

Применение фаготерапии при хроническом риносинусите

¹ Санкт-Петербургский
НИИ уха, горла,
носа и речи

² Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

³ Санкт-Петербургская
городская больница
Святой
преподобномученицы
Елизаветы

А.А. Кривопапов^{1, 2}, Н.В. Мороз^{2, 3}, П.М. Дахадаева¹, Е.М. Лапушкин¹,
С.Ю. Адамов¹

Адрес для переписки: Александр Александрович Кривопапов, krivopalov@list.ru

Для цитирования: Кривопапов А.А., Мороз Н.В., Дахадаева П.М. и др. Применение фаготерапии при хроническом риносинусите. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (14): 24–29.

DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-14-24-29

Хронический риносинусит – одна из самых частых причин обращаемости пациентов к врачам общей практики и отоларингологам. Уровень заболеваемости риносинуситами возрастает в осенне-зимний период и тесно связан с повышением частоты острых респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых. Предполагаемой причиной частоты встречаемости хронических гнойных риносинуситов являются изменения в характере иммунного ответа на местном и системном уровнях. Нарастающая резистентность бактерий к антибиотикам делает поиск альтернативных методов лечения актуальной задачей. Помимо распространения антибиотикорезистентности у возбудителей заболеваний лор-органов определенную проблему составляет все повышающаяся частота аллергических реакций на введение антибактериальных препаратов. В этом контексте фаготерапия, основанная на использовании бактериофагов – вирусов, избирательно уничтожающих бактерии, представляет собой перспективное направление, которое может стать эффективной альтернативой или дополнением традиционной антибактериальной терапии. Настоящий обзор посвящен анализу текущего состояния и перспектив применения фаготерапии при риносинуситах.

Ключевые слова: риносинуситы, фаготерапия, лечение, бактериофаги, инфекции в оториноларингологии, антибиотикорезистентность

Введение

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой сложное хроническое заболевание, характеризующееся постоянным или рецидивирующим воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Это состояние длится более 12 недель и сопровождается двумя или более симптомами, такими как затруднение носового дыхания, выделения из носа, головная боль, а также снижение или потеря обоняния [1, 2].

Результаты и анализ исследований

Средняя частота встречаемости хронического синусита в мире составляет $11,61 \pm 5,47\%$ в общей популяции [3]. По данным Ю.К. Янова и соавт. (2002), в России синуситом страдают около 10 млн человек в год, а среди пациентов, госпитализированных в лор-стационары, данная патология составляет 15–36% [4]. А.С. Лопатин и В.П. Гамов (2011) получили данные об увеличении распространенности ХРС в два раза за последние 20 лет. Шамкина П.А. и соавт.

(2015) предоставили результаты крупного эпидемиологического исследования распространенности лор-заболеваний в виде метаанализа [5], на основе которого можно выделить следующие ключевые моменты статистики по хроническим риносинуситам в мире:

- РФ: рост заболеваемости ХРС коррелирует с возрастом, снижается доля госпитализаций при увеличении числа амбулаторных пациентов. ХРС занимает значительную долю в лор-стационарах и первое место среди хронических лор-заболеваний. Распространенность воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух – 32,31%;
- США: ХРС – второе по распространенности хроническое заболевание, у женщин заболеваемость выше, чем у мужчин, коррелирует с возрастом, но снижается после 75 лет. Распространенность выше на юге и среди темнокожего населения;
- Канада: заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин, коррелирует с возрастом и снижается после 60 лет;
- страны ЕС: распространенность варьируется от ~7 до 27%, выше – в столичных регионах. Распространенность по критериям EP³OS – 10,9%;
- Южная Корея: в последние годы происходит рост заболеваемости, коррелирующий с возрастом, у мужчин заболеваемость выше, чем у женщин. Выше распространенность в прибрежных городах;
- Китай: распространенность варьируется от 2,1 до 8,4%, коррелирует с возрастом, снижается у мужчин после 60 лет;
- Индия: у женщин заболеваемость выше, чем у мужчин.

Распространенность ХРС с полипами [6] значительно варьируется в мире (0,04–42,4%) с разбросом:

- США – 0,2–4,2%;
- РФ – 0,05–5,5%;
- Европа – 0,04–4,3%;
- Китай – 1,1%;
- Южная Корея – 2,5–2,53%;
- Индия (самая высокая распространенность в индийском штате Телангана) – 42,4%.

ЭПОС 2020 разделяет ХРС на типы с преобладанием IL-5 (с полипозом и без). Распространенность эндотипов гетерогенна: второй тип воспаления чаще встречается у оперированных (60–72%), чем у неоперированных пациентов (30%). Факторы риска включают модифицируемые (курение, загрязнение воздуха) и немодифицируемые (наследственность, демография), а также сопутствующие заболевания (Кривопалов А.А. и соавт., 2022). Необходимы стандартизированные многоцентровые исследования для точной оценки распространенности и эффективной профилактики ХРС.

Этиопатогенетические механизмы развития хронического синусита основаны на воспалительных изменениях слизистой оболочки носовой полости и околоносовых пазух.

В настоящее время существует несколько теорий, объясняющих причины хронического синусита.

Во-первых, обструкция остеомеатального комплекса (отвечает за дренаж околоносовых пазух) из-за различных вариантов патологических изменений структур в полости носа, что может привести к накоплению слизи и развитию воспалительного процесса. К таким изменениям относятся искривленная перегородка носа, наличие буллезной средней носовой раковины, парадоксальный изгиб средней носовой раковины, гиперпневматизация решетчатой буллы, супрабуллярной клетки, инфраорбитальной клетки, а также аномалии строения крючковидного отростка и наличие дополнительных соустьев верхнечелюстной пазухи. Эти изменения могут нарушать вентиляцию синоназального тракта и/или затруднять эвакуацию секрета из носа и околоносовых пазух.

Во-вторых, имеют место одонтогенные причины, включая последствия после стоматологических вмешательств. Воспаление слизистой оболочки носа и синусов может быть вызвано также аллергическими реакциями, что делает пациента более восприимчивым к инфекциям.

В педиатрической практике ХРС встречается реже, часто бывает связан с гипертрофией аденоидов и нарушением мукоцилиарного клиренса [7]. Клинические проявления риносинусита у детей и взрослых отличаются из-за анатомо-физиологических особенностей. У детей играют роль узость носовых проходов, особенности формирования пазух и слизистой оболочки. Основным этиологическим фактором ХРС у детей, особенно дошкольного возраста, является муковисцидоз, реже – первичная цилиарная дискинезия [8]. Связь риносинусита и изменений остеомеатального комплекса у детей, в отличие от взрослых, не установлена. Ключевым анатомическим фактором является гипертрофия глоточной миндалины [9]. Воспаление у детей чаще распространяется на носослезный мешок и конъюнктиву. Основные жалобы у детей – ринорея и кашель, у взрослых – нарушение обоняния, постназальные выделения и заложенность носа. Патогенетические особенности обуславливают разные подходы к терапии у детей и взрослых.

Курение является еще одним фактором риска для развития ХРС, так как приводит к атрофическим изменениям слизистой и повреждению слизистых оболочек синоназального тракта. Токсичные вещества, содержащиеся в табачном дыме, могут нарушать нормальную функцию реснитчатого эпителия, что приводит к затруднению дренажа и накоплению слизи. Кроме того, курение ослабляет иммунный ответ организма, увеличивая вероятность инфекций и обострений имеющихся заболеваний [10].

Нарушение иммунологической состоятельности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух способно, согласно данным литературы, стать причиной развития ХРС.

Эпителий носа реагирует на внешние стимулы, выделяя цитокины, такие как IL-22 [11]. Мукоцилиарный клиренс, физическая изоляция и иммунные реакции

защищают организм. При их несостоятельности возникает хроническое воспаление и развивается синдром ХРС [12]. Нарушение мукоцилиарного клиренса, как при муковисцидозе, и ослабление механического барьера (уменьшение количества белков плотного соединения) способствуют патогенезу ХРС [13, 14]. ХРС часто сопровождается воспалением в носовой полости, пазухах и нижних дыхательных путях [15, 16].

За последние несколько десятилетий исследования быстро продвинулись в направлении лучшего понимания этиопатогенеза и парадигм лечения хронического риносинусита. Антибиотикотерапия может быть неэффективна при лечении ХРС, так как он часто вызывается не бактериями, а другими факторами, такими как аллергия, раздражающие факторы окружающей среды или нарушения иммунной системы [17]. Кроме того, нерациональное продолжение антибиотикотерапии может привести к негативным последствиям при ХРС. З.К. Нарбаев и соавт. [18] в своем исследовании отметили тенденцию к увеличению высева кишечной палочки в выделениях из околоносовых пазух, что может указывать на вероятность дисбактериоза, в таком случае продолжение лечения антибиотиками, вероятно, усугубит ситуацию, что приведет к развитию грибкового суперинфицированного состояния. Исследование микрофлоры патологического отделяемого при гнойном верхнечелюстном синусите показало преобладание стафилококков, тогда как при гнойно-атрофической форме активнее размножается синегнойная грамотрицательная палочка.

Также наблюдается растущая значимость кишечной палочки и других грамотрицательных микробов в обеих формах заболевания. Стоит обратить внимание на то, что в большинстве случаев бактериальная флора, сопровождающая грибковую, проявляла низкую чувствительность или была полностью устойчива ко многим использованным антибиотикам. В этих случаях антибиотики практически не влияют на основное воспаление и могут способствовать развитию резистентности к антимикробным препаратам у бактерий. Антибиотики могут успешно применяться при бактериальном ХРС или после хирургических вмешательств, но в большинстве случаев они неэффективны для улучшения симптомов и местных проявлений с учетом эндоскопических показателей [19]. На современном этапе фаготерапия представляет собой многообещающий подход к лечению риносинуситов, особенно в свете растущей проблемы антибиотикорезистентности. Использование бактериофагов – вирусов, избирательно уничтожающих бактерии, может стать эффективной альтернативой или дополнением к традиционной антибактериальной терапии. Исторически открытие и первое применение бактериофагов относится к началу XX столетия. Феликс д'Эрель (Felix d'Herelle) первым описал успешную попытку применения бактериофага более

века назад [20]. Постепенно их применение ограничилось только восточными странами, где не было доступа к антибактериальным препаратам [21]. Позже во многих западных странах появление бактерий с множественной лекарственной устойчивостью вызвало новый интерес к альтернативным антимикробным средствам [22, 23].

Бактериофаги – это вирусы, которые заражают и размножаются только в бактериях. Как только бактериофаг прикрепляется к уязвимому микроорганизму, используется одна из двух стратегий репликации: литическая или лизогенная. Литические фаги связываются с бактерией, внедряют свой генетический материал и реплицируются внутри бактерии. После литического цикла репликации фаг способен активно или пассивно лизировать бактерию. После того как клетка микроорганизма разрушается, потомство фагов высвобождается в окружающую среду, где они могут заражать соседние бактерии [24, 25]. Известно, что литические фаги могут приводить к горизонтальному переносу генов или «трансдукции» механизмов резистентности или факторов вирулентности, поэтому в качестве терапевтических агентов следует использовать только строго литические фаги [26]. Кроме того, бактериофаги могут содержать в своих хвостовых белках ферменты, такие как полисахаразы, полисахаридные лиазы и деполимеразы, которые обладают способностью разрушать и проникать в матрикс биопленки, делая бактерии более уязвимыми для фаговой терапии и применения классических антибиотиков [27]. Поскольку степень инвазивности бактериофага ограничена видом, а иногда и штаммом бактерий, в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что использование фаговых смесей повышает их активность за счет расширения спектра воздействия на патогенную флору наряду с уменьшением рисков развития нечувствительных к бактериофагам мутированных бактерий [28–31]. Кроме того, достижения в области биотехнологии и синтетической биологии позволили создать новое поколение фагов, которые имеют большую эффективность воздействия на биопленки [32–34].

Существует множество доказательств, подтверждающих безопасность клинического применения фагов [35–38]. В 2018 г. Р. Speck и соавт. провели глубокий анализ терапии ХРС бактериофагами и отметили потенциально высокую степень эффективности этого метода [39]. На протяжении длительного времени бактериофаги применяли в странах бывшего СССР, при этом сообщений о побочных реакциях было немного [40, 41].

В исследованиях на овцах *in vivo* А. Drilling и соавт. показали высокий уровень безопасности и эффективности местного применения смеси бактериофагов против инфекции *Staphylococcus aureus* в модели фронтального синусита [19, 31]. В 2017 г. S. Fong и соавт. отметили, что одна доза фагов значительно уменьшила количество биопленок, образованных

in vitro рядом со штаммами *Pseudomonas aeruginosa* от пациентов с ХРС с множественной антибактериальной устойчивостью [24]. При использовании фагов в качестве альтернативной или дополнительной терапии бактериального ХРС необходимо учитывать некоторые особенности. Во-первых, бактериофаги специфически связываются с бактериями-хозяевами и тем самым не наносят вреда окружающим тканям организма и нормальной флоре [22, 42, 43]. Такая высокая специфичность приводит к ограничению нежелательных побочных эффектов [44]. Кроме того, бактериофаги можно применять в местной терапии. Например, А.А. Кривопапов и соавт. [45] выделили требования к местным препаратам, применяемым при риносинусите:

- широкий спектр действия, включающий возбудителей риносинусита;
 - отсутствие повреждающего действия на слизистую носовой полости, на обонятельную и транспортную функции;
 - щадящее действие на микробиом носовой полости.
- Бактериофаги обладают избирательным действием на патогенную бактериальную флору и не наносят ущерба слизистой оболочке. Следовательно, могут использоваться как препараты для местной терапии синуситов. С.В. Рязанцев и соавт. [46] при анализе данных поликлиник Управления делами Президента РФ выяснили, что топические препараты для санации полости носа рекомендованы в 86% случаев, значит, стоит исследовать возможность использовать местные бактериофаги в качестве терапии, особенно учитывая противопоказания для назначения чувствительных к резистентной флоре антибиотиков (например, фторхинолонов, которые противопоказаны детям до 18 лет).

Кроме того, фаготерапия может быть полезной в послеоперационном периоде при хирургической санации очага ХРС. Рязанцев С.В. и соавт. [47] также отмечали, что у пациентов с хроническим риносинуситом тампонада носа в послеоперационном периоде ослабляет местный иммунитет из-за ремоделирования слизистой оболочки. Это способствует активации микрофлоры и развитию неконтролируемого воспаления. Для улучшения результатов лечения необходимы меры, направленные на предотвращение гнойно-септических осложнений и рецидивов.

Учитывая высокую резистентность к антибиотикотерапии, фаготерапия может стать как необходимым подспорьем в послеоперационном периоде, так и альтернативой стандартной периоперационной антибиотикопрофилактике, учитывая перманентно нарастающую антибиотикорезистентность. Некоторые исследования продемонстрировали хорошие результаты одновременного применения бактериофагов и антибиотиков [48, 49]. Было показано, что после двух недель лечения бактериофагами и антибиотиками у пациента наблюдалось значительное улучшение клинического со-

стояния и результатов эндоскопии [49]. Как уже упоминалось, бактериофаги могут вырабатывать ферменты, разрушающие биопленку, тем самым уменьшать ее объем и массу, в то время как образование биопленки ограничивает проникновение и эффективность антибиотиков [50]. Такой эффект позволяет повысить эффективность антибиотикотерапии. Исходя из характеристик антибиотиков и фагов, одновременное применение комплексной терапии может иметь аддитивный или синергический, эффект [45].

Заключение

Фаготерапия при риносинуситах находится на стадии активного исследования и разработки. Несмотря на имеющиеся проблемы, связанные с подбором фагов, оптимизацией доставки и необходимостью проведения дополнительных клинических исследований, данный подход обладает значительным потенциалом и может стать важным инструментом в лечении этого распространенного заболевания, особенно в условиях растущей антибиотикорезистентности. Таким образом, бактериофаги могут представлять собой новую стратегию в лечении пациентов с бактериальным ХРС, поскольку они способны не только избирательно действовать на бактерии и уменьшать проявления воспаления, но и положительно влиять на состав микробиоты. Восстановление баланса микробиоты полости носа и околоносовых пазух может оказать положительное влияние на течение хронического воспаления, подавляя его и обеспечивая нормализацию всех механизмов иммунной защиты, а также улучшение мукоцилиарного клиренса. Важным аспектом является и способ доставки фагов в очаг инфекции. Разрабатываются различные методы, включая назальные спреи, капли и промывания, позволяющие обеспечить максимальную концентрацию фагов в полости носа и пазухах. Необходимо стремиться к увеличению биодоступности и эффективности, обеспечить защиту фагов от деградации и способствовать их проникновению в бактериальные биопленки, часто формирующиеся при хронических риносинуситах. Развитие фаготерапии риносинуситов требует междисциплинарного подхода, объединяющего усилия микробиологов, врачей-оториноларингологов, аллергологов-иммунологов и фармакологов. Необходимо проведение масштабных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований для оценки эффективности и безопасности различных фаговых препаратов, а также для определения оптимальных дозировок и схем лечения. Кроме того, важно учитывать возможность развития фагорезистентности у бактерий, вызывающих ХРС, и разрабатывать стратегии для ее предотвращения. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с исследованием и публикацией данной статьи.

Литература

1. Ильина Т.С., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021; 39 (2): 14–24.
2. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. Int. Forum Allergy Rhinol. 2016; 6 (S1): S22–S209.
3. Leason S.R., Barham H.P., Oakley G., et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. Rhinology. 2017; 55 (1): 3–16.
4. Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Страчунский Л.С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. Пособие для врачей. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003; 5 (2): 167–174.
5. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Щербук Ю.А. и др. Эпидемиология ото- и риносинусогенных внутричерепных осложнений в Российской Федерации. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2015; 7 (S1): 31–33.
6. Коркмазов М.Ю., Ангелович М.С., Ленгина М.А., Ястремский А.П. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. Медицинский совет. 2021; 18: 192–201.
7. Gilani S., Shin J.J. The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2017; 157 (6): 1048–1052.
8. Малявина У.С. Особенности течения, диагностики и хирургического лечения хронического синусита в детском возрасте. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 2021.
9. Рязанцев С.В., Кириченко И.М., Савлевич Е.Л. и др. Возрастные особенности течения острого и хронического риносинусита. Вестник оториноларингологии. 2024; 89 (1): 64–72.
10. Grimm D., Hwang P.H., Lin Y.T. The link between allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2023; 31 (1): 3–10.
11. Schleimer R.P., Kato A., Peters A., et al. Epithelium, inflammation, and immunity in the upper airways of humans: studies in chronic rhinosinusitis. Proc. Am. Thorac. Soc. 2009; 6 (3): 288–294.
12. Коркмазов М.Ю. Теории биорезонанса и возможности его применения в лор-практике. Российская оториноларингология. 2009; 2 (39): 92–96.
13. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Корнеевков А.А. и др. Современные эпидемиологические особенности ото- и риносинусогенных внутричерепных осложнений. Вестник оториноларингологии. 2015; 80 (6): 32–37.
14. Коркмазов М.Ю. Хронические тонзиллиты и анализ физических методов воздействия. Вестник оториноларингологии. 2006; 5: 299–300.
15. Tan N.C., Foreman A., Jardeleza C., et al. Intracellular Staphylococcus aureus: the Trojan horse of recalcitrant chronic rhinosinusitis? Int. Forum Allergy Rhinol. 2013; 3: 261–266.
16. Chandra R.K., Lin D., Tan B., et al. Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases. Am. J. Otolaryngol. 2011; 32: 388–391.
17. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Шаталов В.А. и др. Клинико-диагностические особенности оториносинусогенных внутричерепных гнойно-воспалительных заболеваний, осложнившихся сепсисом. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2016; 175 (6): 13–19.
18. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А. Особенности неспецифической профилактики и лечения пациентов с обострением хронического тонзиллита. РМЖ. 2017; 25 (23): 1688–1694.
19. 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.
20. D'Herelle F. On an invisible microbe antagonistic toward dysenteric bacilli. Res. Microbiol. 2007; 158 (7): 553–554.
21. Haddad Kashani H., Schmelcher M., Sabzalipoor H., et al. Recombinant endolysins as potential therapeutic against antibiotic-resistant Staphylococcus aureus: current status of research and novel delivery strategies. Clin. Microbiol. Rev. 2018; 31 (1): 10–1128.
22. Подкопаева Ю.Ю., Кривопапов А.А. Современные представления о диагностике и лечении хронических двусторонних паралистических стенозов гортани (литературный обзор). Российская оториноларингология. 2013; 6: 146–155.
23. Miyake M.M., Bleier B.S. Future topical medications in chronic rhinosinusitis. Int. Forum Allergy Rhinol. 2019; 9 (S1): S32–S46.
24. 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.
25. Golkar Z., Bagasra O., Pace D.G. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. J. Infect. Dev. Countries. 2014; 8 (2): 129–136.
26. Коркмазов М.Ю., Корнова Н.В., Ленгина М.А. и др. Эффективная антибактериальная терапия внебольничной оториноларингологической респираторной инфекции (клиническое описание). Медицинский совет. 2022; 16 (20): 73–81.
27. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Сеницкий А.И. и др. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. Вестник оториноларингологии. 2019; 84 (3): 16–21.
28. Щетинин С.А., Коркмазов М.Ю., Гизингер О.А. и др. Эффективность терапии хронического аденоидита у детей, проживающих в городе Челябинске, по результатам передней активной риноманометрии и цитокинового профиля смывов с поверхности глоточной миндалины. Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2015; 3 (30): 59–62.
29. Chan B.K., Abedon S.T. Phage therapy pharmacology phage cocktails. Adv. Appl. Microbiol. 2012; 78: 1–23.
30. Hall A.R., De Vos D., Friman V.P., et al. Effects of sequential and simultaneous applications of bacteriophages on populations of Pseudomonas aeruginosa in vitro and in wax moth larvae. Appl. Environ. Microbiol. 2012; 78 (16): 5646–5652.

31. Drilling A., Morales S., Boase S., et al. Safety and efficacy of topical bacteriophage and ethylenediaminetetraacetic acid treatment of *Staphylococcus aureus* infection in a sheep model of sinusitis. *Int. Forum Allergy. Rhinol.* 2014; 4 (3): 176–186.
32. Pei R., Lamas-Samanamud G.R. Inhibition of biofilm formation by T7 bacteriophages producing quorum-quenching enzymes. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014; 80 (17): 5340–5348.
33. Коркмазов М.Ю., Солодовник А.В., Коркмазов А.М., Ленгина М.А. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет.* 2021; (18): 19–27.
34. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Еремин С.А. и др. К вопросу о топической антибактериальной терапии острых риносинуситов. *Вестник оториноларингологии.* 2019; 84 (2): 50–56.
35. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А., Шамкина П.А. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактики осложнений. *РМЖ.* 2019; 27 (8–1): 55–59.
36. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Щербук А.Ю. и др. Внутричерепные гнойно-воспалительные осложнения отогенной этиологии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2017; 176 (6): 101–105.
37. Айзенштадт А.А., Садовникова И.В. Применение бактериофагов в терапии заболеваний лор-органов у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2018; 13 (2): 49–53.
38. Каттер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги. Биология и практическое применение. М.: Научный мир, 2012: 365–369.
39. Speck P.G., Wormald P.J. Is phage therapy suitable for treating chronic sinusitis *Staphylococcus aureus* infection? *Future Microbiol.* 2018; 13 (6): 605–608.
40. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J.G. Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45 (3): 649–659.
41. Янборисова Э.Р., Янборисов Т.М. Влияние пубактериофага на мукоцилиарный клиренс при местном применении у детей с острым синуситом. *Российская ринология.* 1997; 2: 55.
42. Knoll B.M., Mylonakis E. Antibacterial Bioagents Based on Principles of Bacteriophage Biology: An Overview. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (4): 528–534.
43. Kutter E., De Vos D., Gvasalia G., et al. Phage Therapy in Clinical Practice: Treatment of Human Infections. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2010; 11 (1): 69–86.
44. Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Ершова И.Д., Коркмазов М.Ю. Стартовая терапия острого среднего отита у детей. *Врач.* 2016; 1: 43–45.
45. Гизингер О.А., Коркмазов М.Ю., Щетинин С.А. Анамнестические особенности детей с хроническим аденоидитом. *Российская оториноларингология.* 2017; 3: 24–29.
46. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Панченко П.И., Рязанцев С.В. Возможности топической терапии бактериальных лор-инфекций. *Медицинский совет.* 2021; 18: 44–54.
47. Карпищенко С.А., Кривопапов А.А., Еремин С.А. и др. Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *РМЖ.* 2020; 28 (5): 26–30.
48. Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Солодовник А.В. Дифференцированный подход к лечению экссудативного среднего отита с применением мукорегулирующей терапии в детском возрасте. *Российская оториноларингология.* 2014; 2 (69): 31–34.
49. Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Коркмазов М.Ю. и др. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал.* 2019; 100 (2): 226–231.
50. Rodriguez J.M., Woodworth B.A., Horne B., et al. Case report: successful use of phage therapy in refractory MRSA chronic rhinosinusitis. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 121: 14–16.

The Use of Phagotherapy in Chronic Rhinosinusitis

A.A. Krivopalov^{1,2}, N.V. Moroz^{2,3}, P.M. Dakhadaeva¹, E.M. Lapushkin¹, S.Yu. Adamov¹

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

³ Saint-Petersburg Hospital of the Holy Martyr Elizabeth

Contact person: Aleksandr A. Krivopalov, krivopalov@list.ru

Chronic rhinosinusitis is one of the most common reasons for patients to see general practitioners and otolaryngologists. The incidence of rhinosinusitis increases especially in the autumn / winter period and is closely associated with an increase in the frequency of acute respiratory viral infections in children and adults. The suspected cause of the frequency of chronic purulent rhinosinusitis is changes in the nature of the immune response at the local and systemic levels. The growing resistance of bacteria to antibiotics makes the search for alternative treatment methods an urgent task. In addition to the spread of antibiotic resistance in pathogens of ENT diseases, a certain problem is the increasing frequency of allergic reactions to the introduction of antibacterial drugs. In this context, phage therapy based on the use of bacteriophages-viruses that selectively destroy bacteria- is a promising direction that can become an effective alternative or supplement to traditional antibacterial therapy. This review is devoted to the analysis of the current state and prospects of phage therapy in rhinosinusitis.

Keywords: rhinosinusitis, phage therapy, treatment, bacteriophages, infections in otorhinolaryngology, antibiotic resistance