

УДК 616.284-002.2-06-08:615.281:579.254

**Эффективность и безопасность применения
комплексных препаратов с бактериофагами в местной
терапии при заболеваниях среднего уха
(клиническое исследование)**

Л.А. Лазарева, А.С. Чакрян

*Кафедра ЛОР болезней ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России
350007, Краснодар, ул. Седина, 4*

Ключевые слова: средний отит, бактериофаги, местная терапия, протоколы лечения

Одним из главных направлений современной оториноларингологии является разработка новых диагностических приемов и методов консервативного и хирургического лечения больных с заболеваниями среднего уха. Этот вопрос приобретает особую актуальность в связи с наблюдающейся тенденцией, по данным ВОЗ и МЗ РФ, к увеличению количества больных с острыми, рецидивирующими и хроническими средними отитами [5,6,8,11,15].

Методологическая база лечебных и профилактических мероприятий при гнойных заболеваниях уха основана на изучении этиологических факторов при развитии воспалительного процесса, морфологии височной кости, детализации особенностей патофизиологических изменений [4,7,11,14]. Но до настоящего времени существует ряд направлений отиатрии, делающих усилия врача в местной терапии гнойных процессов при воспалении среднего уха малоэффективными. С учетом высокого фармакоэкономического значения и целесообразности местной терапии гнойных средних отитов, имеется ряд достаточно объективных причин, формирующих сложность в выборе лекарственных препаратов в лечении этих заболеваний и профилактике осложнений [4,7,8,14].

Возрастающая в современных условиях резистентность к антибиотикам патологической микрофлоры, формирующей воспалительный процесс в структурах верхних дыхательных путей и уха, определяет необходимость в создании новых антимикробных препаратов. Способность бактериальной флоры формировать биопленки создает барьер для реализации антибиотических средств и клеток иммунной системы, и практически все штаммы бактерий на настоящий период времени становятся

резистентными к существующим антибиотикам [10,11,14]. В то же время имеются строгие ограничения в применении ряда препаратов в местной терапии заболеваний среднего уха. Это связано с негативным патоморфологическим влиянием ряда активных химических компонентов антимикробных средств на слизистую оболочку структур среднего уха, а также токсичностью в отношении слухового и вестибулярного анализаторов.

Поиск новых путей решения проблемы, возникающей при выборе местных препаратов в лечении больных с патологией среднего уха, лег в основу клинического исследования. Учитывая результативность ранее проведенных экспериментальных работ при лечении гнойных заболеваний наружного и среднего уха с применением бактериофагов у животных, а также положительные результаты отдельных случаев лечения ожогов и других воспалительных заболеваний у человека, исследование данных препаратов в местной терапии отитов приобретает важное практическое и экономическое значение [13,16,17].

Целью проведенного исследования стали оценка возможности использования в местной терапии наружных и средних отитов комплексных препаратов с бактериофагами, клиническое обоснование целесообразности их применения и формирование определенных подходов при использовании с учетом этиопатоморфологии процесса.

В качестве препарата местного действия в исследовании был использован «ОТОФАГ» компании «МикроМир», представляющий собой комплексный препарат с 32 бактериофагами на гелевой основе, с широким спектром антибактериальной активности, отсутствием ототоксического эффекта и побочных действий у больных.

Материал и методы

В период с 2017г. по 2018г. под нашим наблюдением в ФГ УЗ Краевой больницы №3 г.Краснодара (РФ) проходили курсовое лечение 134 больных с различными формами среднего отита. Возраст больных был от 18 до 78 лет (средний возраст $53,5 \pm 2,5$). Принципиальным клиническим критерием для исключения пациентов из проводимого исследования были проведенное ранее хирургическое вмешательство на среднем ухе (радикальная операция открытого или закрытого типа) и ВИЧ-позитивный статус. Все больные были оповещены об использовании у них в местной терапии нового антимикробного средства с бактериофагами и давали письменное согласие на его применение.

Больные в соответствии с формой воспаления были представлены следующими группами: острый бактериальный средний отит в стадии перфорации – 46 больных; экссудативный средний отит при шунтировании барабанной полости – 43 больных; больные с хроническим гнойным средним отитом (ХГСО) – 45. Для объективности оценки

клинического эффекта препарата «ОТОФАГ» гель в исследование были включены пациенты без выраженных общетоксических эффектов и гипертермии, поскольку данные симптомы могли свидетельствовать о возникновении септических или внутричерепных осложнений. Для нивелирования разницы в оценке динамики клинических симптомов и детализации эффективности бактериофагов все больные с отитами в исследовании имели односторонний воспалительный процесс. Анализ клинических проявлений проводился без оценки критериев возрастных групп и половой принадлежности.

В интерпретации клинических проявлений воспалительного процесса в ухе при отомикроскопии были выделены три основных критерия – оторрея, цвет барабанной перепонки и размеры перфорации (при наличии). Первые два критерия оценивались по балльной системе от 0 до 3: оторрея («0» – отсутствие, «3» – «полное» ухо); гиперемия барабанной перепонки («0» – отсутствие гиперемии, серая барабанная перепонка, «3» – максимальная выраженность воспалительной реакции), размеры перфорации при отомикроскопии выражались в миллиметрах и фиксировались сроки ее закрытия при острых формах.

Микрофлора больных с заболеваниями уха исследовалась на первоначальном этапе и на 3, 7 и 10-й дни наблюдений. Забор материала производили в момент отомикроскопии стерильным отсосом в специальный контейнер и доставляли в баклабораторию в сроки до 30 минут в соответствии со стандартной процедурой («Правила получения и транспортировки клинического материала для бактериологического исследования» Минздрава России от 5.10.2010г.). Микробиологическое исследование флоры из уха и носа осуществляли на питательные среды (мясопептонный агар, кровяной агар, желточно-солевой агар – среда Чистовича, среда Эндо, «пестрый ряд» Гиса). Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили врачи-бактериологи клинической лаборатории методом диффузии в среду агар со стандартными индикаторными дисками в разведениях до 10^8 и оценивали количество колоний каждого типа.

Тональная пороговая аудиометрия проводилась всем больным в расширенном диапазоне частот 125-16 000 Гц неоднократно на протяжении всего периода лечения.

Всем пациентам, участвующим в исследовании, было предложено проводить оценку комфортности и удобства в применении предлагаемого препарата с бактериофагами и комплаентности предлагаемой схемы лечения по визуально-аналоговым шкалам (ВАШ) от 1 до 10 (минимальные значения отвечали отсутствием приверженности, а максимальные – свидетельствовали о хорошей переносимости предлагаемого курсового лечения).

Результаты и обсуждение

Учитывая разнообразие этиологических звеньев при гнойно-воспалительных заболеваниях уха при острых и хронических процессах, исследование не было акцентировано на анализ влияния фаготерапии на количественную оценку микрофлоры. Определение спектра основных возбудителей у больных с заболеваниями уха в исследовании позволило провести сопоставление данных первоначального бактериологического анализа флоры, взятой из наружного слухового прохода и барабанной полости (при наличии обширной перфорации) со спектром активности «ОТОФАГ» геля. Антимикробная активность 32 бактериофагов, входящих в состав тестируемого средства, находилась в спектре доминирующей микрофлоры у больных в проведенном исследовании (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides spp*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria spp*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*). Учитывая возможность комплексного влияния «ОТОФАГ» геля в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной флоры, мы не считали необходимым детализировать отдельные варианты бактериологического анализа больных. Более того, повторные данные микробиологического анализа посева флоры у больных всех исследованных групп в процессе лечения на 3, 7 и 10-е сутки не давали четкой корреляции с клиническими изменениями. Этот факт позволил нивелировать результаты микробиологического исследования и акцентироваться только на динамике клинических проявлений. Возможно, более длительные сроки наблюдения и детальный анализ микробиоты не только из уха, но и других областей слизистой оболочки верхних дыхательных путей при заболеваниях уха и проведении иммунологических исследований позволят более полно оценить влияние бактериофагов на воспалительные процессы.

Основываясь на результатах ранее проведенных клинических наблюдений при применении бактериофагов в лечении гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР органов и собственный опыт в фаготерапии [1-3,9,12,18], для каждой из групп больных в исследовании были разработаны и применены различные схемы при использовании «ОТОФАГ» геля.

Кроме того, нами были сформированы основные показания и необходимые условия к включению «ОТОФАГ» геля в комплекс местных лечебных мероприятий при воспалительном процессе уха. К ним были отнесены:

- наличие у больных гнойного или слизисто-гнойного секрета в среднем/наружном ухе и в полости носа;
- возможность проведения ежедневного туалета наружного слухового прохода врачом путем промывания физиологическим раствором;

- обязательный контроль за состоянием и проходимостью носовых ходов (очистка полости носа путем самостоятельного высмаркивания или с применением местных деконгестантов).

Учитывая форму выпуска «ОТОФАГ» как препарата на гелевой основе, при применении в качестве ушных капель для простоты использования мы пришли к мнению, что целесообразно разводить рекомендуемые дозы стерильным физиологическим раствором в пропорции 1:1 непосредственно перед применением (структура средства это предполагает). Эндоназальное использование геля проводилось в соответствии с рекомендациями производителя.

Результаты клинического исследования у больных с воспалительными заболеваниями среднего и наружного уха представлены следующими группами.

Наиболее представительной в исследовании была группа больных с перфоративными формами *острых гнойных средних отитов* (45 пациентов). Все больные этой группы находились на стационарном лечении и получали соответствующее противовоспалительное лечение. Препараты местного действия больным основной группы (25 больных) были заменены на «ОТОФАГ» гель эндоназально, по 2 дозы на трехкратное применение и по 1 дозе в разведении физиологическим раствором 1:1 в наружный слуховой проход также на трехкратном применении. 20 больных контрольной группы получали стандартизованную терапию острого среднего отита (ОСО).

По результатам наблюдения и проведения клинической и функциональной оценки состояния среднего и внутреннего уха, у больных основной группы были получены сопоставимые результаты с классической терапией ОСО. Они отражались в сроках уменьшения или полного купирования воспалительного процесса в среднем ухе, по данным отомикроскопии, на 3-5-е сутки, в отсутствие сенсоневральных нарушений, по

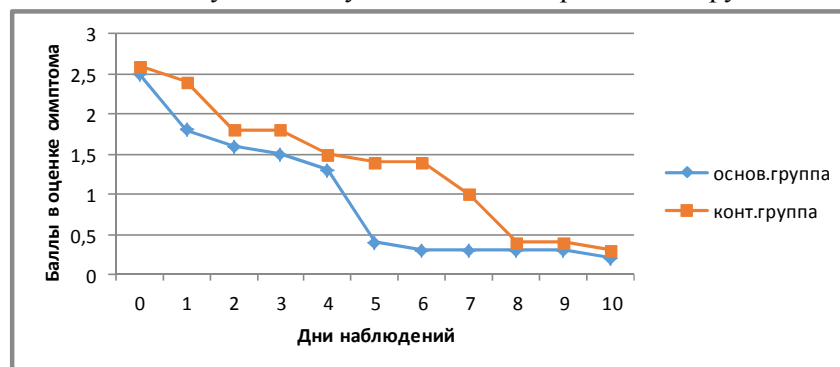


Рис. 1. Динамика изменений в объеме оторреи у больных острым гнойным средним отитом основной и контрольной групп в процессе исследования, по данным балльной оценки симптома («3» – максимально выраженный симптом, «0» – его отсутствие)

данным тональной пороговой аудиометрии, хорошей переносимостью препарата. Результаты купирования клинических проявлений по выделенным критериям отореи и воспалительных явлений барабанной перепонки при отоскопии представлены на рис. 1,2.

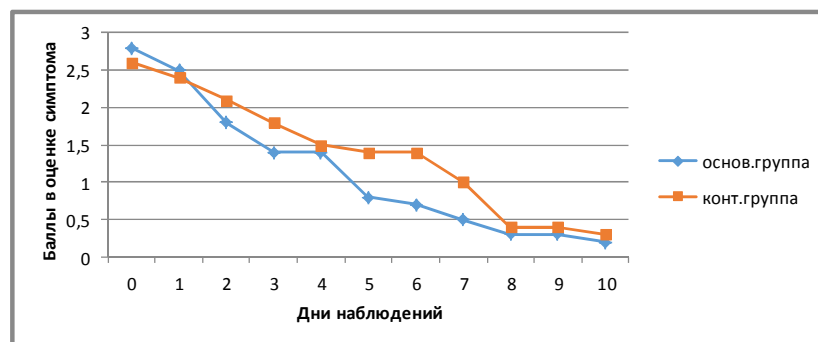


Рис. 2. Динамика изменений в выраженности воспалительных явлений на барабанной перепонке при отомикроскопии у больных острым гнойным средним отитом основной и контрольной групп в процессе исследования, по данным балльной оценки симптома («3» – максимально выраженный симптом, «0» – его отсутствие)

Анализ данных рис.1,2 свидетельствует, что на конечном этапе наблюдений больных с ОСО на 8-10-е сутки купирование воспалительных проявлений со стороны среднего уха и барабанной перепонки в обеих группах было сопоставимо. Но обращает на себя внимание более ранняя положительная динамика у пациентов основной группы как в отношении сроков нормализации отоскопической картины, так и уменьшения/отсутствия отореи.

Аналогичная тенденция при сопоставлении клинических результатов наблюдалась и при оценке уменьшения размеров перфорации барабанной перепонки у больных ОСО: полное закрытие перфорации имело место у 24 больных основной группы (92%) и 16 больных в группе контроля (80%).

Аудиометрическое исследование позволило диагностировать отсутствие ототоксического эффекта при применении препарата «ОТОФАГ» гель у больных с гнойными формами средних отитов. Уменьшение порогов при тональной аудиометрии на $5,5 \pm 4,5$ дБ костной проводимости в зоне разговорных частот мы были склонны отнести к общим эффектам терапии по купированию гнойного процесса в среднем ухе.

В дальнейшем всем больным основной группы было рекомендовано с целью профилактики 2- и 3-кратные недельные курсы применения эндоназально препарата «ОТОФАГ» гель 1 раз в месяц. Динамическое наблюдение за данной категорией больных на протяжении 6 – 9 месяцев позволило зафиксировать только 1 случай рецидива ОСО у больного с

хронической формой риносинусита, в то время как в группе контроля у трех больных с аналогичными явлениями наблюдалось возобновление воспалительного процесса среднего уха.

Другой не менее представительной клинической группой, где в комплекс местных препаратов был включен «ОТОФАГ» гель, были больные с *экссудативными средними отитами* (43 пациента) после проведения тимпанотомии с шунтированием барабанной полости CO₂ лазером. В анамнезе все больные экссудативным средним отитом (ЭСО) имели длительность заболевания от 2 месяцев до одного года и отсутствие положительной реакции при проведении консервативных курсов лечения. В основную группу вошли 23 больных ЭСО, контрольная группа состояла из 20 пациентов с аналогичными клиническими проявлениями и длительностью процесса.

Диагностика ЭСО в основной и контрольной группе больных основывалась на данных отомикроскопии, функционального исследования слуха (тональной аудиометрии, тимпанометрии) и подтверждалась рентгенологическими методами (компьютерной томографией височной кости). Лечебные мероприятия у пациентов основной и контрольной групп с ЭСО, проходивших лечение в условиях стационара, включали проведение шунтирования барабанной полости и применение в послеоперационном периоде короткого курса антибиотикотерапии, деконгестанты, антимикробные препараты в местной терапии. Диаметр перфоративного отверстия в барабанной перепонке при тимпанотомии с применением CO₂ лазера делали не более 1 мм, шунт не устанавливался.

Безусловно, экссудативный средний отит относится к негнойным заболеваниям среднего уха, но специфичность данного вида воспаления обусловлена дисфункцией слуховой трубы и индуцируется отеками или гнойно-воспалительными процессами верхних дыхательных путей [5]. В этой связи, руководствуясь патоморфологическими изменениями не только в среднем ухе при ЭСО, но и в верхних дыхательных путях, принцип применения препарата с бактериофагами у пациентов основной группы (23 больных) был разбит на два этапа.

На первоначальном этапе, непосредственно после проведения шунтирования барабанной полости, нами был применен аналогичный подход и схемы применения комплексного препарата с бактериофагами на гелевой основе, что и у больных с ОСО: системное применение антибиотиков в течение 7 дней, гель «ОТОФАГ» в полость носа по 2 дозы и тимпанальное нагнетание по 1 дозе в разведении с физиологическим раствором трехкратно самостоятельно на протяжении 7-10 дней, ежедневный осмотр врача с проведением отомикроскопии и, при необходимости, удалением отделяемого из наружного слухового прохода путем промывания физиологическим раствором.

Второй этап в применении «ОТОФАГ» геля у больных ЭСО основ-

ной группы состоял в том, что после купирования воспалительных явлений в среднем ухе (закрытия перфоративного отверстия после шунтирования и восстановления слуховой функции) в целях профилактики пациенты продолжали на протяжении 6 месяцев применять гель с бактериофагами в полость носа. Рекомендованная схема состояла из эндоназального применения 2 доз препарата 3 раза в день на протяжении 7 дней ежемесячно с перерывом в три недели. Результатом такого профилактического подхода явилось отсутствие рецидивов экссудативного среднего отита при наблюдении за больными этой группы на протяжении от 9 месяцев до года. Среди больных контрольной группы по результатам наблюдений в 5 случаях (25%) были зафиксированы рецидивы заболевания, потребовавшие проведения дополнительных курсов лечения.

Негативных проявлений со стороны показателей, характеризующих слуховую функцию по данным тональной аудиометрии в расширенном диапазоне частот, в основной группе выявлено не было.

Практически все больные ЭСО основной группы, несмотря на длительный период применения рекомендованных профилактических курсов средства с бактериофагами в местной терапии, следовали указаниям врача и отмечали комплаентность и хорошую переносимость препарата, что подтверждалось данными анкетирования по ВАШ. Средний балл анализа негативных явлений у пациентов при применении в местной терапии препарата с бактериофагами был $1,5 \pm 0,5$ («1» – минимальные проявления, «10» – максимально выражены), по анализу комплаентности – $8,0 \pm 0,5$ («1» – отсутствие приверженности предлагаемой схеме приема, «10» – максимально выраженная приверженность). Только у 2 больных из основной группы нами были зафиксированы отказы от профилактического лечения по личным причинам.

Третья группа больных (46 пациентов) в объеме клинического исследования была представлена пациентами с *хроническим гнойным средним отитом*.

Неоспоримой тактикой в лечении больных с хроническим гнойным средним отитом (ХГСО) является хирургическое лечение. Подготовительный предоперационный период у данной категории больных в основном ориентирован на местное применение антимикробных препаратов с целью создания максимально благоприятных условий при проведении реконструктивных вмешательств на среднем ухе. Кроме того, существует группа больных с ХГСО, у которых проведение планового оперативного лечения не представляется возможным в связи с наличием объективных или отсроченных противопоказаний. В таких ситуациях местная терапия является основным направлением лечебных мероприятий по уменьшению отореи и профилактике осложнений.

Исследование возможности использования в местной терапии комплексного препарата с бактериофагами у больных ХГСО в качестве пре-

доперационной подготовки нами было проведено при местном 7- дневном применении и в дальнейшем на коротком периоде наблюдений от 14 дней до 1 месяца у 45 пациентов. В исследование были включены 24 больных с тубо-тимпанальной формой и 21 больной с аттико-антральной формой. У всех больных ХГСО, наряду с характерными изменениями при отоскопии и функциональными нарушениями слуха, имело место обильное отделяемое из наружного слухового прохода (по анализу выраженности клинических проявлений $2,5 \pm 0,5$ баллов). Характер отореи в основном соответствовал слизисто-гнойным или гнойным выделениям. У всех больных в исследовании «ОТОГАГ»гель был использован в качестве единственного препарата предоперационной подготовки.

Средство, содержащее комплекс с бактериофагами, использовалось при трехкратном суточном применении по 2 дозы с ежедневным туалетом уха стерильным физиологическим раствором эндоурально на протяжении недели. Учитывая патоморфологию ХГСО, мы посчитали целесообразным и обоснованным сочетанное применение препарата и в полость носа в соответствующих инструкции дозах. Всем больным на протяжении всего периода исследования неоднократно проводилась отомикроскопия и тональная аудиометрия в расширенном диапазоне частот от 125 до 16 000 Гц.

Эффективность комплексного применения антимикробного препарата с бактериофагами у больных с тубо-тимпанальной и аттико-антральной по купированию отореи в период предоперационной подготовки представлена на рис.3.

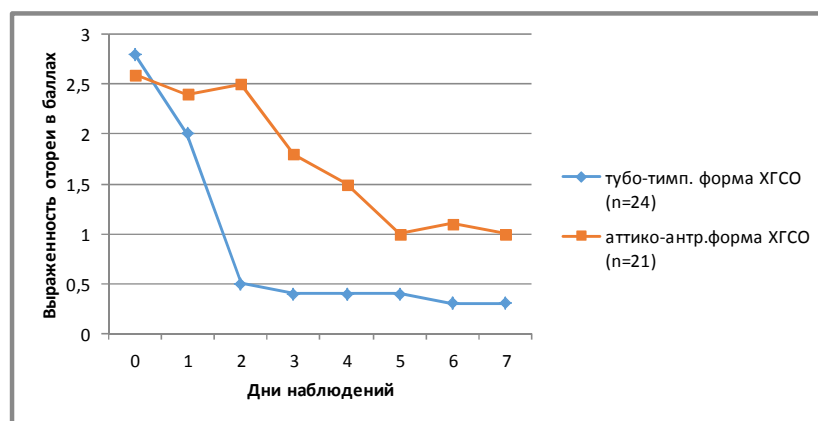


Рис. 3. Динамика изменений в выраженности отореи при отомикроскопии у больных ХГСО с тубо-тимпанальной и аттико-антральной формами по балльной оценке данных («3» – максимально выраженный симптом, «0» – его отсутствие)

В результате наблюдений у 18 больных (75%) с тубо-тимпанальной формой ХГСО оторрея уменьшилась на 2-е сутки и полностью прекратилась на 3-и, у 6 больных было зафиксировано изменение характера

выделений из наружного слухового прохода и значительное уменьшение объема. Это позволило более эффективно провести хирургическое лечение у данной группы больных.

Среди больных с аттико-антральной формой в результате проведенного исследования были получены аналогичные, только отсроченные до 5-6-го дня, положительные результаты в отношении уменьшения оторреи. Прекращение оторреи было зафиксировано у 9 больных этой формой (45%). У 11 больных (55%) с продуктивными проявлениями хронического воспаления в этой группе (грануляциями и полипами) результативность «ОТОФАГ» геля была минимальной или отсутствовала вовсе. Ввиду малой изученности вопроса о влиянии бактериофагов на грануляционную ткань и особенности патоморфологии такого варианта хронического воспаления в среднем ухе, целесообразность использования данного средства у этой категории больных ХГСО является, по данным проведенного исследования, неэффективной.

Данные тональной аудиометрии зафиксировали отсутствие побочного ототоксического воздействия препарата на звуковоспринимающий отдел слухового анализатора.

Таким образом, опыт проведенного клинического исследования по применению «ОТОФАГ» геля, как комплексного средства с бактериофагами в лечебных мероприятиях при различных формах среднего отита, позволяет расширить спектр возможных препаратов местной терапии. На фоне возрастающей резистентности микрофлоры к существующим на настоящее время антибиотикам, наличие альтернативного подхода в лечебных и профилактических мероприятиях при заболеваниях уха является перспективным направлением, имеющим экономический и социальный аспект.

Применение препаратов с бактериофагами, как антимикробных средств местной терапии, у больных с гнойными заболеваниями уха должно контролироваться врачом и требует соблюдения всех необходимых рекомендаций по использованию. Анализ данных клинических исследований по фаготерапии позволяет учитывать ранее полученный опыт применения бактериофагов и формировать эффективные варианты лечения и профилактики при гнойных заболеваниях среднего уха.

Учитывая безопасность и отсутствие токсичности препарата «ОТОФАГ» гель у больных острыми и хроническими формами среднего отита, он может быть рекомендован как безопасное и эффективное средство с положительным местным антибактериальным эффектом. Но следует учитывать, что «ОТОФАГ» является препаратом выбора и его применение должно быть обосновано целесообразностью в каждом конкретном случае.

Поступила 11.04.19

**Միջին ականջի հիվանդությունների ժամանակ
բակտերիոֆագով համակցված դեղամիջոցներով տեղային
բուժման արդյունավետությունը և անվտանգությունը
(կլինիկական հետազոտություն)**

Լ.Ա.Լազարևա, Ա.Ս. Չակրյան

Աշխատանքի նպատակն է գնահատել բակտերիոֆագով համակցված դեղամիջոցներով տեղային բուժման արդյունավետությունը և անվտանգությունը միջին ականջի սուր և քրոնիկ հիվանդությունների ժամանակ՝ հիմնվելով կլինիկական դրսևորումների արտահայտվածության և ընթացքի վրա: Հետազոտվել են 18-76 տարեկան 134 հիվանդ միջին օտիտի տարբեր ձևերով, որոնց տեղային բուժման նպատակով կիրառվել է <<ՕՏՈՖԱԳ>> ժել (համակցված դեղամիջոց, որը պարունակում է լայն սպեկտրի հակամանրէային ազդեցությամբ 32 բակտերիոֆագ): Միջին ականջի թարախային բորբոքմամբ ուղեկցվող հիվանդների մոտ բակտերիոֆագերի ազդեցության արդյունավետության գնահատման կլինիկական ցուցանիշ են համարվել օտորեայի նվազումը /բացակայությունը, օտոմիկրոսկոպիայի պատկերը, ռեմիսիայի տևողությունը: Ֆունկցիոնալ արդյունքները գնահատվել են ըստ ակումետրիայի և 123-16000Հց հաճախականության դիապագոնում տոնալ շեմբային աուդիոմետրիայի տվյալների:

Հետազոտության մեջ դեղամիջոցի կիրառման ընթացքում սուբյեկտիվ զգացողություններն ինքնուրույն գնահատելու համար կիրառված տեսողական -անալոգային սանդղակը ցուցաբերել է հիվանդների կողմից դեղամիջոցի լավ տանելիություն, բացասական զգացողությունների բացակայում, համապատասխանության բարձր աստիճան: Թարախային միջին օտիտների դեպքում կլինիկական և ֆունկցիոնալ ցուցանիշների գնահատումը <<ՕՏՈՖԱԳ>> ժելի տեղային կիրառման ժամանակ վկայում է դեղամիջոցի արդյունավետության և անվտանգության մասին՝ համեմատելով ստուգիչ խմբում բուժման ավանդական մեթոդների հետ:

Ռեցիդիվող և քրոնիկական օտիտներով հիվանդների երկարատև հսկողությունը թույլ է տվել ձևավորել բուժման եղանակներ՝ կիրառելով բակտերիոֆագերի դեղամիջոցներ ինչպես միջին օտիտների սրացումների, այնպես էլ կանխարգելիչ միջոցառումների ժամանակ:

Efficacy and Safety of Gel-Based Preparations with Bacteriophages in Topical Treatment of Middle Ear Diseases (Clinical Research)

L.A. Lazareva, A.S. Chakryan

The aim is to evaluate the efficacy and safety of gel-based preparations with bacteriophages for topical treatment of acute and chronic cases of middle ear infection based on visual evidence and clinical symptoms. The evaluation consisted of 134 patients aged between 18 and 76 with various types of medial otitis who received topical treatment with "OTOFAG" gel (a wide-spectrum anti-bacterial preparation comprising a cocktail of 32 strains of bacteriophages). The efficacy was evaluated with regards to the dynamics in clinical pictures, otomicroscopy and remission lengths. The functional results were evaluated using audiometry with frequency ranges between 125-16000Hz. Visual analogue scale testing demonstrated high tolerance, absence of any discomfort and high levels of patients' adherence. Assessments of clinical results of therapeutic applications of "OTOFAG" gel in treating Mucoid Otitis Media in comparison to patients undergoing conventional therapy in the control group indicated the efficacy and safety of "OTOFAG" gel treatment. Long-term monitoring of patients with chronic recidivating medial otitis resulted in development of protocols for "OTOFAG" gel treatment of acute medial otitis as well as its prophylactic applications.

Литература

1. *Лазарева Л.А., Дорофеева Ю.И.* Опыт применения средств с бактериофагами на гелевой основе в комплексной терапии нозокомиальных риносинуситов. Российская оториноларингология, 2017, 5 (90), с. 119-125.
2. *Лазарева Л.А.* Эффективность использования комплексных средств с бактериофагами в гелевой форме в профилактических и лечебных мероприятиях при хронических средних отитах. Мат. VII Петербургского международного форума оториноларингологов России, 2018, с. 224-225.
3. Микробиоценозы и здоровье человека. Под ред. В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, А.В. Караулова. М., 2015.
4. Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии. Под ред. В.Т. Пальчуна, А.И. Крюкова, М.М. Магомедова. М., 2015.
5. *Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быков В.П.* Заболевания среднего уха. М., 1988.
6. Хронический средний отит: методические рекомендации. Под ред. А.И. Крюкова. М., СПб., 2014.
7. *Чигиринова Е.В.* Совершенствование методов лечения острого среднего отита. Дис... канд. мед. наук. М., 2011.
8. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов: методические рекомендации. Под ред. С.В. Рязанцева. М., 2014.
9. *Carmeli Y., Troillet N., Karchmer A.W. et al.*, 2003. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Arch. Intern. Med. 159, 1127–1132.

10. *Chen S., Burns J.A. & Rudoy R.*, 2006, *Pseudomonas* infection, Available at: <http://www.emedicine.com/ped/TOPICT2701.HTM> (last accessed date: December, 2008).
11. *Hall-Stoodley L., Hu F.Z., Gieseke A. et al.*, 2006, Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 296, 202–211.
12. *Hanlon G.W.*, 2007, Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2, 118–128.
13. *Marza J.A., Soothill J.S., Boydell P. et al.*, 2006, Multiplication of therapeutically administered bacteriophages in *Pseudomonas aeruginosa* infected patients. *Burns* 32, 644–646.
14. *Post J.C., Hiller N.L., Nistico L. et al.*, 2007, The role of bio- films in otolaryngologic infections: update 2007, *Curr. Opin. Otolaryngol., Head Neck Surg.* 15, 347–351.
15. *Rowlands S., Devalia H., Smith C. et al.*, 2001, Otitis externa in UK general practice: a survey using the UK general practice research database. *Br. J. Gen. Pract.* 51, 533–538.
16. *Soothill J.S.*, 1992, Treatment of experimental infections of mice with bacteriophages. *J. Med. Microbiol.* 37, 258–261.
17. *Soothill J.S., Hawkins C., Anggard E.E. et al.*, 2004, Therapeutic use of bacteriophages. *Lancet Infect. Dis.* 4, 544–545.
18. *Sulakvelidze A., Alivadze Z. & Morris J.G.*, 2009, Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 649–659 Available at: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/emrw/047001590X/home>.