РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

медицинский совет

специальный выпуск | 2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПОЛИКЛИНИКЕ

- ✓ БАКТЕРИОФАГИ – ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В УСЛОВИЯХ ГЛОБАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ
- ✓ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛОР-ОРГАНОВ
- ✓ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ

РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

© ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2016

Б.И. АСЛАНОВ, к.м.н., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

БАКТЕРИОФАГИ – ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

В УСЛОВИЯХ ГЛОБАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

В последнее десятилетие во всем мире отмечается существенный рост интереса к бактериофагам как к профилактическим и лечебным препаратам. Это обстоятельство вызвано неуклонно растущей устойчивостью бактерий к антибиотикам. В условиях глобальной антибиотикорезистентности бактериофаги могут быть эффективными средствами для лечения и профилактики многих бактериальных инфекций. В обзоре представлены основные достижения отечественной науки и здравоохранения в области применения бактериофагов для борьбы с инфекционными заболеваниями. Представлена высокая эффективность фаготерапии в лечении кишечных инфекций. Описаны достижения в области применения бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний другой локализации: инфекций мочевыводящих путей, инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в т. ч. инфекций в области хирургического вмешательства.

Представлены данные о результатах исследований по оценке эффективности фаготерапии, проводимых в других странах.

В обзоре представлены данные о значимости умеренных фагов в усилении патогенного потенциала бактерий. В этой связи делается акцент на необходимости соблюдения рационального подхода к фаготерапии (обязательность оценки чувствительности возбудителей инфекции к бактериофагам перед их применением и использованием для фаготерапии только высоковирулентных фагов).

Ключевые слова:
бактериофаг
фаготерапия
инфекционные заболевания

Последнее десятилетие характеризуется бурным ростом интереса к применению бактериофагов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний различной этиологии.

С момента открытия фагов и в последующем на протяжении почти всего XX в. Россия была признанным лидером в области применения бактериофагов в медицине в качестве диагностических и лечебных препаратов. Однако в конце XX столетия в силу определенных причин было существенно сокращено финансирование и поддержка научной и практической деятельности в области фаготерапии.

За последние годы, благодаря консолидации научных лабораторий и производственных мощностей, творческий потенциал в значительной мере удалось сохранить, и фаговое направление приобрело новые перспективы. Помимо России, в последние годы интерес к вирусам бактерий значительно возрос и во многих других странах. Глобальный и угрожающий рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам и химиопрепаратам заставляет вернуться к старым, незаслуженно забытым в ряде стран методам терапии инфекционных заболеваний.

Использование бактериофагов предусмотрено «Национальной концепцией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», утвержденной главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 06.11.2011. В том же году ученым советом Роспотребнадзора было принято решение о разработке новых препаратов профилактики бактериальных инфекций с пищевым путем передачи на основе бактериофагов [1].

Создание и использование препаратов бактериофагов в качестве альтернативы антибиотикам предусмотрено также утвержденной В.В. Путиным 24.04.2012 «Комплексной программой развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года». Препарат дизентерийного бактериофага с кислотоустойчивой оболочкой включен в утвержденный постановлением Правительства РФ от 14 апреля 2011 г. №270 документ «О порядке и нормах обеспечения изделиями медицинского назначения, лекарственными средствами и медицинской техникой внутренних войск министерства внутренних дел Российской Федерации».

Использование бактериофагов предусмотрено «Национальной концепцией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», утвержденной главным государственным санитарным врачом Российской Федерации

Одной из основных причин бурного роста интереса к бактериофагам является глобальная тенденция к росту устойчивости бактерий к антибиотикам. По заявлению Всемирной организации здравоохранения, многие

открытия в области антибиотикотерапии, сделанные в XX в., могут потерять свою значимость из-за распространения антибиотикорезистентности. В то время как существующие антибиотики теряют свою эффективность, в разработке новых препаратов наблюдается существенный упадок. При сохранении этой тенденции арсенал средств для борьбы с устойчивыми микроорганизмами может быть скоро исчерпан.

Наряду с ростом устойчивости большинства возбудителей «традиционных» инфекционных заболеваний, угрожающие масштабы приобретает развитие антибиотикорезистентности и у возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Устойчивость к антибиотикам развивается у многих ведущих возбудителей ИСМП, таких как *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-устойчивый S. aureus – MRSA), *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, (включая ванкомицин-резистентные штаммы – VRE), *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae*, вырабатывающие бета-лактамазы широкого и расширенного спектра, и ряд других микроорганизмов.

ВОЗ и органы здравоохранения во всем мире привлекают внимание к срочной необходимости решения проблемы лекарственной устойчивости, призывая в т. ч. всемерно поддерживать усилия ученых по разработке принципиально новых решений для борьбы с инфекционными заболеваниями в условиях прекращения разработок новых антибиотиков многими фармацевтическими компаниями.

Сложившиеся условия глобальной резистентности к антибиотикам заставили исследователей во многих странах мира обратить свое внимание на бактериофаги как антибактериальные агенты с высоким потенциалом [2].

Через несколько лет исполнится 100 лет с момента открытия бактериофагов Феликсом Д'Эреллем. В этой связи немаловажно напомнить, что именно Д'Эрелль предложил использовать бактериофаги с лечебной целью. В 1919 г. приготовленные им препараты бактериофага были успешно использованы для лечения дизентерии. В Hôpital des Enfants-Malades в Париже профессор Виктор-Анри Гутинель и его ассистенты, убедившись в безвредности препарата в опытах на себе, назначили его 12-летнему ребенку с тяжелой формой дизентерии. Этот эпизод считается первым случаем клинического применения лечебного бактериофага, хотя данный факт был опубликован позже. Первая публикация о фаготерапии датируется 1921 г., когда во Франции Richard Bruynoghe и Joseph Maisin использовали бактериофаг для лечения стафилококковой инфекции кожи.

В последующие годы во Франции и в США было налажено промышленное производство лечебных бактериофагов. Коммерческая лаборатория Д'Эрелля в Париже выпускала 5 лечебных бактериофагов. Позже производство фагов во Франции осуществляла компания, в настоящее время известная под именем L'Oréal [3]. В США в 40-е гг. XX в. фармацевтическая компания Eli Lilly Company выпускала 6 видов бактериофагов.

Однако вскоре после открытия антибиотиков западная медицина быстро утратила интерес к бактериофагам, но их производство сохранилось в СССР. На территории бывшего СССР первый центр по изучению лечебных бактериофагов и их промышленному производству располагался в Тбилиси, где усилиями Георгия Элиавы был создан Институт исследования бактериофагов. Непосредственное участие в деятельности этого научно-производственного учреждения принимал Д'Эррель.

Исследования по фармакокинетике бактериофагов показали, что при пероральном применении они обладают высокой проникающей способностью в ткани. После приема препаратов бактериофагов фаговые частицы определяются из крови через 1 ч, из содержимого бронхов – через 1,5–2 ч, из мочи – через 2 ч

Кроме Тбилиси, на территории бывшего СССР в промышленном масштабе бактериофаги выпускали в Горьком (Нижний Новгород), Уфе, Перми и некоторых других городах. Сегодня эти предприятия вошли в состав ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, который является единственным производителем бактериофагов как фармацевтических препаратов в России.

В литературе последних лет накоплено большое число свидетельств терапевтической и профилактической активности бактериофагов [4, 5]. Описанное выше первое испытание бактериофагов для лечения дизентерии послужило началом целого ряда исследований по изучению их эффективности в отношении кишечных инфекций. Одним из самых широкомасштабных из них является исследование Bacteriophage inquiry («Исследование бактериофагов»), которое проводилось в 1927–1936 гг. и было сосредоточено на фаготерапии и профилактике холеры в Индии [6].

В Советском Союзе фаготерапия стала общепринятой во время Великой Отечественной войны и в послевоенное время для лечения кишечных инфекций и посттравматических инфекций. В последующем, даже после того, как антибиотики стали доступными, лечение бактериальных инфекций с помощью бактериофагов практиковалось широко.

Из наиболее значимых исследований по фаготерапии кишечных инфекций можно отметить масштабное исследование Е.Г. Бабаловой и соавт. по оценке эффективности фагов против дизентерии [7]. В данном исследовании продемонстрировано, что в группе детей (17 044 человека), получавших бактериофаг, заболеваемость дизентерией была в 2,6 раза ниже по сравнению с контрольной группой детей без препарата (13 725 человек).

Профилактическая эффективность дизентерийного бактериофага была оценена в исследовании Л.И. Анпилова и А.А. Прокудина [8]. Было показано, что частота возникновения дизентерии в группе, получавшей бактериофаг, была в 10 раз ниже, чем в группе без фагового лечения.

Эффективность фаготерапии при кишечных инфекциях была продемонстрирована при использовании адаптированного бактериофага для лечения госпитального сальмонеллеза [9]. Бактериофаг применялся как отдельно, так и в комплексе с антибиотиками фторхинолонового ряда. Была показана высокая терапевтическая и экономическая эффективность. Использование бактериофага позволило сократить сроки лечения различных форм сальмонеллеза в 1,5–2,5 раза, а уровень бактерионосительства в 6–20 раз.

В исследовании Л.Н. Милютина, Н.В. Воротынцева были показаны преимущества фаготерапии острых кишечных инфекций умеренной и низкой степени тяжести по сравнению с использованием антибиотиков и химиотерапевтических препаратов [10].

Учитывая отсутствие негативного воздействия терапевтических фагов на микробиоту, эти препараты представляют особую ценность при лечении дисбиотических состояний. Применение бактериофага с этой целью предусмотрено ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Наряду с кишечными инфекциями, к настоящему времени накоплен большой опыт по фаготерапии бактериальных инфекций другой локализации.

В большинстве этих работ проводилась оценка эффективности местного применения фагов. Так, в работе И.Н. Хайруллина и соавт. [11] сообщается об успешном применении в хирургической практике пиобактериофага у пациентов с инфекциями в области хирургического вмешательства. По данным авторов, применение фага в 2–2,5 раза сокращает сроки заживления ран. В другой работе этого автора отмечено, что местное применение набора бактериофагов при лечении инфицированных ран сокращает сроки их лечения на 3–4 дня по сравнению с традиционными методами лечения [12].

В данном исследовании была оценена терапевтическая и противоэпидемическая эффективность синегнойного бактериофага в клинике гнойной остеологии [13, 14]. Было продемонстрировано, что фаготерапия сопровождалась значительным клиническим эффектом. Также был показан выраженный противоэпидемический эффект: после начала фаготерапии показатель частоты внутрибольничных заражений синегнойной инфекцией снизился в 5 раз.

В представлении большинства клиницистов бактериофаг – это препарат для местного применения. В этой связи особый интерес представляет вопрос о применении фага для лечения инфекционных процессов, при которых местное применение невозможно, или для лечения генерализованных инфекций. Исследования по фармакокинетике бактериофагов показали, что при пероральном применении они обладают высокой проникающей способностью в ткани. После приема препаратов бактериофагов фаговые частицы определяются из крови через 1 ч, из содержимого бронхов – через 1,5–2 ч, из мочи – через 2 ч [15].

К настоящему времени накоплен определенный клинический опыт, подтверждающий эффективность перорального приема фагов для лечения инфекционных заболеваний. Е.Б. Лазарева и соавт. использовали таблетированный дизентерийный поливалентный бактериофаг у пациентов ожогового стационара в течение 7 дней на фоне антибиотикотерапии или отдельно [16]. Авторы исследования высоко оценивают эффективность фаготерапии: в группе больных, получавших бактериофаги, частота инфекции составила 3,7%, в то время как в контрольной группе – 15,1%.

Показателен опыт применения адаптированных фагов для лечения инфекций мочевыводящих путей [17]. Авторы отмечают, что клиническая эффективность фаготерапии адаптированными препаратами составила 93%, нередко превосходя результаты антибиотикотерапии.

Накоплен значительный опыт, свидетельствующий о возможности применения фагов одновременно с другими антимикробными препаратами. По мнению некоторых авторов, перспективным в плане предупреждения формирования антибиотикорезистентных штаммов является сочетанное применение фагов и антибиотиков [18]. В исследовании А.В. Бондаренко и соавт. признано оптимальным сочетанное использование антибиотика и бактериофага в предоперационном и раннем послеоперационном периодах [19]. В данном исследовании отмечается, что применение стафилококкового бактериофага одновременно с антибиотиками позволило снизить частоту находок MRSA с 26,4 до 7,7%.

Относительно новым направлением использования бактериофагов является их применение в качестве пищевых добавок [20].

Накоплен значительный опыт, свидетельствующий о возможности применения фагов одновременно с другими антимикробными препаратами. По мнению некоторых авторов, перспективным в плане предупреждения формирования антибиотикорезистентных штаммов является сочетанное применение фагов и антибиотиков

В зарубежных странах, в которых ведутся исследования бактериофагов как антибактериальных препаратов, оценка из эффективности в основном сводится к экспериментальным исследованиям на животных. Помимо России, из стран, в которых применяется фаготерапия у людей, можно выделить Польшу, а именно исследовательскую группу Стефана Слопека из Института иммунологии и экспериментальной медицины польской Академии наук (г. Вроцлав). Широкую известность этой группе принесла серия статей в Archivum Immunologiae et Therapie Experimentalis, опубликованных в 1980-х гг. [21, 22]. В этих публикациях документируются результаты клинического применения бактериофагов в 10 крупных польских медицинских центрах на протяжении с 1981 по 1986 г. Фаг использовали для лечения 550 больных, из которых 518 ранее получали безуспешную

антибиотикотерапию. В статьях отражены результаты лечения больных с кожными инфекциями, септицемией, абсцессами, инфекциями дыхательных путей, гнойным перитонитом, кишечными инфекциями и др. При этом положительный эффект наблюдался в 75–100% случаев (в среднем 92%), а побочные эффекты фаготерапии практически отсутствовали.

По данным результатов ряда исследований, бактериофаги можно с успехом применять для борьбы с инфекциями, в патогенезе которых играет роль формирование бактериями биологических пленок, в составе которых микроорганизмы более устойчивы к воздействию защитных сил организма и антибиотикам. В настоящее время растет число публикаций, посвященных роли бактериофагов в разрушении биопленок [23, 24].

В последние годы не только возрос интерес к фаготерапии, но и существенно расширился спектр принципиальных подходов к применению фаговых препаратов. В настоящее время существует несколько тенденций в развитии производства препаратов для фаготерапии: производство монофагов, поливалетных фагов (фаговых коктейлей) и «индивидуальных» фагов для данного пациента, региона или лечебного учреждения – т. н. «адаптированные» фаги.

Монопрепараты (например, бактериофаг стрептококковый, синегнойный производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России) строго специфичны против одного вида возбудителя инфекции. Поливалентные препараты (такие как Секстафаг, Пиобактериофаг, Интести-бактериофаг производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России) содержат бактериофаги разной видовой (родовой) специфичности против возбудителей, вызывающих патологические процессы со сходной клинической картиной и/или локализацией.

Особого внимания заслуживает вопрос об адаптированных бактериофагах, т. е. препаратах, созданных с учетом фагорезистентности культур, выделенных в конкретном лечебном учреждении или регионе. Взаимосвязь между терапевтической эффективностью и степенью адаптации фагов продемонстрирована неоднократно [13, 25].

Перспективными выглядят результаты исследований по изучению эффективности фаговых литических ферментов (эндолизинов) в качестве терапевтических препаратов. Имеется ряд исследований, показавших, что пептидогликанлизирующий фермент бактериофагов (эндолизин) вызывает быстрый лизис клеток соответствующих грамположительных бактерий [26, 27]. В разработке новых фаговых ферментов можно с успехом использовать современные достижения генной инженерии. Это, безусловно, внесет существенный вклад в решение проблемы растущей антибиотикорезистентности бактерий.

Помимо сторонников, у фаготерапии имеются противники. До недавнего времени они аргументировали свою точку зрения отсутствием исследований в этой области, спланированных с учетом требований доказательной медицины. В последние годы проведены многочисленные исследования, подтверждающие эффективность фаготерапии при различных нозологических формах, выполненные в соответствии с современными требованиями. Например, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A. Wrigh с колл. (Лондон, Великобритания) была подтверждена эффективность применения фагов против *P. aeruginosa* при хроническом отите [28].

По типу взаимодействия бактериофага с чувствительной клеткой традиционно различают 2 типа фагов: умеренные и вирулентные. Вирулентные фаги способны автономно реплицироваться в цитоплазме клетки хозяина и, как правило, быстро вызывают ее лизис. Умеренные фаги интегрируются в бактериальную хромосому и размножаются синхронно с клеткой-хозяином, не вызывая лизиса долгое время. В механизмах формирования патогенных свойств у бактерий принимают участие в основном умеренные фаги.

Такое разнообразие биологических свойств бактериофагов диктует необходимость более глубокого изучения вопросов, связанных с рациональным подходом к фаготерапии. Одним из путей снижения риска распространения нежелательных генов при участии лечебных бактериофагов является применение для фаготерапии исключительно вирулентных фагов, которые входят в состав препаратов производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России. Для этого необходимо обязательно проводить определение чувствительности штаммов, выделенных от конкретного больного, к лечебным бактериофагам. Эта процедура не менее важная, чем определение чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Бактериофаги можно с успехом применять для борьбы с инфекциями, в патогенезе которых играет роль формирование бактериями биологических пленок, в составе которых микроорганизмы более устойчивы к воздействию защитных сил организма и антибиотикам. В настоящее время растет число публикаций, посвященных роли бактериофагов в разрушении биопленок

Оценка чувствительности возбудителя инфекции к препарату фага не представляет особых трудностей и доступна для проведения в самой простой бактериологической лаборатории. В настоящее время широко распространенным методом оценки фагочувствительности является определение степени лизиса культуры по четырехкрестной системе, когда на чашку Петри с газоном исследуемого штамма наносится капля бактериофага и инкубируется в термостате 18–24 ч:

- \+ низкая активность;
- ++ зона лизиса на месте капли с большим количеством вторичного роста;
- +++ зона лизиса на месте капли с единичными колониями вторичного роста;
- ++++ сплошной лизис на месте капли без колоний вторичного роста;
- \- отсутствие литической активности.

Для целей фаготерапии рекомендуется использовать бактериофаг, обладающий активностью не менее чем на +++.

В литературе широко описаны все достоинства бактериофагов:

- специфичность,
- активность в отношении антибиотикорезистентных микроорганизмов, безвредность для макроорганизма,
- способность к самовоспроизведению и самоограничению,
- быстродействие и возможность быстрой модификации препарата в случае формирования фагоустойчивости.

Эти достоинства при рациональном подходе к использованию бактериофагов позволяют с уверенностью рекомендовать фаготерапию как перспективный метод лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешкин А.В., Воложанцев Н.В., Светоч Э.А., Афанасьев С.С., Веревкин В.В., Васильев Д.А. и др. Специализированный продукт питания «Фудфаг» в профилактике пищевых инфекций. Материалы международной научно-практической конференции «Бактериофаги: Теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности», 2013, I: 94-99.
2. Alisky J, Iczkowski K, Rapoport A, Troitsky N. Bacteriophages show promise as antimicrobial agents. *The Journal of Infection*, 1998; 36(1): 5-15.
3. Summers WC. Felix d'Herelle and the origins of molecular biology. New Haven, Conn: Yale University Press, 1999: 248 p.
4. Gorski A, Nowaczyk M, Weber-Dabrowska B, Knioteka M, Boratynskib J, Ahmeda A. et al. New insights into the possible role of bacteriophages in transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2003; 35(6): 2372-2373.
5. Matsuzaki S, Rashel M, Uchiyama J, Sakurai S, Ujihara T, Kuroda M. et al. Bacterophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases. *Journal of Infection and Chemotherapy,*2005 ; 11(5): 211-219.
6. Каттер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги: биология и практическое применение. Пер. с англ. М.: Научный мир, 2012: 640 с.
7. Бабалова Е.Г., Катсиладзе К.Т., Сакварелидзе Л.А. и др. Профилактические дозы сухого дизентерийного бактериофага. *Журнал микробиологии*, 1968; 2: 143–45.
8. Анпилов Л.И., Прокудин А.А. Профилактическая эффективность сухого поливалентного дизентерийного бактериофага в организованных коллективах. *Военно-медицинский журнал*, 1984; 5: 39-40.
9. Акимкин В.Г., Покровский В.И. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых. М.: Издательство РАМН, 2002: 36 с.
10. Милютина Л.Н., Воротынцева Н.В. Современная стратегия и тактика этиотропной терапии острых кишечных инфекций у детей. *Антибиотики и химиотерапия*, 1993; 38(1): 46-48.
11. Хайруллин И.Н., Поздеев О.К., Шаймарданов Р.Ш. Эффективность применения специфических бактериофагов в лечении и профилактике хирургических послеоперационных инфекций. *Казанский медицинский журнал*, 2002; 4: 258-261.
12. Хайруллин И.Н. Роль микрофлоры хирургического отделения в развитии послеоперационных осложнений хирургических ран и их коррекция с помощью бактериофагов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань. 2003.
13. Асланов Б.И., Яфаев Р.Х., Зуева Л.П. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии,* 2003; 5: 72-76.
14. Зуева Л.П., Асланов Б.И., Долгий А.А., Гончаров А.Е., Архангельский А.И. Бактериофаги – факторы эволюции госпитальных штаммов и средства борьбы с инфекциями. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы,* 2012; 1: 9-13.
15. Парфенюк Р.Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний: автореферат дис. ... канд. биол. наук. М., 2004.
16. Лазарева Е.Б. Бактериофаги и пектины в коррекции нарушений микробиоценозов при гнойно-воспалительных процессах: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
17. Перепанова Т.С. Комплексное лечение и профилактика госпитальной инфекции мочевых путей: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996.
18. Petty NK, Evans TJ, Fineran PC, Salmond GPC. Biotechnological exploitation of bacteriophage research. *Trends in biotechnology,* 2006; 25(1): 7–15.
19. Бондаренко А.В., Ларина Т.А., Богомолова Н.С., Большаков Л.В. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с рубцовым стенозом трахеи на основе микробиологического мониторинга. *Антибиотики и химиотерапия,* 2005; 50(2-3): 42-47.
20. Галимзянов Х.М., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Голикова Т.О., Зязин С.Н., Мамонтова Н.С. и др. Перспективы использования бактериофагов в качестве биологически активных добавок к пище. *Астраханский медицинский журнал*, 2008; 3(1): 80-85.
21. Slopek S, Kucharewica-Krukowska A, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M. Results of Bacteriophage Treatment of Suppurative Bacterial Infections VI. Analysis of treatment of supperative staphylococcal infections. *Arch. Immunol. Ther. Exp*, 1985; 33: 261-273.
22. Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Kucharewica-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986. *Archivum immunologiae et Therapiae Experimentalis,* 1987; 35(5): 569-583.
23. Дрюккер В.В., Горшкова А.С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках. Изв. Иркут. гос. ун-та. Сер. Биология. Экология, 2012; 5(3): 8-16.
24. Lu TK, Collins JJ. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. Proc Natl Acad Sci USA, 2007; 104(27): 11197-11202.
25. Слободенюк В.В., Воропаева Е.А., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В., Афанасьев М.С. Перспективы применения бактериофагов в профилактике и лечении нозокомиальных осложнений в хирургии. Материалы международной научно-практической конференции «Бактериофаги: Теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности», 2013, I: 68-72.
26. Мирошников К.А., Чертков О.В., Назаров П.А., Месянжинов В.В. Пептидогликанлизирующие ферменты бактериофагов – перспективные противобактериальные агенты. *Успехи биологической химии,* 2006; 46: 65-98.
27. Loeffler JM, Nelson D, Fischetti VA. Rapid killing of Streptococcus pneumoniae with a bacteriophage cell wall hydrolase. *Science*, 2001; 294: 2170-2172.
28. Wrigh A, Hawkins CH, Anggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: a preliminary report of efficacy. *Clinical otolaryngology*, 2009; 34(4): 349–357.

А.В. АЛЕШКИН, д.б.н., руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов
Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ

ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛОР-ОРГАНОВ

Терапия острой гнойной патологии в оториноларингологии – задача, которая не теряет своей актуальности из-за постоянно высокого уровня заболеваемости и обращения пациентов к врачам общей практики и оториноларингологам.

Ключевые слова:
ЛОР-органы, воспалительные заболевания лечебные бактериофаги

В связи с лекарственной устойчивостью штаммов микроорганизмов, служащих причиной развития гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, острые процессы нередко принимают хроническое, затяжное течение, поэтому существует риск возникновения синдрома системного воспаления (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome), а также развития тяжелых, угрожающих жизни осложнений [1–3]. Острые гнойные синуситы остаются наиболее распространенными и упорно протекающими патологическими состояниями верхних дыхательных путей, а паратонзиллярный абсцесс представляет угрозу развития смертельных осложнений, таких как флегмона шеи и медиастинит [4, 5]. Интенсивность проявлений синусита в большинстве случаев определяется вирулентностью микроорганизма, вызвавшего бактериальное воспаление.

В современной клинической практике прослеживается отчетливая тенденция к изменению спектра возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей и увеличению количества штаммов микроорганизмов, резистентных к антибактериальной терапии, а также возникновению атипичных, стертых форм течения заболевания на фоне вторичного иммунодефицита и развития сопутствующей грибковой инфекции. Типичные ошибки при проведении антибактериальной терапии заключаются в неправильном выборе препарата, неверном пути введения и выборе дозы, преждевременном прекращении или нарушении схемы приема антибиотика [6, 7]. В связи с широкой доступностью различных групп антибактериальных препаратов наблюдаются частые случаи самолечения, результатом чего становится позднее обращение к специалисту, когда заболевание уже перешло в хроническую стадию. Специалисты первичного звена (семейные врачи, участковые терапевты) нередко необоснованно назначают антибактериальные препараты, при этом формируются антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов, что, в свою очередь, приводит к увеличению процента хронизации острого бактериального синусита и развитию грозных осложнений. Перечисленные обстоятельства крайне отрицательно сказываются на эффективности антибактериального лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Возможной альтернативой антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам на современном этапе представляются лечебные бактериофаги с широким спектром антимикробной активности, подавляющие как чувствительные, так и антибиотикоустойчивые штаммы бактерий. Следует отметить, что вирусы бактерий, активные в отношении многочисленных возбудителей гнойно-воспалительных процессов, вызывающих респираторные, кишечные и урогенитальные инфекции, известны с начала XX века [8–14]. Позднее было показано, что в ходе диффузии фаговых вирионов в слизистую оболочку, тканевую жидкость, лимфу или кровь в результате контакта с бактериальными клетками, происходит адсорбция фагов к поверхности возбудителя, которая становится необратимой после возникновения устойчивой связи между специфическим рецепторным участком и вирионом. Фаговая ДНК поступает в цитоплазму бактериальной клетки, вызывает блокирование синтеза ее белков, и после репликации и сборки зрелых вирусных частиц наступает лизис клеточной стенки изнутри с выходом 60–70 вирионов во внешнюю среду. Система фаголизиса базируется на наступающем в определенный момент времени последовательном ферментативном гидролизе цитоплазматической мембраны. Циклы репродукции специфических бактериофагов с их накоплением в месте локализации воспалительного процесса являются важной особенностью фаготерапии, отличающей ее от применения этиотропных химиотерапевтических средств, обладающих широким антимикробным спектром и часто затрагивающих нормальную микрофлору организма хозяина [15–19].

Исторически сложилось, что СССР занимал лидирующие позиции в области производства и применения лечебно-профилактических бактериофагов. Крестовникова В.А. впервые в мире отработала технологию промышленного изготовления бактериофагов, включающую одномоментный засев бактериальной культуры и фага на минимальном количестве питательной среды, введение в готовый препарат в качестве консерванта хинозола в дозе 1:10000, стандартизацию контрольных процедур по опре-

делению титра фага в серийной продукции по методу Аппельмана и т. д. [20]. Частично эти биотехнологические приемы используются при производстве лекарственных препаратов бактериофагов на заводах ФГУП «НПО «Микроген» в городах Уфа, Пермь и Нижний Новгород вплоть до сегодняшнего дня. Спектр производимых этими предприятиями препаратов бактериофагов, а также введенные в инструкции данные лекарственных средств области клинического применения, которые включают в том числе гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов, представлены в *таблице 1*.

Первый опыт применения фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов также принадлежал двум группам советских врачей-исследователей: Н.А. Преображенскому, И.И. Гольдману, А.И. Липкину и Л.Л. Волосевич, Л.Д. Кривохатской, А.С. Чемеркину. Этими клиницистами была отработана методика монотерапии хронического гнойного среднего отита лечебными препаратами стафилококкового и синегнойного бактериофагов [22–24]. Несколько позднее в Российской Федерации был разработан и зарегистрирован препарат поливалентного клебсиеллезного бактериофага, в процессе клинических испытаний которого была продемонстрирована его высокая эффективность при лечение атрофических форм озены (58 больных), риносклеромы (38) и нагноения пазух носа (5) и среднего уха (4). Во всех перечисленных случаях был продемонстрирован положительный клинический эффект при отсутствии побочных реакций на применение препарата. При сравнительном изучении антибактериальной активности препарата поливалентного клебсиеллезного бактериофага и 12 антибиотиков (ампициллина, стрептомицина, тетрациклина, хлорамфеникола, канамицина, оле-

Таблица 1. Препараты лечебных бактериофагов, производимых ФГУП «НПО «Микроген»

Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности	Область применения
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	*Shigella sonnei, flexneri 1, 2, 3, 4, 6 serotypes*	Лечение больных дизентерией и профилактика данного заболевания. Санация реконвалесцентов
Бактериофаг сальмонеллезный гр. ABCDE	*Salmonella Serogroups A, B, C, D, E*	Лечение и профилактика сальмонеллезов
Бактериофаг брюшнотифозный	*Salmonella typhi*	Профилактика брюшного тифа
Бактериофаг стафилококковый	*Staphylococcus aureus* и ряд других видов	Лечение и профилактика гнойных инфекций кожи, слизистых, вызванных стафилококками, а также при дисбактериозах. Применяется для лечения циститов, холециститов, острых тонзиллитов, энтероколитов и др.
Бактериофаг стрептококковый	*Streptococcus, Enterococcus*	Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, а также дисбактериозов. Обработка послеоперационных и свежеинфицированных ран (в т. ч. с профилактической целью)
Бактериофаг протейный	*Proteus vulgaris, mirabilis*	Лечение и профилактика гнойных инфекций, вызванных протейными бактериями, а также при дисбактериозах. Применяется для лечения абсцессов, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг коли	Энтеропатогенная *Esherichia coli*	Лечение и профилактика инфекций кожи и внутренних органов: гнойно-осложненные раны, ожоги, абсцессы, плевриты. Применяется для лечения циститов, энтероколитов, токсикоинфекций, а также для профилактики коли-инфекций
Бактериофаг синегнойный	*Pseudomonas aeruginosa*	Лечение заболеваний различных органов и гнойных инфекций кожи. Применяется для лечения абсцессов, хирургических инфекций, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	*Klebsiella pneumoniae*	Лечение хирургических инфекций, заболеваний урогенитального тракта, гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа, а также при сепсисе новорожденных и детей грудного возраста. Применяется также для селективной деконтаминации кишечника
Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	*Klebsiella rhinoscleromatis, pneumoniae, ozaenae*	Лечение озены, риносклеромы и гнойно-воспалительных заболеваний. Применяется для лечения отитов, воспалений пазух носа и для других гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа
Бактериофаг колипротейный	*Энтеропатогенная E. coli, P. vulgaris, mirabilis*	Лечение и профилактика энтероколитов и лечение кольпитов колипротейной этиологии
Пиобактериофаг поливалентный Пиобактериофаг комплексный (Секстафаг)	*P. aeruginosa, P. mirabilis, vulgaris, K. pneumoniae, Staphylococcus, Enterococcus, энтеропатогенная E. coli* *P. aeruginosa, P. mirabilis, vulgaris, K. pneumonia, Staphylococcus, Enterococcus, энтеропатогенная E. coli, K.oxytoka*	Лечение и профилактика различных форм гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний. Применяется для лечения хирургических инфекций, ожогов, гнойных поражений кожи, циститов и пиелонефритов, гастроэнтероколитов, холециститов, дисбактериоза кишечника, а также энтеритов и дисбактериоза кишечника новорожденных и детей грудного возраста
Интести-бактериофаг	*S. sonnei, flexneri 1, 2, 3, 4, 6, Salmonella A, B, C, D, E, энтеропатогенная E. Coli, P. vulgaris, mirabilis, S. aureus, P. aeruginosa, Enterococcus*	Лечение острых и хронических заболеваний: дизентерии, сальмонеллеза, диспепсии, колита и энтероколита

андомицина, неомицина, гентамицина, эритромицина, линкомицина, полимиксина и мономицина) установлена панрезистентность к указанным антибиотикам клинических штаммов *K. ozaenae* и *K. rhinoscleromatis*, в то время как поливалентный фаговый препарат лизировал 94% штаммов *K. ozaenae* и 90% *K. rhinoscleromatis* [25].

К тому же периоду относится сравнительное клиническое исследование фагов и антибиотиков, проведенное Сакандалидзе В.М. при лечении инфекционных аллергозов (в числе которых были риниты и фарингиты), вызванных *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *E. coli*, *Proteus*, *Enterococcus spp* и *P. aeruginosa*. Пациенты – всего 1 380 человек, были разбиты на три группы: фаготерапия была назначена 360, антибиотики – 404 и комбинированная терапия (бактериофаги и антибиотики) – 576 пациентам, при этом положительный клинический эффект в первой группе был достигнут в 86, во второй – 48 и третьей – 83% случаях соответственно [26].

В 1995 г. опыт применения бактериофагов при патологии ЛОР-органов в педиатрической практике продемонстрировала сначала Стратиева О.В., предложившая способ лечения острых и рецидивирующих параназальных синуситов у детей путем введения пиобактериофага поливалентного очищенного в пазухи пункционно при катетеризации или методом перемещения в течение 6 дней. Следует отметить, что она получила положительный клинический эффект у 66,7% больных без нарушения проходимости естественных соустий [27]. А затем специалисты Башкирского государственного медицинского университета на фоне местного применения жидкого комбинированного бактериофага у 30 детей, больных гнойным риносинуситом, добились статистически достоверного улучшения мукоцилиарного клиренса – в их клиническом испытании уже через 30 мин. сахариновое время уменьшалось более чем вдвое против первоначальной величины и не имело тенденции к увеличению через два последующих часа, что, по мнению исследователей, предполагало наличие у фагового препарата не только этиологического, но и патогенетического механизма воздействия на слизистую оболочку носа [28].

Пример классического конструирования препарата бактериофагов для лечения ЛОР-патологии описали сотрудники двух научно-исследовательских институтов: ГНЦ ПМБ (Оболенск) и ГИСК им. Л.А. Тарасевича. На первом этапе они сформировали коллекцию бактериальных культур – возбудителей хронического гнойного среднего отита, выделенных из очага воспаления у 50 пациентов. В 33 пробах гноя были идентифицированы патогены одного вида (моноинфекция) *S. aureus* (12 образцов), *P. aeruginosa* (17 образцов), *Proteus vulgaris* (4 образца) и в 17 – смешанные микробные популяции, представленные *S. aureus, P. aeruginosa, Proteus vulgaris, Streptococcus pyogenes* в различных количественных соотношениях. На следующем этапе из различных природных источников выделили 20 бактериофагов, из которых на основании важнейших биологических характеристик, включавших вирулентность, широкий спектр литической активности, высокую урожайность, короткий латентный период инфекционного процесса и резистентность к агрессивным физико-химическим факторам окружающей среды, отобрали 8 (по два штамма для каждого из четырех патогенов) (*табл. 2*). Все бактериофаги были изучены под электронным микроскопом, что позволило подтвердить их морфологическое различие внутри гомологичных пар. В отдельной серии экспериментов было проведено сравнительное изучение антибактериальной активности отобранных для комбинированного препарата бактериофагов и антибиотиков (карбенициллин, стрептомицин, канамицин, гентамицин, тетрациклин, эритромицин и клафоран), которое показало, что ни один из антибиотиков не обладает 100%-ной антимикробной активностью на сформированной коллекции бактериальных культур, в то время как пары гомологичных фаговых штаммов лизируют все использованные изоляты соответствующих патогенов. Пилотная технология получения комбинированного фагового препарата включала отдельное культивирование каждого из 8 штаммов, объединение фаголизатов, стерилизующую фильтрацию и добавления консерванта хинозола (0, 01%). Финальный титр всех штаммов бактериофагов составлял не менее 10^6 БОЕ/мл. Эффективность готовой серии препарата была оценена в ходе клинических испытаний на 50 пациентах-волонтерах с диагнозом хронический гнойный отит в стадии обострения. Пациентам промывали фаговым препаратом полость среднего уха три раза в день по 20 мл. Кроме того, в слуховой проход больным вводили турунду, пропитанную бактериофагами, на 2 ч также три раза в

Таблица 2. Основные биологические свойства бактериофагов, отобранных в комбинированный лечебный фаговый препарат [29]

Фаг	Клетка-хозяин	Количество лизируемых изолятов патогенов (всего изолятов)	Латентный период, мин. (продолжительность литического процесса)	Урожайность, БОЕ/кл (выход фага в расчете на одну клетку)	Устойчивость к повышенным температурам, °С	Устойчивость к pH среде
PA5	P. aeruginosa	35 (40)	35	150	60	5,0–9,5
PA2	P. aeruginosa	30 (40)	48	100	55	5,0–9,0
STRP11	St. pyogenes	22 (25)	45	50	55	5,5–8,5
STRP12	St. pyogenes	19 (25)	40	35	50	5,5–8,5
PV19	Pr. vulgaris	21 (30)	30	200	55	5,0–9,0
PV22	Pr. vulgaris	27 (30)	32	170	55	5,5–8,5
SA3	S. aureus	32 (40)	37	32	50	5,5–8,0
SA40	S. aureus	31 (40)	42	47	50	5,5–8,0

день. После проведенного 7–10 дневного курса лечения у всех пациентов отмечалось прекращение гноетечения, а, по данным бактериологического анализа, в течение последующих 6 мес. наблюдения патогенная микрофлора не высевалась из полости среднего уха [29].

В следующем исследовании, проведенном специалистами ФГУП «НПО «Микроген» в сотрудничестве с врачами ЛОР-отделения РКБ им. Г.Г. Куватова, приняли участие 136 больных хроническим гнойным риносинуситом (ХГРС). Пациенты, в зависимости от выбора препарата, используемого для промывания верхнечелюстных пазух, были разделены на три группы: первую группу (n = 52) составили больные, которым проводилось промывание воспаленной пазухи 0,9% NaCl с последующим введением препарата Пиобактериофаг поливалентный очищенный, представляющего собой смесь фаголизатов стафилококков, стрептококков, протея синегнойной палочки, клебсиелл пневмонии, эшерихии коли (производства ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, филиал в г. Уфе «Иммунопрепарат», регистрационный номер Р.92.203.22), в виде монотерапии; вторую группу (n = 34) лечили препаратом Пиобактериофаг в сочетании с внутримышечным введением антибиотика; для третьей группы (n = 50) использовали традиционный метод терапии с промыванием пораженной пазухи раствором фурацилина в разведении (1:5000) и внутримышечным введением антибиотика. Использовали антибиотик цефалоспоринового ряда цефабол по 1,0 гр внутримышечно 2 раза в день курсом 7 дней. По заключению авторов исследования, препарат Пиобактериофаг при местном введении в пазухи улучшал показатели завершенности фагоцитоза, что свидетельствовало о снижении интенсивности воспаления с восстановлением адекватного иммунного ответа слизистых оболочек носа. Применение антибиотиков при лечении больных хроническим гнойным риносинуситом сопровождалось сохранением признаков воспаления в виде активации нейтрофильного звена иммунной системы, увеличением внеклеточной пероксидазной активности и угнетением процесса фагоцитоза с нарушением механизмов завершенности в клетках [30]. На основании полученных результатов был получен патент РФ на способ лечения хронических гнойных риносинуситов, защищающий следующую схему фаготерапии: в верхнечелюстную пазуху вводят препарат пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий в объеме 5–10 мл 2 раза в день с интервалом 12 ч в течение 6 дней. С первого дня лечения препарат вводят также интраназально в объеме 3 мл 2 раза в день в течение 21 дня. Использование изобретения обеспечивает длительную ремиссию заболевания в результате восстановления адекватного иммунного ответа и отсутствие угнетения состояния клеточного представительства слизистой оболочки носа и синусов, стабильность синтеза секреторного иммуноглобулина класса А, нормализацию показателей завершенности фагоцитоза, максимальную элиминацию патогена со слизистых оболочек носа и синусов [31].

Коллективом исследователей из ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава» были получены результаты обследования и лечения студентов с компенсированной формой хронического тонзиллита стафилококковым бактериофагом. По их данным, *S. aureus* высевался у 92,5% обследованных пациентов. В процессе исследования была выявлена высокая чувствительность культур золотистого стафилококка к стафилококковому бактериофагу (97,4%). У всех обследованных пациентов с хроническим тонзиллитом в результате монофаготерапии и комбинированного лечения с использованием фага и аппарата «Тонзиллор» наблюдалось клиническое улучшение и уменьшение высеваемости *S. aureus* со слизистой оболочки миндалин [32].

Целью следующего клинического испытания было обоснование возможности включения бактериофагов в современные стандарты лечения острого или обострения хронического ларингита. Исследование выполнено у 80 лиц голосоречевых профессий (вокалистов, дикторов, артистов, лекторов, преподавателей) с трудовым стажем 15,2 ± 10,4 лет. В среднем длительность хронического ларингита составляла у них 6,8 ± 5,4 лет, а частота обострений за год – от 2 до 8 раз. Изучение микробного пейзажа слизистой гортани показало, что наиболее часто (в 48,2% случаев) высевался *S. aureus,* далее по частоте высевания шли стрептококки: *Str. anhaemolyticus* – 14,3%, *Str. haemolyticus* – 10,7%, *Str. viridans* – 7,1% и *Str. pyogenes* – 7,1% и у 5,3% обследованных больных были высеяны грамположительные кокки (Ent. faecium). Все пациенты с учетом технологии лечения были разделены на две группы: первая, состоявшая из 58 пациентов, помимо стандартной симптоматической терапии, получала инстилляции специфического бактериофага по 0,5–1 мл в гортань с последующей аппаратной вибрацией области гортани, вторая (22 человека) – только стандартное лечение в виде антибиотиков широкого спектра действия и симптоматических препаратов. Сравниваемые группы в исходном состоянии не различались по возрасту, длительности заболевания, частоте обострения хронического ларингита и тяжести настоящего обострения. Все больные закончили лечение с улучшением своего состояния, однако полное клиническое и функциональное восстановление имело место у 53,4% больных первой группы и лишь у 18,2% второй, а эффект от лечения сохранялся у больных, принимавших бактериофаги, в среднем 9,4 ± 3,6 мес., в то время как у пациентов, подвергавшихся антибиотикотерапии, всего 7,7 ± 3,3 мес. ($p = 0,038$). При этом у 66,6% пациентов первой группы обострений в течение года не было ($p < 0,01$), а во второй были у всех пациентов. Таким образом, использование в комплексном лечении таких пациентов специфического бактериофага в виде инстилляций в гортань позволило существенно сократить продолжительность лечения, достичь более длительной ремиссии и снизить частоту последующих обострений [33].

В последнее время в нашей стране востребованность бактериофагов в качестве терапевтических средств при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов значительно возросла. Так, в работах Славского А.Н. и соавт. и Носули Е.В. рекомендуется применение Пиобактериофага поливалентного (Секстафаг®, ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России) при лечении острого бактери-

ального риносинусита, среднего отита, тонзиллофарингита, ларингита, а также паратонзиллярного абсцесса. Способ применения препарата Секстафаг зависит от характера и локализации патологического процесса: он может применяться местно, в виде полосканий, орошений, аппликаций; для введения в околоносовые пазухи, полость среднего уха, промывания полости абсцесса. При инфекциях ЛОР-органов для внутриполостного введения необходимо использовать от 2,0 до 20,0 мл 1–3 раза в день. Длительность лечения Секстафагом составляет от 5 до 15 дней. При необходимости возможно проведение повторных курсов лечения. Авторы отмечают привлекательность бактериофагового препарата для применения в педиатрической практике, так как он разрешен к использованию у детей с момента рождения [34, 35]. На конгрессе Российского общества ринологов в Нижнем Новгороде 25–27 июня 2015 г. применению бактериофагов в оториноларингологии был посвящен отдельный симпозиум, на котором обсуждался в том числе новый эффективный метод доставки бактериофагов к очагу инфекции с помощью компрессионного небулайзера, позволяющий достичь выраженного терапевтического эффекта уже на третий день лечения [36].

Таким образом, в условиях роста резистентности микроорганизмов к антибиотикам разработка новых альтернативных лечебных технологий и антимикробных препаратов приобретает все большую значимость. По заявлению 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 [37]. Фаготерапия потенциально обладает возможностями эффективного ответа на изменения, возникающие в популяции бактериальных патогенов и в наши дни становится парадигмой лечебного и профилактического направления в медицине при терапии гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации у детей и взрослых [38].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. *Лечащий врач,* 2003, 8: 48–54.
2. Крюков А.И., Жуховицкий В.Г. Гнойно–воспалительные заболевания уха, горла, носа и верхних дыхательных путей: актуальность проблемы и пути решения. *Вестн. оториноларинг.*, 2004, 1: 3–13.
3. Лопатин А.С. Острые воспалительные заболевания околоносовых пазух. *Справочник поликлинического врача,* 2002, 1: 29–32.
4. Морозова С.В. Лечение острых инфекций верхних дыхательных путей. *РМЖ*, 2005, 13, 26 (250): 1748–1751.
5. Dagnelie CF. Sore Throat in General Practice. A Diagnostic and Therapeutic Study. Thesis. Rotterdam, 1994.
6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) Под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В., Выпуск VII, Москва, 2006, с. 659–667.
7. Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis. Sinus and Allergy Partnership. *Otolaryngol. Head Neck Surg*, 2000, 123, 1: 2: 1–32.
8. Bruynoghe, R and Maisin J (1921) «Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du staphylocoque», Compt. Rend. Soc. Biol. 85:1120-1121.
9. Beckerich, A and Hauduroy, P (1922) Le bactériophage dans le traitment de la fièvre typhoïde, Compt. Rend. Soc. Biol. 86:168.
10. Davison, WC (1922) The Bacteriolysant Therapy of Bacillary Dysentery in Children: Therapeutic Application of Bacteriolysants; d'Herelle's Phenomenon , Am. J. Dis. Child. 23:531-534.
11. da Costa Cruz, J. (1923) O Bacteriophago em therapeutica, Brazil-Med. 1:298-300.
12. Smith, J. (1924) «The Bacteriophage in the treatment of typhoid fever». *Br Med J.*, 2 (3315): 47–49.
13. Spence, RC and McKinley, EB (1924) Therapeutic Value of Bacteriophage in Treatment of Bacillary Dysentery, South. M. J. 17: 563-568.
14. Dutton, LO, The probable role of the bacteriophage in streptococcus infections, *J. Lab. ang Clin. Med.*, 1925-26, xi, 763.
15. Adams MH. Bacteriophages. Interscience Publishers, 1959, 592 p.
16. Гольдфарб Д.М. Бактериофагия. Под ред. Тимакова В.Д. М.: Медгиз, 1961, 299 с.
17. Раутенштейн Я.И. Бактериофагия. М.: Из-во АН СССР, 1955.
18. Крылов В.Н. Фаготерапия с точки зрения генетики бактериофага. *Генетика*, 2001, 37(7): 869–887.
19. Каттер Э., Сулаквелидзе А. (ред). Бактериофаги. Биология и практическое применение. Перевод с англ. М.: Научный мир, 2012. 640 с.
20. Крестовникова В. А. Фаготерапия и фагопрофилактика и их обоснование в работах советских исследователей. *Журн микробиол,* 1947, 11: 56-65.
21. Красильников И.В., Лобастова А.К., Лыско К.А. Краткий обзор современного состояния и перспективных направлений развития производства и применения лечебно-профилактических препаратов бактериофагов. *Вестн. биотехнол. им. Ю.А Овчинникова,* 2010, 2: 28-33.
22. Преображенский Н.А. Проблема консервативного лечения больных хроническим гнойным средним отитом. Н.А Преображенский, И.И. Гольдман, А.И. Липкин. *Вестн. оториноларинг.,* 1982, 2: 18-20.
23. Кривохатская, Л.Д. О возможности повышения бактериолитической активности синегнойного бактериофага при хроническом гнойном среднем отите. Л.Д. Кривохатская, А.С. Чемеркин. *Журн. ушных, носовых и горловых болезней,* 1984, 5: 55-58.
24. Волосевич Л.Л., Кривохатская Л.Д., Чемеркин А.С. Эффективность применения лечебных бактериофагов у больных хроническим гнойным мезотимпанитом. *Журн. ушных, носовых и горловых болезней,* 1985, 3: 55-59.
25. Боговазова Г.Г. Иммунобиологические свойства и терапевтическая эффективность препаратов бактериофагов клебсиелл. Г.Г. Боговазова, Н.Н. Ворошилова, В.М. Бондаренко и др. *ЖМЭИ,* 1992, 3: 30–33.
26. Саканделидзе В.М. Комплексное применение специфических фагов и антибиотиков при различных инфекционных аллергозах. *Врачеб. Дело,* 1991, 3: 60-62.
27. Стратиева О.В. Использование поливалентного комбинированного пиобактериофага при острых и рецидивирующих параназальных синуситах у детей. Сб. трудов XV съезд оториноларингологов России, 25-29 сент. 1995 г., С-Петербург, 1995, т.2., С.32-35.
28. Янборисова Э.Р., Янборисов Т.М. Влияние пиобактериофага на мукоцилиарный клиренс при местном применении у детей с острым синуситом. *Российская ринология*, 1997, 2: 55.
29. Жиленков Е.Л., Попов Д.В., Попова В.М., Дарбеева О.С., Майская Л.М. Совершенствование методов конструирования бактериофагов для лечения лор-патологии. *Биопрепараты,* 2002, 2-6: 2-6.
30. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Ворошилова Н.Н., Султанов Н.М. Сравнительное изучение влияния способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа больных хроническим гнойным риносинуситом. *Фундаментальные исследования,* 2007, 4, режим доступа: http://fr.rae.ru/pdf/2007/04/2007_04_20.pdf.
31. Патент РФ RU 2345784 C1, МПК A61K35/76, A61P11/00, Арефьева Н.А., Ворошилова Н.Н., Азнабаева Л.Ф., Султанов Н.М. Способ лечения хронических гнойных риносинуситов. Патентообладатель: государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА), Опубликовано: 10.02.2009, Бюл. №4, 8 с.
32. Худоногова З.П., Евстропов А.Н., Васильева Н.Г., Рымша М.А., Подволоцкая И.В., Шоларь М.В. Эффективность использования стафилококкового бактериофага в топической терапии хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология,* 2011, 6(55): 175-180.
33. Зарипова Т.Н., Мухина В.И., Чуйкова К.И. Обоснование использования бактериофага в лечении больных с обострением хронического ларингита – лиц голосоречевых профессий. www.medline.ru, том 14, Оториноларингология, 26 октября 2013, режим доступа: http://www.medline.ru/public/pdf/14_080.pdf.
34. Славский А.Н., Пшонкина Д.М., Свистушкин В.М. Бактериофаги в комплексном лечении острого бактериального риносинусита. *РМЖ Педиатрия*, 2014, 19: 1-4, режим доступа: http://www.bacteriofag.ru/upload/iblock/e9b/e9ba59e7cc685c7eeac9793e87d8afc9.pdf.
35. Носуля Е.В. Перспективы применения бактериофагов в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*, 2015, 1: 80-83, doi: 10.17116/otorino201580180-83, режим доступа: http://www.bacteriofag.ru/upload/iblock/b5f/b5fffb1662ddc6b26b36f89cb31e88b9.pdf.
36. Сайт ФГУН НПО «Микроген», режим доступа: http://www.bacteriofag.ru/press/news/na-kongresse-rossiyskogo-obshchestva-rinologov-v-nizhnem-novgorode-otmetili-preimushchestva-bakterio/.
37. Сайт Всемирной организация здравоохранения, режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru – (Дата обращения: 01.03.2014).
38. Бондаренко В.М. Новые горизонты бактериофаготерапии. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал), 2013, №4, С. 1-12, режим доступа: http://cyberleninka.ru/article/n/novye-gorizonty-bakteriofagoterapii.

Г.Н. НИКИФОРОВА, д.м.н., профессор, **Д.М. ПШОНКИНА**
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра болезней уха, горла и носа

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ

В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ

Менее чем столетняя история применения антибактериальных препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний продемонстрировала широкие возможности адаптации многих штаммов микроорганизмов к токсическому действию данных лекарственных средств. За последние десятилетия значительно выросла резистентность инфекционных агентов к противомикробным препаратам, широко использующимся в оториноларингологии. В детском возрасте частота заболеваний лор-органов выше, чем у взрослых, в то же время вирусные заболевания у детей нередко осложняются развитием бактериальных процессов, что обусловливает поиск новых методов этиотропной терапии. Анализ приведенной литературы показывает обоснованность применения фаготерапии в лечении заболеваний лор-органов у детей как местно, так и системно, в т. ч. в сочетании с традиционной антибактериальной терапией. Преимуществом лечебных бактериофагов является их высокая специфичность к определенным микроорганизмам, хорошая совместимость с другими лекарственными средствами, минимальный риск развития нежелательных явлений и отсутствие аллергических реакций.

Ключевые слова:
бактериофаги
фаготерапия
заболевания лор-органов

В детском возрасте частота инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха значительно выше, чем у взрослых, что определяется рядом анатомических особенностей, а также несовершенством иммунной системы организма ребенка. Значительная распространенность заболеваний лор-органов в детском возрасте часто коррелирует с развитием тяжелых и многочисленных осложнений. Подавляющее большинство инфекционных процессов лор-органов у детей имеют вирусную этиологию, в 25–30% острых заболеваний респираторного тракта выявляются вирусно-бактериальные ассоциации [6]. Не секрет, что вирусные инфекции у детей достаточно часто обусловливают развитие бактериальных процессов в лор-органах – риносинуситов, тонзиллофарингитов, отитов и др.

В детском возрасте частота заболеваний лор-органов выше, чем у взрослых, в то же время вирусные заболевания у детей нередко осложняются развитием бактериальных процессов, что обусловливает поиск новых методов этиотропной терапии

Этиологически значимыми патогенами в большинстве вышеуказанных клинических случаев являются *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Staphylococcus aureus, Arcanobacterium haemolyticum, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* и некоторые другие микроорганизмы [4, 5, 13]. Заболевания околоносовых пазух являются наиболее частыми осложнениями респираторных вирусных инфекций, однако и тонзиллофарингиты, и средние отиты имеют не меньшее клиническое значение в связи с высоким риском формирования хронических процессов. Средние отиты в детском возрасте развиваются значительно чаще, чем у взрослых пациентов. Например, к 3-летнему возрасту 83% детей переносят хотя бы один эпизод острого среднего отита, а у 46% диагностируется 3 и более случаев этого заболевания [14].

Подавляющее большинство инфекционных процессов лор-органов у детей имеют вирусную этиологию, в 25–30% острых заболеваний респираторного тракта выявляются вирусно-бактериальные ассоциации

Адекватная этиотропная терапия бактериальных инфекций лор-органов – актуальная проблема современной клинической медицины. Применение антибактериальных препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний на протяжении многих лет привело к развитию адаптации значительного количества штаммов микроорганизмов к токсическому действию лекарственных средств. Процессу устойчивости возбудителей способствуют и предусмотренные природой условия обмена между бактериями различными генетическими элементами. Также из факторов, способ-

ствующих росту резистентности микроорганизмов, следует отметить бесконтрольное применение антибиотиков, самостоятельное сокращение пациентами сроков лечения, использование низких доз лекарственных средств. С 1980-х гг. отмечается значительный рост резистентности микроорганизмов к многим антибактериальным препаратам, в т. ч. к макролидам и β-лактамам, традиционно широко использующимся в оториноларингологии.

Применение антибактериальных препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний на протяжении многих лет привело к развитию адаптации значительного количества штаммов микроорганизмов к токсическому действию лекарственных средств

В последнее время отмечается резкий рост числа штаммов бактерий, продуцирующих β-лактамазы, что, по данным литературы, может быть обусловлено широким использованием в стационарной и амбулаторной практике разных поколений цефалоспоринов [12]. Очень важно учитывать, что применение антибактериальных препаратов в любом случае оказывает повреждающее действие не только на патогенную, но и на нормальную микрофлору организма человека, тем самым повышая риск последующей колонизации патогенной микрофлорой. Учитывая вышеизложенное, актуальность выбора рациональной этиотропной топической терапии бактериальных инфекций в детском возрасте не вызывает сомнений. Хорошие перспективы в этом аспекте имеют бактериофаги.

Бактериофаги были открыты канадским микробиологом Феликсом Д'Эреллем в 1917 г. при наблюдении за эффектом лизиса бактерий [11]. До него с подобными явлениями сталкивались и другие исследователи (Н.Ф. Гамалея, 1898; Ф. Туорт, 1915), но именно Д'Эрелль не только выдвинул предположение о вирусной этиологии гибели бактерий, но и сумел выделить литический фактор.

Важно учитывать, что применение антибактериальных препаратов в любом случае оказывает повреждающее действие не только на патогенную, но и на нормальную микрофлору организма человека

Обнаруженные вирусы получили название бактериофагов и стали применяться в терапии инфекционных заболеваний. Однако с наступлением «эры антибиотиков» фаговая терапия была незаслуженно подзабыта. В настоящее время, когда повсеместно растет антибиотикоустойчивость патогенных микроорганизмов и эффективность этиотропного лечения неуклонно снижается, интерес клинической медицины к бактериофагам вновь заметно повысился.

Бактериофаги представляют собой наиболее многочисленную, широко распространенную в биосфере и, предположительно, наиболее эволюционно древнюю группу вирусов. Учеными было подсчитано, что за 1 сек бактериофагами могут быть инфицированы 10^{24} бактерий [15]. Одной из областей применения бактериофагов является противомикробное лечение, альтернативное антибактериальным препаратам.

Вследствие высокой безопасности и ареактогенности бактериофаги разрешены к применению в педиатрии без возрастных ограничений (в т. ч. и недоношенным детям) [1, 3, 7]. Использование препаратов бактериофагов стимулирует активизацию факторов специфического и неспецифического иммунитета, поэтому фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний [8, 16]. Свою высокую эффективность и хороший уровень переносимости бактериофаги продемонстрировали в терапии кишечных инфекций у детей. Подтверждением стали хорошие результаты, полученные при проведении клинического исследования (корпорация Nestle Nutrition, 2009) по применению бактериофага *Escherichia coli* в лечении кишечной инфекции детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет [17]. В другом исследовании у детей с острым гнойным риносинуситом было показано положительное влияние бактериофагов на мукоцилиарный клиренс – важный универсальный механизм защиты слизистой оболочки дыхательных путей. Это позволяет отнести бактериофаги не только к этиологическим, но и к патогенетическим средствам терапии гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов [10].

В настоящее время, когда повсеместно растет антибиотикоустойчивость патогенных микроорганизмов и эффективность этиотропного лечения неуклонно снижается, интерес клинической медицины к бактериофагам вновь заметно повысился

По результатам клинических исследований также были получены данные о положительном влиянии фаготерапии на клинические проявления хронического тонзиллита и высеваемость *Staphylococcus aureus* с поверхности небных миндалин [9].

В настоящее время российская медицинская промышленность производит различные препараты бактериофагов для борьбы с инфекционными заболеваниями, вызванными значительным спектром патогенных и условно-патогенных бактерий [18].

В большинстве клинических случаев бактериофаги назначают для приема внутрь, но это не единственный способ их применения. Для лечения и профилактики заболеваний лор-органов можно закапывать препарат в полость носа, промывать, полоскать и орошать им миндалины, вводить в слуховой проход турунды с лекарственным раствором. В настоящее время применяются следующие бактериофаги: стафилококковый, стрептококковый, дизентерийный поливалентный, клебсиеллезный, пио-

бактериофаг и др. Пиобактериофаг поливалентный Секстафаг® (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России) способен специфически уничтожать наиболее значимых возбудителей заболеваний лор-органов, в частности стафилококки, стрептококки и другие микроорганизмы.

Использование препаратов бактериофагов стимулирует активизацию факторов специфического и неспецифического иммунитета, поэтому фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний

В связи с вышеперечисленными свойствами показаниями к применению данного препарата являются гнойно-воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей и уха, а также их осложнения – флегмоны и абсцессы. Согласно инструкции производителя, препарат может применяться местно – в виде полосканий, орошений, аппликаций; для введения в околоносовые пазухи, полость среднего уха, промывания полости абсцесса. Для внутриполостного введения при инфекциях лор-органов рекомендуется использовать от 2,0 до 20,0 мл 1–3 раза в день. Длительность лечения пиобактериофагом поливалентным составляет от 5 до 15 дней. Имеются данные о противовоспалительных и иммунорегуляторных свойствах препарата пиобактериофага поливалентного (Секстафаг®) [2]. Анализ истории, механизма действия и применения бактериофагов в медицине позволяет с уверенностью сказать, что преимуществом данного способа лечения является способность вирусных агентов поражать как чувствительные, так и полиантибиотикорезистентные микробные клетки. Важной особенностью фаготерапии в сравнении с этиотропной химиотерапией является отсутствие риска распространения в популяции резистентных к терапии патогенных агентов и негативного влияния на нормальную микрофлору. Особенностями бактериофагов, дающими преимущество перед другими способами лечения, также являются их высокая специфичность к определенным микроорганизмам, хорошая совместимость с другими лекарственными средствами, отсутствие аллергических реакций и других нежелательных явлений.

По результатам клинических исследований также были получены данные о положительном влиянии фаготерапии на клинические проявления хронического тонзиллита и высеваемость Staphylococcus aureus с поверхности небных миндалин

Таким образом, фаготерапия является эффективным и безопасным методом лечения и может быть востребована в терапии воспалительных заболеваний лор-органов бактериальной этиологии, в т. ч. и в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникина Т.А., Рязанова С.Х., Сергеева Е.Н. и др. Свежевыделенные штаммы возбудителей – важнейший компонент производства адаптированных лечебно-профилактических бактериофагов. Предприятие по производству бактериальных препаратов «ИмБио», Вакцинология. Н. Новгород, 2006. 3.
2. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Ворошилова Н.Н., Султанов Н.М. Сравнительное изучение влияния способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа больных хроническим гнойным риносинуситом. *Фундаментальные исследования,* 2007; 4.
3. Воротынцева Н.В., Солодовников Ю.П., Милютина Л.Н. и др. Фаготерапия и фагопрофилактика острых кишечных инфекций у детей: методические рекомендации. М., 1991. 11.
4. Заварзин Б.А., Аникин И.А. Кандибиотик в лечении острых средних и наружных отитов. *Рос. оториноларинол.* 2011; 2.
5. Лобзин Ю.В. (ред.). Руководство по инфекционым болезням. СПб., 2000: 932.
6. Нестерова И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. *Лечащий врач* 2009. 6. 26–29.
7. Сенцова Т.Б., Сергеева Т.В., Яцык С.П. и др. Алгоритм диагностики и лечения инфекции мочевой системы у детей: методич. рекомендации (№41). М., 2003. 21 с.
8. Султанов Н.М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита: *дис. канд. мед. наук*. Уфа: Башкирский гос. мед. ун-т, 2007. 113 с.
9. Худоногова З.П., Евстропов А.Н., Васильева Н.Г., Рымша М.А.,Подволоцкая И.В., Шоларь М.В. Эффективность использования стафилококкового бактериофага в топической терапии хронического тонзиллита. *Рос. оториноларинол.* 2011; 6: 55: 176–179.
10. Янборисова Э.Р., Янборисов Т.М. Влияние пиобактериофага на мукоцилиарный клиренс при местном применении у детей с острым синуситом. *Российская ринология,* 1997. 2. 55.
11. Félix d'Hérelles. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. 1917.
12. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Reviews* 2005; 18:7–86.
13. Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: costeffective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med.,* 1995; 25: 3: 390—403.
14. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis mediaduring the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis,* 1989; 160: 1: 83—94.
15. Tettelin H, Masignani V, Cieslewicz MJ, Donati C. Genome Analysis of Multiple Pathogenic Isolates of Streptococcus Agalactiae: Implications for the Microbial pan-genome Proc. *Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005 Sep 27; 102(39): 13950-5.
16. Weber-Dabrowska, Zimecki M, Kruzel M et al. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Advances in Medical Sciences.* 2006. 51. 242–244.
17. A service of the U.S. National Institutes of Health [Электронный ресурс]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT00663091?term=bacteriophage&rank=2.
18. Каталог продукции ФГУП «НПО «Микроген»: [Электронный ресурс] //URL: http://www.microgen.ru/catalog.

БАКТЕРИОФАГИ

эффективные антибактериальные препараты

www.bacteriofag.ru

Эффективность сопоставима с современными антибиотиками

Способствуют нормализации показателей иммунитета

Совместимы с любыми лекарственными средствами

Не угнетают собственную микрофлору, не токсичны, не реактогенны

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ

Специфические и неспецифические энтеральные инфекции ◉ Профилактика внутрибольничных инфекций ◉ Инфекционные заболевания ЛОР-органов ◉ Хирургические инфекции ◉ Ожоговые раны ◉ Инфекционные заболевания дыхательных путей ◉ Урогенитальные инфекции ◉ Инфекционные заболевания глаз ◉ Генерализованные септические заболевания

РЕКЛАМА

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Рег. удостоверения №№ ЛС-001361, Р N002560/01, ЛС-001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-000624, ЛС-002206, Р N001973/01, ЛС-000700, ЛС-001049, ЛС-002034, Р N001974/01, ЛС-002033, ЛС-001999, Р N001975/01, Р N001976/01. Лицензия №12226 ЛС-П от 18.02.2013.

МИКРОГЕН

ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» МИНЗДРАВА РОССИИ

www.microgen.ru