publication/2012/1/smac-2012-t14-n1-p023/>
Golub A. V. Bacterial Biofilms – a New Therapeutic Target? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012;14(1):23-29. (In Russ.) <https://smac-journal.ru/publication/2012/1/smac-2012-t14-n1-p023/>
 30. Айзенштадт А. А. Опыт применения бактериофагов в комплексной терапии острых риносинуситов у детей. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2015;21(2):13–14.
Aizenshtadt A. A. Experience in the use of bacteriophages in the treatment of acute rhinosinusitis in children. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2015;21(2):13-14. (In Russ.)
 31. Айзенштадт А. А. Использование бактериофагов в комплексной терапии острых бактериальных синуситов у детей с выявленной антибиотикорезистентностью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2015;23(18):1106–1108.
Aizenshtadt A. A. Ispol'zovanie bakteriofagov v kompleksnoi terapii ostrykh bakterial'nykh sinusitov u detei s vyyavlennoi antibiotikorezistentnost'yu. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2015;23(18):1106-1108. (In Russ.)
 32. Крюков А. И., Гуров А. В., Изотова Г. Н., Лапенко Е. Г. Результаты проведенного наблюдательного (неинтервенционного) исследования «Анализ терапевтической эффективности препарата полибактериофаг поливалентный (Секстафаг) при лечении острого гнойного синусита». *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(5):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198405155>
Krukov A. I., Gurov A. V., Izotova G. N., Lapenko E. G. Results of the observational (non-interventional) research „Analysis of therapeutic efficiency of the polyvalent Piobacteriophag (Secstaphag) in the treatment of acute sinusitis“. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(5):55-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198405155>

33. Drilling A. J., Ooi M. L., Miljkovic D. et al. Long-term safety of topical bacteriophage application to the frontal sinus region. *Front. cell infect. microbiol.* 2017;7:49.
34. Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W. et al. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2009;23(6):556-561.
35. Fong S. A., Drilling A., Morales S. et al. Activity of bacteriophages in removing biofilms of pseudomonas aeruginosa isolates from chronic rhinosinusitis patients. *Front. cell infect. microbiol.* 2017;7:418.
36. Арефьева Н. А., Азнабаева Л. Ф., Ворошилова Н. Н. и др. Сравнительное изучение влияния способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа больных хроническим гнойным риносинуситом. *Фундаментальные исследования.* 2007;4:49.
Aref'eva N. A., Aznabaeva L. F., Voroshilova N. N. i dr. Sravnitel'noe izuchenie vliyaniya sposobov lecheniya na sostoyanie mestnogo immuniteta slizistykh obolochek nosa bol'nykh khronicheskim gnoinym rinosinusitom. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2007;4:49. (In Russ.)
37. Abedon S.T., Thomas-Abedon C., Thomas A. et al. Bacteriophage prehistory: Is or is not Hankin, 1896, a phage reference? *Bacteriophage.* 2011;(3):174-178.
38. Carlton R.M. Phage therapy: Past history and future prospects. *Arch. immunol. ther. exp. (Warsz).* 1999;47:267-274.

Информация об авторе

✉ **Начаров Петр Васильевич** – доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом лабораторно-диагностическим, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Россия, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: nacharov@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2222-1977>

Кривопапов Александр Александрович – доктор медицинских наук, доцент, руководитель научно-исследовательским отделом патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9); e-mail: krivopalov@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>

Хамгушкеева Наталия Николаевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9); e-mail: nataliyalor@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-651X>, Scopus Author ID: 57189072283

Information about authors

✉ **Petr V. Nacharov** – MD, Head of Research Department, Laboratory and Diagnostic, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya Str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: nacharov@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2222-1977>

Alexandr A. Krivopalov – MD, Associate Professor, Head of the Research Department of Upper Respiratory Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya Str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: krivopalov@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>

Nataliya N. Khamgushkeeva – MD Candidate, Senior Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya Str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: nataliyalor@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4276-651X>, Scopus Author ID: 57189072283

Статья поступила 19.12.2022

Принята в печать 15.05.2023