

Роль и место бактериофагов в современной оториноларингологии

На сегодняшний день лечение пациентов с бактериальными инфекциями ЛОР-органов является одним из активно обсуждаемых направлений в оториноларингологии. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается неуклонный рост штаммов микроорганизмов, устойчивых к основным классам антимикробных препаратов, что существенно снижает эффективность проводимого лечения, способствует развитию хронического воспалительного процесса и формированию тяжелых патологических состояний. Данная проблема обусловлена рядом причин, среди которых эмпирическое и нерациональное назначение антибактериальных препаратов в амбулаторных условиях, фактическое отсутствие ограничений и контроля за отпуском данной группы лекарственных средств в аптечной сети. В этой связи поиск принципиально новой стратегии рациональной терапии инфекционных заболеваний ЛОР-органов как в России, так и во всем мире имеет важное значение.

Согласно ряду клинических исследований, лечебные бактериофаги с широкой антибактериальной активностью могут стать возможной альтернативой антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам.

В нашей беседе о целесообразности применения бактериофагов для преодоления проблемы антибиотикорезистентности приняли участие: д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Уральского федерального округа Хийир Тагирович Абдулкеримов, д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Приволжского федерального округа Андрей Владимирович Шахов и д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Северо-Западного федерального округа Сергей Валентинович Рязанцев.

ROUND TABLE MATERIALS

The role and place of bacteriophages in modern otorhinolaryngology

Today, treatment of patients with ENT-organ bacterial infections is one of the most actively discussed areas in otorhinolaryngology. In the last decade the steady growth of strains of microorganisms resistant to the main classes of antimicrobial drugs has been observed all over the world, which significantly reduces the efficacy of the treatment, promotes the development of chronic inflammation and the formation of severe pathological conditions. This problem is caused by a number of reasons, including empirical and irrational prescription of antibacterial drugs in outpatient conditions, the actual absence of restrictions and control over the release of this group of drugs in the pharmacy chain. In this regard, the search for a fundamentally new strategy for the rational treatment of infectious diseases of ENT-organs both in Russia and around the world is important.

According to a number of clinical studies, therapeutic bacteriophages with broad antibacterial activity may become a possible alternative to antibiotics and chemotherapeutic agents.

In our conversation about the expediency of using bacteriophages to overcome the problem of antibiotic resistance the following people took part: Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief Otorhinolaryngologist of the Ural Federal District Khiyir Tagirovich Abdulkarimov, Dr of Sci. (Med), Professor, Chief Otorhinolaryngologist of the Volga Federal District Andrey Vladimirovich Shakhov and Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief Otorhinolaryngologist of the North-Western Federal District Sergey Valentinovich Ryzantsev.



Сергей Валентинович Рязанцев, д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Северо-Западного федерального округа



Андрей Владимирович Шахов, д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Приволжского федерального округа



Хийир Тагирович Абдулкеримов, д.м.н., профессор, главный оториноларинголог Уральского федерального округа

– В начале дискуссии всем экспертам был задан один и тот же вопрос: считаете ли Вы перспективным применение бактериофагов в оториноларингологии для лечения инфекционных заболеваний и какое влияние данные препараты могут оказывать на основных возбудителей ЛОР-органов, резистентных к антибиотикам первой, второй и третьей линий?

С.Р.: На современном этапе инфекционные заболевания ЛОР-органов отличаются значительной распространенностью и способны вызывать развитие серьезных осложнений. Нерациональное использование антибактериальной терапии на амбулаторном этапе ведения больных, несоблюдение пациентами рекомендованных схем приема антибиотиков, а зачастую и бесконтрольный их

прием отрицательно влияют на процессы реконвалесценции и профилактики будущих инфекций, стимулируя ежегодное увеличение антибиотикорезистентных штаммов патогенных микроорганизмов. Это значительно усложняет выбор оптимального препарата для стартовой терапии и повышает риск возврата человечества к проблемам прошлого, когда антибиотики были неизвестны, а инфекции широко распространены и неизлечимы. Параллельно с этим повышается интерес к поиску принципиально новых решений и подходов в данном вопросе. Одним из них является возможность терапевтического использования бактериофагов – вирусов, избирательно поражающих только определенные типы бактерий.

При инфекции верхних дыхательных путей, согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, амоксициллин является препаратом первой линии для эмпирической терапии инфекций верхних дыхательных путей. При аллергической реакции немедленного типа на бета-лактамы антибиотики целесообразнее использовать макролиды, при аллергии замедленного типа на бета-лактамы антибиотики – цефалоспорины второго и третьего поколений. Однако при назначении антибактериальной терапии во всех возрастных группах мы довольно часто сталкиваемся не только с повышением пула резистентности патогенных микроорганизмов и формированием бактериальных биопленок, но и с появлением целого ряда побочных эффектов: аллергические реакции, токсическое действие, иммуносупрессия, развитие антибиотик-ассоциированной диареи, что создает необходимость поиска кардинально новых решений для повышения профиля эффективности и безопасности терапии.

Фаготерапия является незаслуженно забытым методом лечения инфекционных заболеваний. С момента публикации в 1921 г. Феликсом Д'Эреллем в Париже первой крупной работы, посвященной бактериофагам, прошло много десятков лет. В г. Горьком (Нижний Новгород) сразу после окончания Великой Отечественной войны в НИИ эпидемиологии и микробиологии была создана лаборатория, которая занималась исследованиями бактериофагов, разработаны многочисленные рекомендации по их использованию в практическом здравоохранении. На сегодняшний день уже накоплен определенный положительный клинический опыт, подтверждающий эффективность бактериофагов при лечении воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Первые попытки успешного применения фаготерапии в отечественной оториноларингологии описаны в работах Н.А. Преображенского, И.И. Гольдмана и многих других врачей-исследователей. Хочется верить, что такое внимание приведет к росту поддержки крайне необходимых в этой области исследований и быстрому прогрессу в развитии способов применения бактериофагов, обеспечив, по крайней мере, одну альтернативу растущей проблеме полирезистентных бактерий.

А.Ш.: Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), лекарственная устойчивость микроорганизмов может в скором времени нивелировать

достижения современной медицины, в том числе в борьбе с инфекционными заболеваниями, сделав их неуправляемыми. Непрерывное развитие биотехнологий на заводах «НПО «Микроген» в Уфе, Перми и Нижнем Новгороде в настоящее время вывело данного производителя фармацевтических препаратов на ведущие позиции по производству лекарственных бактериофагов не только в России, но и в мире.

Спектр производимых этими предприятиями препаратов бактериофагов охватывает весь перечень основных возбудителей инфекционной патологии ЛОР-органов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и другие патогенные и условно-патогенные штаммы бактерий. При этом научный и практический интерес представляют высокая специфичность фаготерапии, поддержание баланса микробиоты, возможность применения данных препаратов при аллергических реакциях, микст-инфекциях, в сочетании с другими лекарственными препаратами, в том числе с антибиотиками, действие которых потенцируется, и создаются условия для предупреждения формирования антибиотик-резистентных штаммов микроорганизмов.

Х.А.: Необходимость поиска новых препаратов, обладающих высокой активностью в отношении основных возбудителей инфекционных процессов верхних дыхательных путей и одновременно имеющих высокий профиль безопасности, является важной проблемой оториноларингологии. Открытие Александром Флемингом (1929 г.) пенициллина и начало эры антибиотиков послужило своего рода барьером для активного изучения лечебных свойств фаготерапии и отодвинуло последнюю на второй план на долгие годы. Пристальное внимание к препаратам бактериофагов на данном этапе обусловлено их уникальными свойствами: интегрируясь в клетку бактерии и в последующем взаимодействуя с ее геномом, фаги реализуют литический эффект, определяемый природой самого вируса, что актуально и эффективно даже в отношении биопленок. Бактериофаги обладают высокой специфичностью, воздействуя на строго определенные клетки, что создает надежный уровень безопасности в отношении облигатной флоры макроорганизма, нивелируя риск развития дисбиоза. Важно отметить совместимость фагов со всеми группами лекарственных препаратов, что удобно для составления комбинированных терапевтических схем при смешанных патологиях.

– Сергей Валентинович, вопрос к Вам: используете ли Вы в своей клинической практике препараты бактериофагов и при каких воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей? Предпочтение какому препарату Вы отдаете?

С.Р.: Начиная с середины XX века появился целый ряд работ, посвященных изучению эффективности применения фаготерапии в детской и взрослой практике при лечении больных с хроническим гнойным средним отитом, острым и хроническим бактериальным риносинуси-

том, тонзиллофарингитом, ларингитом. Полученные результаты несут обнадеживающий характер в отношении элиминации возбудителя, сокращения продолжительности заболевания по сравнению с традиционными терапевтическими методами. Изучение потенциальных возможностей фаготерапии, по нашему мнению, представляет огромный интерес, а накопленный за долгие годы в России опыт по успешному применению данных препаратов позволяет расширять область их применения.

В настоящее время сотрудниками ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России проводится комплексное лечение пациентов с компенсированной формой хронического тонзиллита, одним из основных компонентов которого является вакуумное промывание лакун небных миндалин растворами бактериофагов на аппарате Otopront, использование которого позволяет соблюдать необходимый для работы фагов температурный режим. Выбор фаготерапии в данном случае обусловлен наличием у данных препаратов высокой специфичности и способности при местном применении проникать глубоко в инфекционный очаг, не влияя на облигатную флору и не вызывая дисбиоз.

Предварительная оценка 10-дневных курсов санации лакун небных миндалин с использованием препаратов бактериофагов, по сравнению со стандартным применением антисептических растворов для данной процедуры, показывает благоприятное влияние фаготерапии на создание стойкой и продолжительной ремиссии у больных с хроническим тонзиллитом.

При проведении консервативного лечения препаратами бактериофагов, в том числе при выполнении вакуумного промывания лакун небных миндалин, мы отдаем предпочтение поливалентному пиобактериофагу (Секстафаг®). Основанием для данного выбора является наличие примерно в 20% клинических случаев бактериальных микстинфекций. Секстафаг содержит смесь фаголизатов стафилококков, протей, синегнойной палочки, клебсиел пневмонии, эшерихии коли, стрептококков, которые способны специфически лизировать наиболее значимых возбудителей заболеваний ЛОР-органов.

– Хийир Тагирович, вопрос к Вам: возможно ли применение фаготерапии для профилактики и терапии инфекционных заболеваний ЛОР-органов, в том числе в детской практике и у беременных женщин?

Х.А.: В России препараты бактериофагов производятся в соответствии с требованиями нормативных документов (Фармакопейной статьей), что обуславливает низкую токсичность препаратов и позволяет достичь высокого профиля безопасности. Такая фармацевтическая технология создает уверенность в отсутствии алергогенности препаратов, что подтверждается в клинической практике и описывается множеством исследователей. Чувствительность патогенных штаммов микроорганизмов к препаратам бактериофагов составляет от 70 до 90%, в то время как у антибиотиков данные показатели имеют различные значения – от высоких до близких к полной резистентности. Стоит также отметить удобную форму выпуска препаратов в виде

растворов, которые могут быть использованы не только для промываний и полосканий, но и ингаляционно, что позволяет обеспечить доставку бактериофага непосредственно в очаг инфекции с помощью компрессионного небулайзера и достичь, по данным ряда авторов, выраженного терапевтического эффекта уже на третий день лечения заболеваний верхних дыхательных путей, как острых, так и хронических при их обострениях. Важным аспектом фаготерапии является их безопасность и возможность применения в детской практике, в том числе у новорожденных и в лечении беременных или кормящих женщин.

– Андрей Владимирович, вопрос к Вам: каковы основные преимущества фаготерапии по отношению к антибактериальным препаратам?

А.Ш.: Фаготерапия может быть очень эффективна и в определенных условиях имеет некоторые уникальные преимущества перед антибиотиками. В период неуклонного роста полирезистентности бактерий и дефицита новых эффективных классов антибактериальных препаратов мы имеем препараты бактериофагов, обладающие целым рядом уникальных свойств. В данном случае речь идет о способности фагов к саморегуляции и увеличению их численности до полной элиминации возбудителя из организма. Другое преимущество состоит в том, что фаги способны проникать вглубь тканей даже при местном применении, не теряя при этом высокую специфичность терапевтического действия. Также стоит отметить, что бактериофаги не вызывают иммуносупрессию, дисбиоз слизистой, сочетаются с другими лекарственными средствами, фактически не имеют противопоказаний к использованию и лишены побочных действий, возникающих при проведении практически любой антибактериальной терапии. Более того, применение соответствующих фагов кажется оправданным в случаях, когда бактерии, устойчивые ко всем доступным антибиотикам, угрожают жизни больного. Они особенно полезны в случаях упорных госпитальных инфекций, когда большое количество особо уязвимых людей инфицируются одним и тем же штаммом бактерии в условиях закрытого стационара. Исследователям еще предстоит провести целый ряд исследований по разным аспектам.

– Сергей Валентинович, уже много было сказано о проблеме антибиотикорезистентности. Возможно ли развитие устойчивости бактерий к бактериофагам?

С.Р.: Согласно современным данным, все бактериофаги, в зависимости от характера взаимодействия с бактериальной клеткой, делятся на вирулентные и умеренные. К примеру, стрептококковый бактериофаг использует муреиновую гидролазу против стрептококков группы А, С и Е, он внедряется в клетку-хозяина, ее геном и запускает литический механизм с последующим высвобождением новых бактериальных вирусов. Весь процесс завершается гибелью клетки. Именно такие фаги являются вирулентными в отношении основных возбудителей и успешно используются в терапевтических целях.

Умеренные фаги не вызывают гибель клетки, а при лизогенном взаимодействии с ней встраивают свой

геном в бактериальный, переходя в особую форму, называемую профагом. Такая генетическая информация передается из поколения в поколение, подвергается различным рекомбинациям, индуцируя резистентность бактерий. В этой связи в лечебных целях используются только вирулентные фаги с высокой литической активностью, обеспечивающие полный лизис патогенной флоры в очаге инфекции.

– Хийир Тагирович, требуют ли препараты бактериофагов особых условий хранения, какие формы выпуска целесообразно использовать в ЛОР-патологии и какой курс лечения считается оптимальным?

Х.А.: Учитывая то, что бактериофаги не устойчивы к ультрафиолетовому излучению и высоким температурам, по рекомендации производителя препараты данной группы следует хранить в холодильнике при температуре до 8 °С в упакованном виде, а применять – при соблюдении правил асептики и антисептики. При этом допускается в течение месяца транспортировать препараты бактериофагов при температуре от 9 до 25 °С. Перед применением флаконы взбалтывают, препарат должен оставаться прозрачным, не иметь дополнительного осадка.

Препараты бактериофагов выпускаются в жидкой лекарственной форме, что делает их применение удобным в терапии различных заболеваний ЛОР-органов в виде полосканий, орошений, ингаляций и вливаний. Данная группа препаратов может применяться как в качестве компонента различных комбинированных схем лечения острых и хронических патологий, так и в монотерапии, назначаемой короткими курсами до 5 дней. Наиболее оптимальным в оториноларингологии, по мнению клиницистов, считается применение бактериофаготерапии курсом до 10 дней – в большинстве случаев это обеспечивает элиминацию патогенной флоры, являющейся мишенью, и восстановление микрофлоры организма пациента.

Проведенная дискуссия с ведущими специалистами в области оториноларингологии показывает высокие потенциальные возможности применения препаратов бактериофагов при лечении и профилактики острой и хронической

инфекционной патологии ЛОР-органов в условиях нарастающей антибиотикорезистентности. Современные технологические подходы, используемые в России при производстве данных препаратов, позволяют бактериофагам высокоэффективно и безопасно воздействовать на основные группы патогенных микроорганизмов, существенно снижая риск развития вторичной резистентности.

Таким образом, фаготерапия является перспективным и активно развивающимся направлением, которое подает большие надежды в борьбе с полирезистентной флорой, устойчивой к уже используемым в клинической практике антибактериальным препаратам. Наличие у препаратов бактериофагов целого ряда преимуществ указывает на широкий перечень возможностей их дальнейшего клинического применения в оториноларингологии и практическом здравоохранении в целом.



Материал подготовили М.А. Будковская, Е.С. Артемьева

БАКТЕРИОФАГИ

АКТУАЛЬНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ В УСЛОВИЯХ НАРАСТАЮЩЕЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Многолетний клинический опыт лечения бактериальных инфекций в различных терапевтических областях
- Показаны широкому кругу пациентов:
 - беременные женщины
 - дети от 0 месяцев
 - пациенты с противопоказаниями к приему антибиотиков
- Не угнетают нормальную флору кишечника

МИКРОХГЕН

АО «НПО «Микроген»
127473, г. Москва, 2-й Волконский пер., д. 10
Тел.: 8 495 790 77 73
www.microgen.ru | www.bacteriofag.ru

Рег. удостоверения №№ ПС-001361, П №0256501, ПС-001207, П №0197701, ПС-001988, ПС-000824, ПС-002208, П №0197301, ПС-000700, ПС-001048, ПС-002031, П №0197401, ПС-002032, ПС-001698, П №0197501, П №0197601. Лицензия № 00313-ПС от 16.01.2018.

Информационные материалы

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ