

Аль Харири М.Ж., Попович В.И., Кошель И.В.
Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

Al Hariri M.J., Popovych V., Koshel I.
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Возможность применения поливалентного бактериофага в технологии отложенного назначения антибиотиков у пациентов с острым риносинуситом

Possibility of Use of Bacteriophage in the Technique of Delayed Prescribing of Antibiotics in Patients with Acute Rhinosinusitis

Резюме

Введение. Острый риносинусит (ОРС) можно охарактеризовать как острый бактериальный риносинусит (ОБРС) только примерно в 0,5–5% случаев, поэтому не более 5% пациентов с ОРС требуют назначения антибактериальной терапии. Вместе с тем необоснованная антибактериальная терапия назначается в 54–77% случаев ОРС.

Цель. Определить эффективность поливалентного бактериофага в технологии отложенного назначения антибиотиков у пациентов с острым поствирусным риносинуситом.

Материалы и методы. В исследование включено 155 взрослых пациентов с острым послевиральным РС, получавших поливалентный бактериофаг дополнительно к стандартной терапии либо стандартную терапию.

Критерии оценки: уменьшение выраженности симптомов заболевания, оцененных по балльной шкале согласно шкале MSS на каждом визите по сравнению с 1-м визитом, частота назначений антибиотиков.

Результаты. Применение поливалентного бактериофага в дополнение к стандартной терапии острого послевирального риносинусита обеспечивает клинически значимое, достоверное уменьшение выраженности ринореи, заложенности носа и постназального затекания на 3-й день наблюдения ($p < 0,05$). Аналогичные по интенсивности симптомы у пациентов контрольной группы наблюдались на 5-й день. Таким образом, в первые дни лечения у пациентов основной группы по сравнению с контрольной отмечался «терапевтический выигрыш», позволивший оценить динамику заболевания как положительную и избежать необоснованного назначения антибиотиков. Применение поливалентного бактериофага в стратегии отложенного назначения антибиотиков у пациентов с острым послевиральным риносинуситом позволяет уменьшить назначение антибактериальных препаратов на 20%. В процессе лечения никаких побочных эффектов не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Заключение. Поливалентный бактериофаг – безопасный и эффективный препарат для дополнительного лечения острого поствирусного риносинусита, способствующий снижению потребности в применении антибиотиков. Включение препарата в схему лечения может быть рекомендовано пациентам в рамках стратегии отложенного назначения антибиотиков.

Ключевые слова: острый риносинусит, поливалентный бактериофаг, отложенная антибиотикотерапия.

Abstract

Introduction. Acute rhinosinusitis (ARS) can be characterised as acute bacterial rhinosinusitis (ABRS) in only about 0.5–5% of cases, therefore no more than 5% of patients having ARS need antimicrobial therapy.

Purpose. To evaluate the efficiency of bacteriophage in the technique of delayed prescribing of antibiotics in patients with acute post-viral rhinosinusitis.

Materials and methods. 155 adult patients with acute post-viral RS participated in the trial, who were given polyvalent bacteriophage in addition to the standard therapy or standard therapy.

Evaluation criteria: decrease of the intensity of the symptoms was evaluated in accordance with the MSS scale system during each visit in comparison with the 1st visit, antibiotic prescribing frequency.

Results. The use of polyvalent bacteriophage in addition to the standard therapy in treatment of acute post-viral rhinosinusitis ensures clinically relevant, reliable reduction of symptoms of rhinorrhea, nasal congestion and post-nasal drip on the third day of supervision ($p < 0.05$). There were similar intensity symptoms in the control group on the fifth day of post-intervention. Thus, the intervention group (in comparison with the control group) had “therapeutic advantage” during the first days of treatment, which allowed to assess the course of disease as “positive” and avoid inappropriate use of antibiotics. The use of polyvalent bacteriophage in the technique of delayed prescribing of antibiotics in patients with acute post-viral rhinosinusitis reduces the prescription of antimicrobial drugs by 20%. No patients with adverse effects were registered.

Conclusion. Polyvalent bacteriophage is a safe and effective medication for additional treatment of acute post-viral rhinosinusitis intended to reduce the use of antibiotics. The inclusion of the medication into the treatment regimen could be recommended to the patients as a part of the technique of delayed prescribing of antibiotics.

Keywords: acute rhinosinusitis, polyvalent bacteriophage, delayed antibiotic therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый риносинусит (ОРС) является одной из ведущих причин значительного количества дней пропусков занятий в школе среди детей и работы у взрослых [1]. Согласно EPOS 2020 ОРС у взрослых определяется как внезапное появление двух или более типичных клинических симптомов, один из которых должен быть либо заложенность/обструкция носа, либо отделяемое из носа (ринорея или постназальное затекание), а также \pm боль/давление в области лица и \pm уменьшение либо потеря обоняния длительностью < 12 недель. Другие симптомы включают лихорадку, общую слабость и головную боль [2].

ОРС включает в себя вирусную, поствирусную и бактериальную форму. Острый вирусный риносинусит определяется как наличие остро возникших соответствующих симптомов длительностью до 10 дней при отсутствии их усиления после 5-го дня. Острый поствирусный риносинусит диагностируется при усилении симптомов после 5-го дня или их сохранении после 10-го дня [2]. В США поствирусный риносинусит именуется как острый невирусный риносинусит [3]. Таким образом, термины «острый поствирусный РС» и «острый невирусный РС» в руководящих документах Европы и США были выбраны, чтобы указать, что большинство случаев ОРС не являются бактериальными. Только около от 0,5% до 5% случаев ОРС можно охарактеризовать как острый

бактериальный риносинусит (ОБРС). Если вирусный РС диагностировать относительно несложно, то до сегодняшнего дня не существует ни одного стандартного параметра для дифференциального диагноза между поствирусным и бактериальным ОРС. В EPOS 2020 предложены критерии, которые оценивают наличие или отсутствие ряда анамнестических данных и клинических симптомов. К ним относится наличие не менее 3 из следующих симптомов: температура ≥ 38 °С, вторая волна заболевания, односторонняя локализация, острая боль, повышение показателей СОЭ/СРБ [2, 3].

Основная причина ОРС в первые 10 дней заболевания – это, как правило, различные вирусы (риновирус, вирус парагриппа типа 1 и типа 2, коронавирус, вирус гриппа). Все они повышают концентрацию провоспалительных цитокинов и число нейтрофилов [4]. Их активность приводит к расстройствам мукоцилиарного клиренса в результате повреждения реснитчатого эпителия, а также усилению выделения вязкого секрета. Эти изменения приводят к постепенному ухудшению состояния остиомеатального комплекса, расстройствам вентиляции и нарушениям дренажа околоносовых пазух. Аналогичная реакция наблюдается и при бактериальной инфекции. Как следствие, можно с большой вероятностью ошибочно ОПВРС диагностировать как бактериальный РС, в результате чего необоснованно назначается антибактериальная терапия. В EPOS 2020 констатируется факт, что применение тестирования на реактивные белки, рекомендованное в EPOS 2012, не уменьшило необоснованное назначение антибиотиков [2]. Однако ОРС является одним из самых частых диагнозов для назначения антибиотиков, хотя доказательств того, что это сокращает продолжительность болезни, отсутствуют. В Украине при ОРС педиатры назначают антибиотики в 32%, врачи общей практики в 54%, отоларингологи в 77% случаев [5]. В других странах антибиотики также назначаются при ОРЗ в 4–9 раз чаще, чем рекомендовано терапевтическими рекомендациями [6].

Одна из стратегий по сокращению числа ненужных назначений – отложенное назначение антибиотиков. Предполагается, что пациенты и врачи могут быть более склонными согласиться с таким курсом лечения, в сравнении с незамедлительным назначением или отсутствием назначений антибиотиков у людей с инфекциями дыхательных путей [7].

Основным условием возможности реализации стратегии отложенного назначения антибиотиков является назначение лечения с доказанной эффективностью. Согласно рекомендациям, фармакотерапия острого послевирусного риносинусита включает лечебные ирригации изотоническим раствором морской соли и топические кортикостероиды [2, 13]. Однако указанные средства не охватывают всего спектра патогенетических механизмов формирования ОБРС. Недостаточная эффективность лечения, особенно в первые несколько дней, когда принимается решение об отложенном назначении, является основной причиной назначения антибиотиков на повторных визитах, что необоснованно [2, 3]. Исходя из этого, возникает необходимость в использовании препаратов с дополнительным действием на патогенез формирования бактериального риносинусита.

В свете этих данных применение бактериофагов могло бы быть интересным, поскольку согласно исследованиям они способны влиять на

ряд патологических процессов [8, 9]. За свою историю бактериофаги пережили и повальный интерес к ним в эпоху их зарождения, и практически полное забвение в 60–80-е годы. И антибиотики, и бактериофаги действуют непосредственно на микробы, только антибиотики губят не только патогенную, но и нормальную микрофлору, нарушая естественный баланс, в то время как бактериофаги действуют только на определенные микроорганизмы. Фаги, в отличие от антибиотиков, могут быть использованы не только для лечения, но и для профилактики инфекционных заболеваний. Они не токсичны, не имеют противопоказаний к применению, могут быть использованы в сочетании с любыми другими лекарственными препаратами [10–12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинической эффективности поливалентного бактериофага для использования в стратегии отложенного назначения антибиотиков по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию ОПВРС согласно клиническим рекомендациям [13].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 155 амбулаторных пациентов, у которых был диагностирован острый поствирусный риносинусит. Все пациенты разделены на две группы: основную (n=80) и контрольную (n=75). В основную группу (n=80) включено 24 (30,0%) мужчины и 56 (70,0%) женщин, в контрольную группу (n=75) включено 20 (26,7 %) мужчин и 55 (73,3%) женщин. Средний возраст пациентов основной группы составил 36,24 года, контрольной – 41,29 года.

Диагностические и дифференциально-диагностические критерии острого риносинусита оценивались в соответствии с рекомендациями, представленными в европейских и национальных клинических руководствах [2, 14]. Клинический диагноз послевирусного риносинусита определяется при наличии соответствующих симптомов длительностью более 10 дней либо усилении симптомов риносинусита после 5-го дня.

Критерии включения: установленный диагноз «острый поствирусный РС», тяжесть симптоматики с суммарным значением от 8 до 15 баллов по шкале MSS (Main Symptoms Severity score): выделения из носа, стекание отделяемого по задней стенке глотки, заложенность носа, головная боль, лицевая боль. Ключевые симптомы оценивались врачом от 0 до 4 баллов: 0 – симптом отсутствует, 1 – незначительное проявление, 2 – умеренное, 3 – сильное, 4 – очень сильное.

Критерии невключения: диагноз вирусного, аллергического риносинусита, известная непереносимость лекарств, более 14 дней от момента начала заболевания, тяжелое течение, требующее госпитализации или терапии антибактериальными препаратами, наличие иммунодефицитных состояний, наличие хронической патологии и анатомических аномалий остиомеатального комплекса, которые могут влиять на исход заболевания.

Критерии исключения: появление ПР, отсутствие выполнения врачебных рекомендаций.

Пациенты двух групп были сопоставимы по основным клиническим и прогностическим признакам.

Все пациенты с первого дня получали ирригационную терапию изотоническим раствором морской воды 4 раза в день и топический кортикостероидный препарат (мометазона фуроат) в суммарной дозе 200 мг (по 2 инстилляции в каждую половину носа 2 раза в сутки).

Пациентам основной группы с первого дня лечения дополнительно назначали поливалентный бактериофаг. Введение препарата осуществлялось капельно в полость носа по 2–10 мл 3 раза в день, в каждый носовой ход в течение 7–10 суток. Препарат способен специфически лизировать такие бактерии, как *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, зарегистрирован в Украине и доступен без рецепта. Утвержденными показаниями к применению являются профилактика и лечение гнойно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и уха.

Все данные пациентов оценивались в начале исследования и в течение 10 дней наблюдения (табл. 1).

Таблица 1
Расписание визитов

V (визит)	V1			V2		V3					V4
День	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Основная гр.

Основное лечение + бактериофаг

Контрольная гр.

Основное лечение

V1	день 0	Включение в исследование, назначение лечения
V2	день 3±1	Оценка состояния, принятие решения об а/б терапии
V3	день 5±1	Оценка состояния, эффективности лечения
V4	день 10±1	Оценка состояния, эффективности лечения

Table 1
Schedule of visits

V (visit)	V1			V2		V3					V4
Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Treatment group

Reference treatment + Bacteriophage

Control group

Reference treatment

V1	day 0	Screening, prescription of treatment
V2	day 3±1	Status evaluation, possible prescription of antibiotics
V3	day 5±1	Evaluation of treatment efficacy
V4	day 10±1	Evaluation of treatment efficacy, end of treatment

В рамках каждого визита оценивались основные симптомы согласно шкале MSS. На визите 2 (V2) оценивалось состояние пациента согласно критериям оценки и совместно с пациентом принималось решение о необходимости назначения антибактериальной терапии. Главным критерием эффективности являлось: уменьшение выраженности симптомов заболевания, оцененных по балльной шкале согласно шкале MSS на каждом визите по сравнению с 1-м визитом, частота назначений антибиотиков. Показаниями для назначения антибактериальной терапии было ухудшение либо отсутствие улучшения основных (отделяемое из носа, заложенность носа) и дополнительных (боль в проекции пазух (лицевая) и головная боль) клинических симптомов на V2.

Анализ данных: данные были представлены в описательном виде; различия между двумя группами были проверены при помощи парного теста с использованием двустороннего 95% доверительного интервала (95% ДИ) со значением $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Типичными (главными) клиническими симптомами послевирусного ОРС являются отделяемое из носа (ринорея или постназальное затекание), заложенность носа, а также дополнительные: боль в проекции пазух (лицевая) и головная боль. В табл. 2 представлена выраженность симптомов в баллах согласно 4-балльной шкале у пациентов с поствирусным риносинуситом.

При оценке врачом симптома «отделяемое из носа» (ринорея) обе группы продемонстрировали сопоставимые по выраженности показатели при V1: 3,0 балла в основной группе и 2,93 в контрольной. В процессе лечения отмечается регрессия выраженности ринореи у пациентов с 3,0 до 2,41 балла на V2 до 1,35 на V3 и до 0,00 на V4 в основной группе. Аналогичная тенденция прослеживается и у пациентов контрольной группы: с 2,93 до 2,63 балла на V2 до 1,60 на V3 и до 0,00 на V4.

На V1 выраженность заложенности носа была сопоставимой в группах: 3,0 в основной и 2,99 в контрольной. Отмечается регрессия выраженности заложенности носа у пациентов основной группы с 3,0 до 2,51 балла на V2 до 1,94 на V3 и до 0,13 на V4, у пациентов контрольной группы: с 2,99 до 2,67 балла на V2 до 1,75 на V3 и до 0,21 на V4.

Постназальное затекание в основной группе на V1 оценивалось в 3,0, на V2 отмечалась регрессия до 2,21, на V3 до 1,03 и до 0,00 на V4. В контрольной группе с 2,87 на V1 отмечалась регрессия симптома до 2,48 на V2, до 1,17 на V3 и до 0,00 на V4.

Боль в проекции пазух (лицевая боль) на V1 у пациентов основной группы оценивалась в 1,05 балла, контрольной – в 1,12. В процессе наблюдения и лечения на V2 отмечалось сопоставимое незначительное усиление симптома: до 1,50 и 1,87 балла соответственно. Начиная с V3 отмечается регрессия симптома до 0,29 и 0,13 и до полного отсутствия симптома в обеих группах на V4.

Головная боль была более выраженной по сравнению с лицевой и на V1 составляла 1,96 у пациентов основной группы и 1,89 – в контрольной. На V2 регрессия составила соответственно до 1,78 и 1,97, V3 – по 0,56, и на V4 симптом пациентов не беспокоил.

Таблица 2

Выраженность симптомов в баллах у пациентов с поствирусным РС в процессе лечения

Показатель	Визит (V)	Основная группа			Контрольная группа		
		n	Ср. арифм.	Станд. отклонение	n	Ср. арифм.	Станд. отклонение
Ринорея	V 1	80	3,00	0,00	75	2,93	0,25
	V 2	80	2,41	0,50	75	2,63	0,54
	V 3	80	1,35	0,48	75	1,60	0,49
	V 4	80	0,00	0,00	75	0,00	0,00
Заложенность носа	V 1	80	3,00	0,00	75	2,99	0,12
	V 2	80	2,51	0,50	75	2,67	0,47
	V 3	80	1,94	0,24	75	1,75	0,44
	V 4	80	0,13	0,33	75	0,21	0,41
Постназальное затекание	V 1	80	3,00	0,00	75	2,87	0,34
	V 2	80	2,21	0,77	75	2,48	0,70
	V 3	80	1,03	0,32	75	1,17	0,53
	V 4	80	0,00	0,00	75	0,00	0,00
Лицевая боль	V 1	80	1,05	0,63	75	1,12	0,66
	V 2	80	1,50	1,38	75	1,87	1,42
	V 3	80	0,29	0,46	75	0,13	0,34
	V 4	80	0,00	0,00	75	0,00	0,00
Головная боль	V 1	80	1,96	0,54	75	1,89	0,56
	V 2	80	1,78	1,09	75	1,97	1,30
	V 3	80	0,56	0,59	75	0,56	0,50
	V 4	80	0,00	0,00	75	0,00	0,00

Table 2

The severity of symptoms in points in patients with acute post-viral rhinosinusitis during treatment

Index	Visit (V)	Main group			Control group		
		n	Average	Standard deviation	n	Average	Standard deviation
Rhinorrea	V 1	80	3.00	0.00	75	2.93	0.25
	V 2	80	2.41	0.50	75	2.63	0.54
	V 3	80	1.35	0.48	75	1.60	0.49
	V 4	80	0.00	0.00	75	0.00	0.00
Nasal congestion	V 1	80	3.00	0.00	75	2.99	0.12
	V 2	80	2.51	0.50	75	2.67	0.47
	V 3	80	1.94	0.24	75	1.75	0.44
	V 4	80	0.13	0.33	75	0.21	0.41
Post-nasal leakage	V 1	80	3.00	0.00	75	2.87	0.34
	V 2	80	2.21	0.77	75	2.48	0.70
	V 3	80	1.03	0.32	75	1.17	0.53
	V 4	80	0.00	0.00	75	0.00	0.00
Facial pain	V 1	80	1.05	0.63	75	1.12	0.66
	V 2	80	1.50	1.38	75	1.87	1.42
	V 3	80	0.29	0.46	75	0.13	0.34
	V 4	80	0.00	0.00	75	0.00	0.00
Headache	V 1	80	1.96	0.54	75	1.89	0.56
	V 2	80	1.78	1.09	75	1.97	1.30
	V 3	80	0.56	0.59	75	0.56	0.50
	V 4	80	0.00	0.00	75	0.00	0.00

В табл. 3 представлено относительное изменение выраженности симптомов заболевания в динамике на контрольных визитах по сравнению с первым.

Как видно из данных табл. 2 и 3, на визите 2 (V2) отмечается более выраженная регрессия симптомов послевирусного РС, особенно таких как ринорея, постназальное затекание и заложенность носа у пациентов основной группы по сравнению с контрольной.

В табл. 4 представлены данные сравнительного анализа динамики показателей выраженности симптомов между группами. Они были вычислены как индивидуальные разности для каждого пациента по каждому параметру по сравнению с первым визитом: $dT2 = \text{Визит 2} - \text{Визит 1}$, $dT3 = \text{Визит 3} - \text{Визит 1}$, $dT4 = \text{Визит 4} - \text{Визит 1}$. Сравнение между

Таблица 3
Относительное изменение выраженности симптомов заболевания в %

Показатель	Контрольная точка	Основная группа, %	Контрольная группа, %
Ринорея	Визит 1 – Визит 2	-19,7	-10,2
	Визит 1 – Визит 3	-55,0	-45,4
	Визит 1 – Визит 4	-100,0	-100,0
Заложенность носа	Визит 1 – Визит 2	-16,3	-10,7
	Визит 1 – Визит 3	-35,3	-41,5
	Визит 1 – Визит 4	-95,7	-93,0
Стекание по задней стенке	Визит 1 – Визит 2	-26,3	-13,6
	Визит 1 – Визит 3	-65,7	-59,2
	Визит 1 – Визит 4	-100,0	-100,0
Лицевая боль	Визит 1 – Визит 2	42,9	67,0
	Визит 1 – Визит 3	-72,4	-88,4
	Визит 1 – Визит 4	-100,0	-100,0
Головная боль	Визит 1 – Визит 2	-9,2	-4,2
	Визит 1 – Визит 3	-71,4	-70,4
	Визит 1 – Визит 4	-100,0	-100,0

Table 3
The relative change of the severity of symptoms of the disease (%)

Index	Check Point	Main group, %	Control group, %
Rhinorrea	Visit 1 – Visit 2	-19.7	-10.2
	Visit 1 – Visit 3	-55.0	-45.4
	Visit 1 – Visit 4	-100.0	-100.0
Nasal congestion	Visit 1 – Visit 2	-16.3	-10.7
	Visit 1 – Visit 3	-35.3	-41.5
	Visit 1 – Visit 4	-95.7	-93.0
Post-nasal leakage	Visit 1 – Visit 2	-26.3	-13.6
	Visit 1 – Visit 3	-65.7	-59.2
	Visit 1 – Visit 4	-100.0	-100.0
Facial pain	Visit 1 – Visit 2	42.9	67.0
	Visit 1 – Visit 3	-72.4	-88.4
	Visit 1 – Visit 4	-100.0	-100.0
Headache	Visit 1 – Visit 2	-9.2	-4.2
	Visit 1 – Visit 3	-71.4	-70.4
	Visit 1 – Visit 4	-100.0	-100.0

Таблица 4
Сравнение между группами по динамике выраженности симптомов при помощи критерия Манна – Уитни

Показатель	dT	U Манна – Уитни	Wilcoxon W	p-значение (дву-стороннее)	Значимые отличия*
Отделяемое из носа	dT ₂	2171,500	5411,500	0,001	Значимые
	dT3	2128,000	5368,000	0,000	Значимые
	dT ₄	2800,000	6040,000	0,019	Значимые
Заложенность носа	dT ₂	949,500	1300,500	0,030	Значимые
	dT3	778,000	3628,000	0,807	Незначимые
	dT ₄	850,000	3700,000	0,195	Незначимые
Стекание по задней стенке	dT ₂	2216,000	5456,000	0,002	Значимые
	dT3	2292,500	5532,500	0,001	Значимые
	dT ₄	2600,000	5840,000	0,001	Значимые
Лицевая боль	dT ₂	2667,500	5907,500	0,221	Незначимые
	dT3	2542,500	5392,500	0,074	Незначимые
	dT ₄	2829,000	5679,000	0,489	Незначимые
Головная боль	dT ₂	2656,000	5896,000	0,196	Незначимые
	dT3	2858,000	6098,000	0,575	Незначимые
	dT ₄	2820,500	6060,500	0,427	Незначимые

Примечание: * вывод сделан при уровне значимости 0,05.

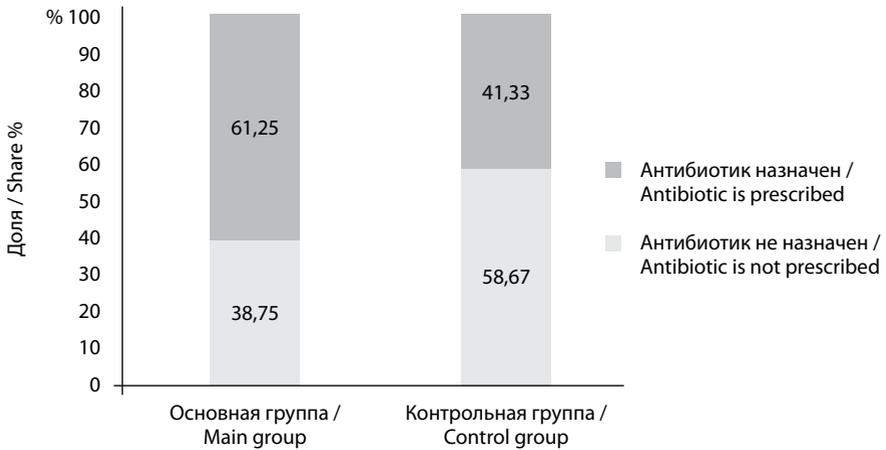
Table 4
Comparison between groups according to the dynamics of severity of the symptoms using the Mann – Whitney test

Index	dT	U Mann – Whitney	Wilcoxon W	p-value (two-way)	Significant differences *
Rhinorrea	dT ₂	2171.500	5411.500	0.001	Significant
	dT3	2128.000	5368.000	0.000	Significant
	dT ₄	2800.000	6040.000	0.019	Significant
Nasal congestion	dT ₂	949.500	1300.500	0.030	Significant
	dT ₃	778.000	3628.000	0.807	Not significant
	dT ₄	850.000	3700.000	0.195	Not significant
Post-nasal leakage	dT ₂	2216.000	5456.000	0.002	Significant
	dT3	2292.500	5532.500	0.001	Significant
	dT ₄	2600.000	5840.000	0.001	Significant
Facial pain	dT ₂	2667.500	5907.500	0.221	Not significant
	dT3	2542.500	5392.500	0.074	Not significant
	dT ₄	2829.000	5679.000	0.489	Not significant
Headache	dT ₂	2656.000	5896.000	0.196	Not significant
	dT3	2858.000	6098.000	0.575	Not significant
	dT ₄	2820.500	6060.500	0.427	Not significant

Note: * the conclusion is made in the significance level 0.05.

группами по этим показателям (dT_i) выполнялось при помощи критерия Манна – Уитни.

По динамике выраженности основных симптомов ОРС: отделяемое из носа, заложенность носа, стекание по задней стенке глотки – группы статистически значимо различались на V2 (p<0,05). Различия по динамике дополнительных симптомов – головная и лицевая боль – были недостоверные (p>0,05).



Динамика назначения антибиотиков в группах

Dynamics of antibiotic prescription in groups

Согласно дизайну исследования на V2 (3-й день лечения) проводилась комплексная оценка состояния пациента и принималось решение о необходимости назначения антибактериальной терапии. На рисунке представлены данные по отсроченному назначению антибиотиков у пациентов с острым послевирусным РС.

Необходимость назначения антибиотиков в основной группе была у 31 пациента из 80 и составила 38,75%. В контрольной группе антибиотик назначен 44 пациентам из 75, что составило 58,67%. Без назначения антибактериальной терапии лечение продолжили 61,25% пациентов основной и 41,33% контрольной группы. В табл. 5 представлены сравнительные данные по назначению антибиотиков у пациентов с ОПВРС при помощи критерия χ^2 .

Отмечается достоверная разница в назначении антибиотиков между пациентами основной и контрольной группы ($p < 0,05$).

Безопасность и переносимость: анализ результатов оценки переносимости показал, что лечение было хорошо переносимым или очень

Таблица 5

Сравнение групп по назначению антибиотиков при помощи критерия χ^2

Параметр	Группа	N	χ^2	p-значение
Кол-во назначений антибиотиков	Основная	31	5,377	0,0204
	Контрольная	44		

Примечание: * вывод сделан при уровне значимости 0,05.

Table 5

χ^2 comparison of antibiotic prescribing groups

Parameter	Group	N	χ^2	p-value
Number of antibiotic prescriptions	main	31	5.377	0.0204
	control	44		

Note: * conclusion is made in the significance level 0.05.

хорошо переносимым во всех случаях. В процессе лечения никаких побочных эффектов не было зарегистрировано ни у одного пациента.

ОРС включает в себя вирусный (обычная простуда), поствирусный (невирусный) и бактериальный варианты течения. Термин «поствирусный ОРС» или «невирусный ОРС» был выбран, чтобы указать, что большинство случаев ОРС не являются бактериальными. Однако антибиотики при ОРС назначаются в 4–9 раз чаще, чем рекомендовано клиническими рекомендациями [6]. В связи с этим тактика отложенного назначения антибиотиков является перспективной с точки зрения уменьшения количества их необоснованных назначений.

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что применение поливалентного бактериофага в дополнение к стандартной терапии острого послевирусного риносинусита имеет доказанный терапевтический эффект уже в первые дни лечения. Пациенты в основной группе продемонстрировали клинически значимое, достоверное уменьшение выраженности основных симптомов ОРС (ринорея, заложенность носа, постназальное затекание) на V2 ($p < 0,05$). Указанные симптомы являются диагностически важными (большими) симптомами ОРС. При поствирусном риносинусите они связаны в основном с повреждением реснитчатого эпителия, усилением отека и образования вязкого секрета. Это способствует активации разнообразной поливалентной флоры, не являющейся непосредственным патогеном ОБРС, но приводящей к «утяжелению» воспалительных изменений полости носа. Эти изменения приводят к постепенному ухудшению состояния остиемеатального комплекса, расстройству вентиляции и нарушению дренажа из околоносовых пазух, что в свою очередь является основным патогенетическим механизмом формирования ОБРС. В связи с этим наличие клинического улучшения можно расценивать как профилактику его развития.

Еще один из важных симптомов ОРС – боль, головная и лицевая. Как известно, при послевирусном риносинусите болевой синдром связан с отечно-воспалительными изменениями слизистой оболочки остиемеатального комплекса и блокадой соустьев. Для коррекции этих изменений рекомендуется эндоназальное применение топического кортикостероида – мометазона фуората [2]. В нашем исследовании не отмечается различий по уменьшению болевого синдрома в основной группе по сравнению с контрольной ($p > 0,005$). Сопоставимые результаты у пациентов обеих групп объясняются клиническим эффектом от применения топического кортикостероида.

Таким образом, важный и интересный вывод заключается в том, что применение поливалентного бактериофага у пациентов с ОПВРС приводит к выраженной, достоверной регрессии таких важных локальных симптомов, как ринорея, постназальное затекание и заложенность носа, головная боль, уже к первому контрольному (V2) визиту пациента ($p < 0,005$). Полученные результаты отражают немногочисленные данные, опубликованные в литературе, которые показывают, что бактериофаг эффективен для лечения ряда инфекций лор-органов [9, 14]. Возможность влияния бактериофага на локальные симптомы ОРС подтверждается ранее полученными данными, что данный препарат имеет выраженную антимикробную активность *in vitro* и *in vivo* у пациентов с риносинуситом [8, 11].

Многие исследователи высказывают мнение, что наличие ринореи, постназального затекания и заложенности носа, а также слабая динамика их регрессии является движущим моментом неоправданного назначения антибиотиков, что является одной из основных причин глобальной проблемы антибиотикорезистентности [15]. Согласно дизайну, в наше исследование включались пациенты с диагностическими критериями острого послевирального (небактериального) РС, не требующего немедленного назначения антибактериальной терапии. Решение о назначении антибиотиков принималось после оценки динамики регрессии симптомов на V2. Антибактериальная терапия считалась обоснованной, если лечение, назначенное на V1, оказывалось малоэффективным.

У пациентов основной группы антибактериальная терапия назначена 31 пациенту из 80 (38,75%). В контрольной антибиотик назначены 44 пациентам из 75 (58,67%). Применение бактериофага с первого дня лечения в рамках стратегии отложенного назначения антибиотиков у пациентов с острым послевиральным риносинуситом позволяет на 20% уменьшить назначение антибактериальных препаратов. Разница статистически достоверна – $p < 0,005$.

Как известно, в условиях вирусного и послевирального риносинусита на фоне воспаления, спровоцированного вирусами, и снижения локальной неспецифической резистентности, связанной с нарушением мукоцилиарного транспорта, создаются условия для активации резидентной бактериальной флоры. Активированные бактерии продуцируют токсины, направленные против иммунной системы, лейкоцитов и эпителиальных клеток, что создает фон для трансформации послевирального РС в бактериальный, типичными патогенами которого являются представители «адской тройки»: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *M. catarrhalis*. Ведущую роль в этом играет *Staphylococcus aureus* [16]. Полученные в исследовании данные объясняются особенностями антибактериального действия бактериофага, способного специфически лизировать *Staphylococcus aureus*.

Таким образом, при трехдневном периоде наблюдения у пациентов основной группы по сравнению с контрольной, отмечался «терапевтический выигрыш», позволивший оценить динамику заболевания как «положительную» и принимать обоснованное решение о тактике антибиотикотерапии, поскольку, согласно данным литературы, необоснованная антибактериальная терапия назначается от 54% до 77% случаев ОРС [5, 6]. Доказанная эффективность лечения ОПВРС с точки зрения выраженной регрессии симптомов в первые дни после его назначения позволит более широко реализовывать стратегию отложенного назначения антибиотиков и многократно снизить количество необоснованных назначений антибактериальных препаратов в первый визит пациента.

Дизайн предусматривал сравнительное исследование, что не дало возможности провести плацебо-контроль. Однако сравнение проводилось с лечением согласно клиническим рекомендациям, которые предусматривают лечение ОПВРС с использованием ирригационной терапии и топического кортикостероида [2, 15]. Влияние указанного лечения можно считать одинаковым в группах. В связи с этим отличия в результатах лечения можно отнести на счет клинических эффектов бактериофага, поскольку групповые характеристики были сопоставимы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было показано, что дополнительное к стандартной терапии использование поливалентного бактериофага для лечения острого поллевирального риносинусита обеспечивает выраженный клинический эффект в первые дни лечения. Достоверно по сравнению с контролем уменьшаются отделяемое из носа (ринорея и постназальное затекание) и заложенность носа. Полученный клинический эффект в первые дни лечения на 20% уменьшает необходимость назначения антибактериальных препаратов. Включение препарата в схему лечения может быть рекомендовано пациентам с острым поллевиральным риносинуситом в рамках стратегии отложенного назначения антибиотиков.

Перспектива дальнейших исследований заключается в изучении эффективности препарата у пациентов с бактериальным риносинуситом.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка – Аль Харири М.Ж.; концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание текста – Кошель И.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Попович В.И.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kilic S.S. (2004) *Recurrent respiratory tract infection. Recent Advances in Pediatrics*, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, pp. 1–18.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. (2020) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, suppl. 29, pp. 1–464.
3. Bird J., Biggs T.C., Thomas M., Salib R.J. (2013) Adult acute rhinosinusitis. *BMJ*, 346: f2687. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f2687>
4. Masood A., Maoumoulidis I., Panesar J. (2007) Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. *Postgrad Med*, 83, pp. 402–8.
5. Available at: www.pharmstandart.com.ua
6. McCullough A.R., Pollack A.J., Hansen M.P., Glasziou P.P., Looke D.F.M., Britt H.C., Del Mar C.B. (2017) Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust*, 207 (2), pp. 65–69. doi: 10.5694/mja16.01042
7. Geoffrey K.P. Spurling, Chris B. Del Mar, Liz Dooley, Ruth Foxlee, Rebecca Farley. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004417>
8. Kozlov V. (2001) Local antimicrobial and anti-inflammatory therapy of rhinosinusitis. Proceedings of the *International Congress "Nose Infections and Allergy"*. Yaroslavl, pp. 37–9.
9. Krasilnikov I., Lysko K., Otrasheska E., Lobastova A. (2011) Medicines of bacteriophages: brief review of the current state and development prospects. *Siberia Medical Journal*, 26 (2), pp. 33–7.
10. Zarivchatskii M., Mugatarov I., Shvetsova Yu. (2008) Use of bacteriophages for treatment of pyoinflammatory diseases of soft tissues. Creation and prospects of use of immunobiological medicines. Proceedings of the *Russian scientific and practical conference*. Perm, pp. 104–6.
11. Sultanov N. (2007) *Antibacterial activity and clinical efficiency of the medicine polyvalent pyobacteriophage refined for treatment of chronic purulent rhinosinusitis [author's abstract]*. Ufa, 20 p.
12. Weber-Dabrowska B., Zimecki M., Kruzel M., Kochanowska I., Lusiak-Szelachowska M. (2006) Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Advances in Medical Sciences*, 51, pp. 242–4.
13. *Unified clinical protocol of primary, secondary (specialised) and tertiary (highly-specialised) medical assistance "Acute Rhinosinusitis"*. Available at: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_85_GRS/2016_85_YKPMO_GRS.pdf
14. Wright A., Hawkins C.H., Anggård E.E., Harper D.R. (2009) A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage medications in chronic otitis due to antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clinical Otolaryngology*, 34 (4), pp. 349–57.
15. Roca I., Akova M., Baquero F., Carlet J., Cavalieri M., Coenen S. (2015) The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.*, 6, pp. 22–29.
16. Brook I. (2002) Bacteriology of acute and chronic frontal sinusitis. *Archives of otolaryngology – head & neck surgery*, 128 (5), pp. 583–5. doi: 10.1001/archotol.128.5.583.

Поступила/Received: 08.11.2020

Контакты/Contacts: popovychvasyl@gmail.com