



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

специальный выпуск | 2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- ✓ БАКТЕРИОФАГИ – ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В УСЛОВИЯХ ГЛОБАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ
- ✓ БАКТЕРИОФАГИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ
- ✓ МЕСТО БАКТЕРИОФАГОВ В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В
П
О
Л
И
К
Л
И
Н
И
К
Е



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

© ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2016

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 глав-

ным 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 (Нижегород), 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 фармакокинетики 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 перо-

рального приема фагов для лечения инфекционных заболеваний. Е.Б. Лазарева и соавт. использовали адаптированный 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 их 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 Therapiae 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, септициемией, 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, поливалентных 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 геной 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, выпол-

ненные в соответствии с современными требованиями. Например, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A. Wrigth 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 четырехкестной системе, когда на чашку Петри с газонем 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,
- быстрое действие 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., Вережкин 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, Knioetka 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. Bacteriophage 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. Милютин 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 противозидемической практике. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 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 suppurative 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., Месяжников 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. Wright 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.

Н.В. ТОПЧИЙ, к.м.н., доцент^{1,3,4}, А.С. ТОПОРКОВ, к.м.н.^{2,3,4}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ² Российский университет дружбы народов,

³ ООО «Медицинские центры», ⁴ ООО «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей)» РФ

БАКТЕРИОФАГИ

В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Вопросы лечения острых кишечных инфекций сохраняют свою актуальность в связи с их повсеместным распространением, утяжелением клинического течения отдельных форм, развитием резистентности возбудителей к традиционно применяемым этиотропным средствам, росту нежелательных побочных эффектов антибактериальной терапии. Чрезмерное увлечение антибактериальной терапией даже при легком течении инфекции, а также нерациональное применение химиопрепаратов может способствовать развитию дисбактериоза, проявляющегося антибиотико-ассоциированной диареей. В сложившейся ситуации альтернативу антибиотикам при лечении бактериальной диареи могут составить бактериофаги. Рациональная организация комплекса мероприятий по профилактике и лечению острых кишечных инфекций с применением бактериофагов и ступенчатой диетотерапии должна быть взята на вооружение и врачами-инфекционистами, и врачами общей практики.

Ключевые слова:

*острые кишечные инфекции
антибиотик-ассоциированная диарея
бактериофаги
осложнения антибиотикотерапии
антибиотикорезистентность
пробиотики
диетотерапия*

Вопросы лечения острых кишечных инфекций (ОКИ) сохраняют свою актуальность в связи с их повсеместным распространением, утяжелением клинического течения отдельных нозологических форм, развитием резистентности возбудителей к традиционно применяемым этиотропным средствам, росту нежелательных побочных эффектов антибактериальной терапии. Эпидемиологическая ситуация в мире по заболеваемости ОКИ остается на стабильно неблагоприятном уровне с преобладанием заболеваемости у детей в 2,5–3 раза по сравнению со взрослыми [29]. По данным Роспотребнадзора, во все сезоны года дети становятся наиболее часто поражаемым контингентом. Так, среди ОКИ с установленной этиологией 82,2% случаев приходится на пациентов младше 17 лет, а среди ОКИ неустановленной этиологии на долю пациентов детского возраста – более 65,3%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируют до 2 млрд заболеваний диареей, и около 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений [9]. Случаи регистрации сальмонеллезной инфекции в Российской Федерации за 2014 г. превышают по численности показатели 2013 г. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения другими ОКИ, вызванными установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиоло-

гии также в 2014 г. превышают показатели 2013 г. В указанный период зафиксирован и рост заболеваемости бактериальной дизентерией на 9,4% [29, 32]. В этиологической структуре ОКИ в настоящее время отмечается преобладание различных вирусных агентов, лидирующие позиции среди которых занимают рота- и норовирус. Среди бактериальных инфекций лидирующие позиции принадлежат сальмонеллезу и кампилобактериозу [18, 29]. К сожалению, в рутинной клинической практике этиологию большей части ОКИ установить не удастся. В таких случаях диагноз выставляется посиндромно: гастрит, гастроэнтерит, энтерит, энтероколит, колит, гемоколит или тотальное поражение всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – гастроэнтероколит [13, 28].

Первые публикации с описаниями вспышек нозокомиального сальмонеллеза, преимущественно возникавших в стационарах у детей в возрасте до 1 года и новорожденных, относятся к 1950–1960-м гг. Но особую актуальность проблема нозокомиального сальмонеллеза приобрела в 1970-е гг., когда на долю внутрибольничных вспышек, этиологически обусловленных главным образом *S. typhimurium*, приходилось от 25 до 40% общей заболеваемости населения сальмонеллезами [1, 3]. Однако в 1990-е гг. отмечены существенные изменения в структуре пациентов лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), страдающих данной внутрибольничной инфекцией. Рассматриваемый ранее как нозокомиальная инфекция, присущая для детей раннего возраста, в настоящее время сальмонеллез все чаще стал встречаться у взрослых пациентов, удельный вес которых в последние годы в общей структуре регистрируемых случаев доходит до 60–70%. При этом сальмонеллез, протекая на фоне серьезной соматической патологии, характеризуется тяжелым течением и значительной летальностью таких пациентов [1, 3, 26]. Указанная ситуация не является исключительной для РФ. Аналогичные данные сообщают в публикациях исследователи из

Франции, США, Италии, Испании, Китая, Великобритании, Латвии, Израиля и других стран [3, 43, 45]. С учетом современных тенденций изучение клинко-эпидемиологических особенностей этой инфекции и разработка комплекса мероприятий по ее профилактике в стационарах для взрослых является важной научно-практической задачей [1, 3, 25]. Основные принципы терапии ОКИ предполагают элиминацию возбудителя, а также коррекцию возникших водно-электролитных расстройств. Наиболее дискуссионным остается вопрос о целесообразности применения антибиотиков в лечении бактериальных ОКИ. С одной стороны, назначение антибактериальных препаратов предполагает уменьшение выраженности клинической симптоматики на фоне элиминации возбудителя инфекции, сокращение продолжительности заболевания, снижение частоты осложнений, предупреждение дальнейшего распространения инфекции [9, 12]. В то же время доказано, что применение антибиотиков не всегда является эффективным и безопасным при бактериальной диарее. Так, при энтерогеморрагическом эшерихиозе применение антибиотиков способствует массивному высвобождению шиготоксинов и таким образом увеличивает риск развития гемолитико-уремического синдрома [9, 42]. Назначение антибиотика при бактериальных диареях в значительном проценте случаев может способствовать продолжительной персистенции бактериального агента в ЖКТ вследствие подавляющего влияния на нормальную кишечную микрофлору и прямого иммуносупрессивного действия [9, 15, 35]. По данным зарубежных и отечественных исследователей, затяжное реконвалесцентное бактериовыделение сальмонелл формируется у значительного числа пациентов, получавших антибиотики в острую фазу инфекции по сравнению с группой больных, получавших только патогенетическое лечение [9, 26, 28]. Согласно исследованиям ВОЗ, каждые 10–20 лет появляются новые поколения антибиотикоустойчивых микроорганизмов вследствие известных причин:

- бесконтрольное самостоятельное применение антибиотиков пациентами в популяции;
- тотальное применение антибиотиков в сельском хозяйстве для предупреждения развития заболеваний, способных передаваться человеку через продукты питания;
- неадекватные по продолжительности курсы применения антибиотиков при лечении тех или иных заболеваний [39].

Чрезмерное увлечение антибактериальной терапией даже при легком течении респираторной инфекции, а также ее нерациональное применение может способствовать развитию дисбактериоза, проявляющегося антибиотико-ассоциированной диареей. Антибиотико-ассоциированную диарею особенно часто вызывают такие препараты, как клиндамицин, линкомицин, ампициллин, пенициллин, цефалоспорины, тетрациклин, эритромицин. По данным разных авторов, диареей страдают от 2 до 26% больных, получавших антибиотики без преимущественной роли способа их назначения. Так, при

приеме внутрь, помимо влияния на микроорганизмы, происходит местное воздействие антибиотика непосредственно на слизистую оболочку кишки. При парентеральном введении антибиотиков воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок. Симптомы антибиотико-ассоциированной диареи у большинства больных обычно появляются во время лечения, а у 30% – через несколько месяцев после его прекращения.

Симптомы антибиотико-ассоциированной диареи у большинства больных обычно появляются во время лечения, а у 30% – через несколько месяцев после его прекращения

Непосредственным этиологическим фактором антибиотико-ассоциированной диареи большинство исследователей считают *Clostridium difficile*. При назначении антибиотиков не всегда учитывается их влияние на микробную флору, заселяющую кишечник, приводящее к подавлению роста не только патогенных микроорганизмов, но и нормальной микрофлоры. В результате размножаются сапрофитные микробы, приобретающие патогенные свойства: стафилококки, протей, дрожжевые грибы, энтерококки, синегнойная палочка, клебсиелла [31]. Кроме того, доказано, что ранние курсы пероральных антибиотиков повышают риск избыточной массы тела. «Врачебный контроль над назначением антибиотиков в раннем детстве может стать одним из направлений борьбы с ожирением», – заявила доктор Элизабет Доусон-Хан (Elizabeth Dawson-Hahn) на ежегодном съезде Академического педиатрического общества в Сан-Диего в апреле 2015 г. Группа педиатров из Сиэтла изучила медицинские карты 4 938 детей, из которых 3 533 (72%) за первые 47 мес. жизни хотя бы раз получали пероральные антибиотики, в т. ч. 53% – в первый год жизни. В процессе статистической обработки данных учитывались перинатальные факторы и условия жизни. Установлено, что каждый курс антибиотиков на 3% увеличивал риск появления избыточной массы тела на 5-м году жизни. Риск ожирения к этому возрасту возрастал до 20%, если пероральная антибиотикотерапия проводилась в течение первых 12 мес. В аналогичном финском ретроспективном исследовании, включавшем 12 062 ребенка, на фоне приема антибиотиков до 2 лет описан риск увеличения не только индекса массы тела, но и роста (Pediatrics, 2015; 135 (4): 617–626). Наиболее часто ожирение наблюдалось при использовании макролидов в первые 6 мес. жизни. Предполагают, что избыточная прибавка массы тела при использовании антибиотиков в раннем возрасте связана с нарушением в микробном пейзаже кишечника, хотя точные механизмы до сих пор неизвестны. Этот эффект уже несколько десятилетий успешно используется в животноводстве, однако до недавнего времени у человека не исследовался.

Комплексное изучение более 2 500 культур *Salmonella typhimurium*, изолированных от больных и из внешней

среды при обследовании крупного очага нозокомиально-го сальмонеллеза, позволило выявить сходство морфологических, серологических, биохимических и молекулярно-генетических свойств подавляющего числа выделенных госпитальных штаммов возбудителя (97–98%), наличие целого ряда факторов вирулентности – антилизотической активности, адгезивности, инвазивности, впервые установленного свойства – IgA-протеазной активности (1998), а также выраженную устойчивость к воздействию факторов внешней среды (высушиванию, УФ-облучению, традиционно рекомендуемых концентраций дезинфицирующих средств). Изучаемые штаммы *S. typhimurium* характеризовались выраженной антибиотикорезистентностью, имевшей идентичный характер. При этом подавляющая часть выделенных штаммов *S. typhimurium* (более 97%) была полностью резистентна к действию 18 из 27 исследуемых антибиотиков, среди которых – антибиотики пенициллинового ряда, значительная часть аминогликозидов, тетрациклины, цефалоспорины I–III поколений, макролиды, гликопептиды, антибиотики разных групп (левомецетин, рифампицин), сульфаниламидные препараты (триметоприм). На протяжении всей хронической эпидемии (33 мес.) выделяемые штаммы были чувствительны к препаратам фторхинолонового ряда, карбапенемам, полимиксину-M и умеренно чувствительны к ряду препаратов группы аминогликозидов II и III поколений (гентамицину, нетилмицину, амикацину), цефалоспорины IV поколения – цефепиму [1, 3]. Антибиотикорезистентность наносит огромный экономический ущерб, который в странах Евросоюза составляет как минимум 1,5 млрд евро в год [9]. В сложившейся ситуации альтернативу антибиотикам при лечении бактериальной диареи могут составить бактериофаги [2, 3, 9].

Бактериофаги – это древние обитатели планеты, и каждый грамм почвы, каждый кубический сантиметр воды и воздуха, продукты питания, растения, животные содержат миллионы фаговых частиц (от 10 до 100 млн). Фаговые частицы в огромном количестве содержатся на коже, слизистых оболочках и в открытых полостях организма. Доказано, что бактериофаги играют важную роль в эволюции бактерий и реализации их патогенных свойств, способствуя формированию генетического разнообразия бактерий [9]. В 20-е гг. прошлого века бактериофаги начали активно применяться при лечении различных заболеваний [10, 39, 52]. Так, в 1920–1940 гг. в Канаде и США бактериофаги широко применялись для лечения дизентерии, брюшного тифа, сальмонеллеза. В большинстве исследований была показана их хорошая клиническая эффективность, в т. ч. и снижение смертности на 30% по сравнению с группой сравнения. В 1930–1932 гг. Моррисон впервые применил массовую терапию фагами во время эпидемии холеры в Индии, затем долгие годы предполагалось, что с помощью бактериофагов можно контролировать эпидемический процесс при холере, однако эта точка зрения оказалась ошибочной [8, 9]. При лечении дизентерии у взрослых полный эффект наблюдался при раннем начале лечения – до развития интоксикации и соответствия фага возбудителя дизентерии.

У детей недостаточная эффективность фаготерапии объяснялась ранним развитием интоксикации, присоединением гнойных процессов верхних (отиты) и нижних дыхательных путей (пневмонии), которые часто завершают дизентерию и вызываются стафило-, стрепто- и пневмококками, а применявшийся дизентерийный фаг не оказывал действия на эти инфекционные агенты [2, 3, 17, 27]. В работах 1960-х гг. на большой группе детей (30 769 пациентов) была показана эффективность профилактики дизентерии у детей, получавших лечебные фаги, была снижена в 2,3 раза [34, 39].

В настоящее время также получены результаты, свидетельствующие о высокой эффективности адаптированного сальмонеллезного бактериофага, применение которого позволило справиться без антибиотиков с внутригоспитальной эпидемией сальмонеллеза, продолжавшейся в течение 3 лет и не поддававшейся антибактериальной терапии [39, 44]. Появление антибиотиков в 40-е гг. прошлого века привело к развитию преимущественного направления антибиотикотерапии и при различных ОКИ [6, 36, 39, 46, 47]. Рост резистентности к антибиотикам, особенно стафилококков и синегнойной палочки, явился побудительным мотивом к возврату интереса к бактериофагам [11, 25, 39, 50, 51].

Современная классификация бактериофагов включает 13 семейств, подразделенных более чем на 140 родов, которые содержат более 5 300 видов фагов и фактически представляют собой бактериальные вирусы [6, 23, 39]. Электронная микроскопия позволила детально изучить строение фагов и определить их более сложное устройство по сравнению с вирусами человека, животных и растений. Антибактериальный эффект вирулентного бактериофага обусловлен специфическим лизисом (гибелью) бактерий в очаге воспаления после адсорбции фага на поверхности гомологичной микробной клетки, проникновения внутрь ее с последующим использованием компонентов клетки, внутриклеточным размножением фага и разрушением бактериальной клетки. Результатом является выход зрелых фаговых частиц, готовых к заражению новых бактериальных клеток [16, 30, 48].

Доказано, что применение антибиотиков не всегда эффективно и безопасно при бактериальной диарее. Так, антибиотикотерапия при энтерогеморрагическом эшерихиозе увеличивает риск развития гемолитико-уремического синдрома

Специфичность бактериофагов послужила основанием для их наименования по видовым и родовым названиям чувствительных к ним бактерий: стрептококковые, стафилококковые, дизентерийные и пр. По признаку специфичности выделяют поливалентные бактериофаги, лизирующие культуры одного семейства или рода бактерий (интести-бактериофаг, комплексный поливалентный

пиобактериофаг и др.), моновалентные (монофаги), лизирующие культуры только одного вида бактерий (стафилококковый, клебсиеллезный, протейный и др.). Преимущества бактериофагов перед антибиотиками заключаются в следующих свойствах:

- бактериофаги способны уничтожать бактерии, устойчивые к антибиотикам в виду видоспецифичности бактериофагов;
- свободно проникают в ткани организма человека и животного, не нарушая баланса микрофлоры биотопов хозяина;
- не вызывают побочных эффектов;
- не обладают иммуносупрессивным действием;
- не развивают устойчивости бактерий;
- сочетаются со многими лекарственными препаратами, оказывают иммуностимулирующее действие.

Установлено, что, несмотря на способ применения (местное или системное), бактериофаги способны быстро проникать в кровь и лимфу и выводиться через почки с мочой [44, 47]. Попадая в очаг воспаления, бактериофаги оказывают положительное влияние на иммунный статус [5, 39]. Под воздействием бактериофага происходит в первую очередь активация фагоцитоза, повышается активность нейтрофилов и их метаболическая активность, что препятствует рецидивированию инфекции и хронизации воспалительного процесса. Отмечено снижение числа лейкоцитов и нейтрофилов, а уровень лимфоцитов повышается преимущественно за счет Т-лимфоцитов [41, 52]. Исследование факторов гуморального иммунитета показало отсутствие достоверных различий в содержании иммуноглобулинов на фоне применения фагов [14]. При лечении острой дизентерии Интести-бактериофагом отмечено повышение клеточного иммунитета в большей степени, чем при лечении антибиотиками [16, 39]. Соответствие препарата бактериофагов современной этиологической структуре возбудителей достигается за счет их постоянной адаптации к циркулирующим штаммам путем обновления фаговых рас и производственных бактериальных штаммов. Эта особенность выгодно отличает фаги от других антимикробных препаратов – антибиотиков, зубиотиков или вакцин, где производственные штаммы-продуценты или синтезированное вещество не подлежат каким-либо модификациям. Такая пластичность препаратов бактериофагов обеспечивает продолжение первичной фагоустойчивости возбудителей [23, 39]. К преимуществам бактериофагов относится узкая специфичность действия, не вызывающая в отличие от антибиотиков угнетения нормофлоры. Доказано стимулирующее действие стафилококкового бактериофага на бифидобактерии – важнейший компонент нормофлоры кишечника [33, 39].

Применение бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний стимулирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно эффективно при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммуносупрессивных состояний, бактерионосительства [6, 17, 39]. В России, странах СНГ, Польше, Франции, Испании бактериофаги широко применяются в

медицине. Накоплен положительный опыт эффективности бактериофагов при лечении кишечных инфекций: показана высокая клиническая эффективность фаготерапии острой и хронической дизентерии, сальмонеллезов, сопровождающихся санацией носителей [26, 36, 39]. Доказана высокая эпидемиологическая эффективность профилактического применения дизентерийного, брюшнотифозного и сальмонеллезного бактериофагов. В контролируемых эпидемиологических исследованиях, проводившихся в дошкольных учреждениях и на промышленных предприятиях, установлено снижение уровня заболеваемости в 3–5 раз [7, 19, 30, 39]. Применение бактериофагов дало положительные результаты при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными бактериями, дисбактериозов, гнойных поражений кожи, лор-органов, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы, системы органов кровообращения и дыхания, в т. ч. у новорожденных и детей первого года жизни [11, 21, 37, 39]. В настоящее время бактериофаги находят все большее применение в гинекологии, урологии, хирургии и других областях медицины (табл. 1) [38, 39].

Попадая в очаг воспаления, бактериофаги оказывают положительное влияние на иммунный статус: происходит активация фагоцитоза, повышается активность нейтрофилов, что препятствует рецидивированию инфекции и хронизации воспалительного процесса

Бактериофаги используют в настоящее время в качестве антимикробного средства при различных бактериальных инфекциях: органов пищеварения, верхних и нижних дыхательных путей, органов зрения, урогенетального тракта, генерализованных септических состояний, ожоговых ранах, хирургических инфекциях, а также для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [4, 9]. Первоначально бактериофаги выпускали только в жидком виде, их применяли местно, перорально, вводили в полости [1, 20, 34, 39]. Затем были разработаны еще и таблетированные формы: так, в настоящее время налажен выпуск сальмонеллезного и дизентерийного бактериофагов в таблетках. Кроме монофагов (стафилококкового, стрептококкового, эшерихиозного, протейного, псевдомонадного, клебсиеллезного) используют и комбинированные бактериофаги, содержащие фаголизаты от 2 до 8 бактерий. Сегодня продолжают клинические испытания бактериофага *Enterobacter* [53].

Основным разработчиком и производителем лекарственных форм бактериофагов является НПО «Микроген». В филиалах НПО «Иммунопрепарат» (Уфа), НПО «Биомед» (Пермь), НПО «ИмБио» (Нижний Новгород) освоено свыше 10 различных препаратов бактериофагов [39]. Выбор бактериофагов для коррекции осуществляется с учетом чувствительности условно-патогенных микроорганизмов к препаратам. Бактериофаги редко вызывают побочные реакции, не подавляют индигенную флору, их

можно сочетать с некоторыми видами пребиотиков, моно- и полипробиотиками, ферментными препаратами, но недопустимо совместное применение с энтеросорбентами. Доказано их безопасное применение у лиц любого возраста, в т. ч. детей и беременных женщин [11, 25, 37, 39, 51].

Результаты проведенных исследований показали, что оптимальным вариантом клинически и эпидемиологически эффективной терапии является использование адаптированного сальмонеллезного бактериофага для лечения легкого и среднетяжелого течения гастроинтестинальной формы нозокомиального сальмонеллеза и применение его в комбинации с препаратами фторхинолонового ряда для лечения тяжелого течения гастроинтестинальной формы и клинических вариантов генерализованной формы инфекции [3]. Бактериофаг назначали: при легких формах – по 2 табл. 3 раза в сутки

(4–5 дней); при среднетяжелых формах – по 2–3 табл. 3 раза в сутки (5–7 дней); при тяжелых формах – по 3–4 табл. 3 раза в сутки (12–14 дней) в комбинации с препаратами фторхинолонового ряда (5–7 дней). Применение бактериофага позволяет сократить сроки бактериовыделения в 1,5–2,5 раза, уровень бактерионосительства в 6–20 раз, в зависимости от используемых схем этиотропной терапии, что имеет важное клиническое и эпидемиологическое значение. В отношении восприимчивых контингентов (пациенты и медицинский персонал), поступающих в очаг нозокомиального сальмонеллеза, впервые в российской и зарубежной практике разработана и применена методика санации и профилактики с использованием сальмонеллезного бактериофага [3]. Рекомендуют профилактическое назначение адаптированного сальмонеллезного бактериофага всем поступающим в отделения пациентам с

Таблица 1. Бактериофаги для лечения и профилактики инфекционных заболеваний

Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности	Область применения
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	<i>Shigella sonnae flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 serotypes	Лечение больных дизентерией и профилактика данного заболевания. Санация реконвалесцентов
Бактериофаг сальмонеллезный групп ABCDE	<i>Salmonella</i> Serogroups ABCDE	Лечение и профилактика сальмонеллезов
Бактериофаг стафилококковый	<i>S. aureus</i> и ряд других видов коагулазоотрицательных стафилококков	Лечение энтероколитов, холециститов, острых тонзиллитов, циститов и др. Лечение и профилактика дисбактериозов, гнойных инфекций кожи, слизистых, вызванных стафилококками
Бактериофаг протейный	<i>Proteus vulgaris, mirabilis</i>	Лечение и профилактика гнойных инфекций, вызванных протеем, а также дисбактериозов. Применяется для лечения абсцессов, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг коли	Энтеропатогенные <i>E.coli</i>	Лечение энтероколитов, токсикоинфекций, циститов, а также для профилактики эшерихиозов. Лечение и профилактика инфекций кожи и внутренних органов, гнойно-осложненные раны, ожоги, абсцессы, плевриты
Бактериофаг синегнойный	<i>P. aeruginosa</i>	Селективная деконтаминация кишечника, лечение абсцессов, хирургических инфекций, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Лечение заболеваний ЖКТ и урогенитальной сферы, селективной деконтаминации кишечника, хирургических инфекций, гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа, а также при сепсисе новорожденных и детей грудного возраста
Бактериофаг колипротейный	Энтеропатогенная <i>E.coli</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i>	Лечение и профилактика энтероколитов и лечение кольпитов колипротейной этиологии
Пиобактериофаг поливалентный очищенный	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, P. aeruginosa, K. pneumoniae, E.coli</i>	Лечение гастроэнтероколитов, холециститов, дисбактериоза кишечника, хирургических инфекций, ожогов, гнойных поражений кожи, циститов и пиелонефритов, а также энтеритов и дисбактериоза кишечника новорожденных и детей грудного возраста
Пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг)	<i>P. aeruginosa, P.mirabilis, P.vulgaris, K. pneumoniae, Staphylococcus, Streptococcus</i> , в т. ч. <i>Enterococcus</i> spp., энтеропатогенные <i>E.coli</i>	
Интести-бактериофаг	<i>Shigella flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 сероваров, <i>S. sonnei, Salmonella typhimurium, S. paratyphi A, S. paratyphi B, S. heidelberg, S. newport, S. choleraesuis, S. oranienburg, S. infantis, S. dublin, S. enteritidis, S. anatum, S. newlands, P. mirabilis, P. vulgaris, E. coli, Enterococcus, Staphylococcus, P. aeruginosa</i>	Лечение и профилактика острых и хронических заболеваний: дизентерии, сальмонеллеза, диспепсии, колита, энтероколита
Пиобактериофаг комплексный	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus</i> spp, <i>P. mirabilis, P.vulgaris, E.coli, P.aeruginosa, K. pneumoniae, K.oxytoca</i>	Лечение и профилактика кишечных и гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных стафилококками, энтерококками, стрептококками, синегнойной палочкой, клебсиеллами, патогенной кишечной палочкой различных серогрупп, протеем при внутреннем, ректальном и наружном применении

МЕСТО БАКТЕРИОФАГОВ

В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В настоящее время известно, что ключевую роль в поддержании здоровья человека играет кишечная микрофлора. Микрофлору кишечника принято подразделять на следующие группы: облигатная флора, факультативная (условно-патогенная) флора, транзиторная флора, патогенная флора. Состояние, при котором в кишечнике доминирует количество потенциально вредных бактерий, называется дисбиозом. Практически все заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождаются дисбиотическими нарушениями. При некоторых заболеваниях уже выявлены характерные нарушения состава микробиома, которые, в свою очередь, могут способствовать обострению и ухудшению течения основного заболевания. При попадании в организм человека патогенной микрофлоры чаще всего развивается острая кишечная инфекция (ОКИ). ОКИ являются наиболее частой причиной диарей у детей. В последние годы в условиях нарастающей антибиотикорезистентности вновь возрастает интерес к бактериофагам.

Ключевые слова:

кишечная микрофлора
дисбиотические нарушения
острые кишечные инфекции
дети
антибиотики
бактериофаги

Бактериофаги могут быть включены в комплексную терапию заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся дисбиозом кишечника с выраженным доказанным ростом условно-патогенной микрофлоры. При ОКИ бактериофаги по мере необходимости могут применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антибиотиками. Исследования, связанные с бактериофагами, продолжаются в нашей стране и возобновляются за рубежом. Возможно, в скором будущем бактериофаги займут свою стабильную нишу среди других противомикробных препаратов.

Известно, что в окружающем нас мире всюду встречаются бактерии. За длительный эволюционный период тесного существования человека и микроорганизмов сформировались симбиотические (взаимовыгодно существующие) системы, составными частями которых являются микрофлора, макроорганизм и окружающая среда. Все органы человека, сообщаемые с внешней средой, населены микроорганизмами: кожа, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), слизистые оболочки. В норме эта ассоциация находится в состоянии экологического равновесия – эубиоза – и характеризуется единством, целостностью и способностью к саморегуляции.

В настоящее время известно, что ключевую роль в поддержании здоровья ребенка играет кишечная микрофлора. Более того, кишечную микробиоту часто относят к скрытому метаболическому «органу», который оказывает колоссальное влияние на физиологические процессы, метаболизм макроорганизма и иммунную систему. При

этом изменение состава кишечной микробиоты ребенка может наблюдаться при различной (практически любой) патологии желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника и др.), а также при аллергических и иммунопатологических состояниях [1].

На основании многолетних исследований, проведенных в этой области, микрофлору кишечника принято подразделять на несколько групп:

- облигатная флора, в которую входят микроорганизмы, постоянно населяющие кишечник;
- факультативная (условно-патогенная) флора, к которой относятся бактерии, живущие в организме человека, не вызывая заболевания при нормальном состоянии иммунной системы;
- транзиторная флора, представители которой не приспособлены жить в организме человека, и их выделение носит случайный характер;
- патогенная флора – возбудители инфекционных заболеваний, которые в норме не присутствуют в организме человека.

В настоящее время известно, что ключевую роль в поддержании здоровья ребенка играет кишечная микрофлора. Более того, кишечную микробиоту часто относят к скрытому метаболическому «органу», который оказывает колоссальное влияние на физиологические процессы, метаболизм макроорганизма и иммунную систему

Развитие новых молекулярно-генетических технологий позволило идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию. Так, в 1999 г. был предложен метод секвенирования (определение нуклеотидной последовательности) генов 16S рибосомальной РНК амплифицированных бактерий, полученных из фекалий или биоптатов слизистой оболочки кишечника [2].

Этот ген есть в геноме всех бактерий, но отсутствует у эукариот и вирусов и содержит видоспецифические участки, которые используют для видовой идентификации бактерий.

В настоящее время известно, что в кишечнике человека содержится более 1 000 разных видов бактерий, при этом общая численность клеток интестинальной микрофлоры составляет в среднем 10^{13} – 10^{15} КОЕ/г, что в 10 раз превышает количество собственных клеток организма [3].

Практически все заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождаются дисбиотическими нарушениями, т. е. изменением обычного состава микробиома, нередко с повышенным ростом условно-патогенной микрофлоры

В 2008 г. был запущен глобальный проект «Микробиом человека» (HMP), ставивший своей целью расшифровку генома бактерий, населяющих организм человека. Термин «микробиом» был впервые внедрен в 2001 г. для обозначения коллективных геномов микробиоты. Расшифровкой генома бактерий, населяющих ЖКТ, занимается Европейский консорциум MetaHIT. Уже расшифровано около 3 млн генов, что примерно в 150 раз больше набора генов человека. Результаты проекта позволят производить дальнейшие исследования взаимосвязей этих генов, состояния здоровья человека, развития заболеваний и его фенотипа [4].

В 2011 г. из огромного количества бактерий, колонизирующих ЖКТ, было выделено три доминирующих рода микроорганизмов: *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Prevotella*. Таким образом, в настоящее время все человечество может быть разделено на три энтеротипа, которые составляют основу кишечной микрофлоры. К первому энтеротипу относятся люди с доминированием *Bacteroides*, второй энтеротип – с доминированием *Ruminococcus*, третий – *Prevotella*. Каждый энтеротип не только имеет свойственный ему род бактерий, но и отличается соотношением отдельных представителей данного вида микроорганизмов [5,6].

У взрослого человека состав кишечной микрофлоры уникален, что позволяет рассматривать ее как своеобразные отпечатки пальцев. При этом микрофлора здорового человека идеально адаптирована к потребностям организма, и поэтому ее состав достаточно стабилен и устойчив на протяжении всей жизни. Эта стабильность, вероятнее всего, обусловлена развитием иммунологической толерантности к контаминирующим кишечник микроорганизмам на самых ранних этапах жизни человека, т. е. с рождения [7]. Необходимо отметить, что на процесс становления микробиоты ребенка оказывают огромную роль различные факторы: это и условия родов, и родоразрешения (естественные роды или кесарево сечение), и микробиота матери, а также окружающая среда [31]. Но, несмотря на стабильность кишечной микрофлоры, в ней могут происходить некоторые изменения.

Различные заболевания приводят к тому, что микрофлора кишечника становится менее разнообразной. Когда в кишечнике доминирует количество потенциально вредных бактерий, то это приводит к дисбиозу [8]. А некоторые заболевания сопровождаются определенными изменениями микрофлоры, которые могут быть характерным признаком данного заболевания.

ЦЕЛИАКИЯ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Примером может служить целиакия, при которой наблюдается специфическая модель кишечной микрофлоры с обилием *Firmicutes* (род *Ruminococcus*) [9]. Кроме того, характерная микробная картина выявляется при таких хронических состояниях, как, например, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Так, во многих исследованиях было показано, что кишечный микробиом людей, страдающих ВЗК, значительно отличается от здоровых людей. Дисбиоз также может увеличивать риск развития ВЗК или способствовать развитию обострения заболевания. Schwartz et al. показали, что количество *Firmicutes phylum*, особенно вида *Faecalibacterium prausnitzii*, снижено в кишечнике пациентов с ВЗК по сравнению с контролем. Более того, количество *F. prausnitzii* отрицательно коррелирует с тяжестью острого аппендицита. Интересно, что *F. prausnitzii* имеет противовоспалительный эффект, и его количество возрастает при употреблении пищевых волокон у взрослых. Таким образом, *F. prausnitzii* противодействует кишечному воспалению. В другом исследовании было показано, что использование антибиотиков у детей относительно увеличивает риск развития ВЗК. Эта связь показана больше в отношении болезни Крона, особенно если антибиотики применялись в раннем детстве. У взрослых пациентов с ВЗК было выявлено снижение *Bifidobacteria* и повышение *Streptococci* при болезни Крона и *Lactobacilli* – при язвенном колите. Более того, некоторые бактерии способствуют разрушению муцина при язвенном колите. Таким образом, данные исследования свидетельствуют о связи ВЗК с определенными нарушениями состава микробиома [10–13].

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Тяжесть течения синдрома раздраженного кишечника (СРК) также зависит от определенного бактериального профиля. В результате некоторых исследований было выявлено, что при СРК доминируют бактерии *Firmicutes*, но соотношение *Firmicutes* : *Bacteroidetes* было выше у тех пациентов с СРК, у кого было снижено количество бифидобактерий и незначительно повышено *Gamma-proteobacteria*. Также наблюдалась отрицательная корреляция между выраженностью симптомов СРК и такими бактериями, как *Faecalibacterium u Eubacterium rectal*. Положительная связь была выявлена между симптомами и количеством *Gamma-proteobacteria* [14, 15].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аллергические заболевания (атопия) являются еще одним состоянием, при котором имеется характерный состав кишечной микрофлоры. Так, было показано, что у детей с атопией снижено количество бифидо- и лактобактерий и *Bacteroides*, повышено количество бактерий *Clostridium difficile* по сравнению со здоровыми детьми. Более того, было отмечено, что при атопии у детей раннего возраста наблюдается снижение разнообразия микробиома [16–18].

ДИСБИОТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНИКА

Надо отметить, что практически все заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождаются дисбиотическими нарушениями, т. е. изменением обычного состава микробиома, нередко с повышенным ростом условно-патогенной микрофлоры. Как было показано выше, для некоторых заболеваний уже выявлены характерные нарушения состава микробиома, которые, в свою очередь, могут способствовать обострению и ухудшению течения заболевания. Таким образом, комплексное лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта должно включать и коррекцию дисбиотических нарушений кишечника.

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Если при дисбиотических нарушениях речь идет о нарушении равновесия между облигатной и условно-патогенной микрофлорой кишечника при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, то при попадании в организм человека патогенной микрофлоры чаще всего развивается острая кишечная инфекция (ОКИ). Надо отметить, что острые кишечные инфекции являются наиболее частой причиной диарей у детей. Они занимают второе место (после острых респираторных инфекций) среди всех инфекционных заболеваний в детском возрасте. На долю детей приходится около 60–70% всех случаев, регистрирующихся в разных возрастных группах. ОКИ – это большая группа инфекционных заболеваний человека с энтеральным механизмом заражения, вызываемых патогенными бактериями, вирусами и простейшими. Источником инфекции при ОКИ является больной человек или носитель. При этом основной механизм передачи – фекально-оральный, реализующийся пищевым, водным и контактно-бытовым путем. Надо отметить, что для вирусных кишечных инфекций наиболее характерным является холодное время года, а бактериальные чаще встречаются в летне-осенний период.

В настоящее время для проведения адекватной терапии до получения результатов лабораторных исследований рекомендуется использовать классификацию ОКИ по типу диареи, которая предусматривает их разделение на: инвазивные и водянистые (секреторные или осмотические) диареи [19].

Инвазивные диареи обычно бактериальной этиологии. Возбудителями, способными к «инвазии», являются

шигеллы, сальмонеллы, клостридии, энтероинвазивные и энтерогеморрагические эшерихии, иерсинии, кампилобактер и др. Данные микроорганизмы размножаются не только на поверхности эпителия кишечника, но и внутриклеточно, а в ряде случаев способны проникать в кровь с развитием бактериемии и сепсиса. Таким образом, они способствуют развитию экссудативной диареи. Тяжесть заболевания в данном случае определяется степенью воспалительного процесса в кишечнике (от катарального до язвенно-некротического).

Секреторные диареи также являются чаще всего бактериальными. Возбудителями секреторных ОКИ являются холерный вибрион, энтеротоксигенные и энтеропатогенные эшерихии и др. Данные микроорганизмы размножаются только на поверхности эпителия тонкого кишечника и не проникают внутрь энтероцитов («неинвазивные»). Секреторными агентами в данном случае являются бактериальные экзотоксины.

Этиологическим фактором *осмотических диарей* при ОКИ чаще всего являются вирусы (рота-, норо-, астро-, адено- и др.). Проникая в желудочно-кишечный тракт, вирус приводит к развитию дисахаридазной недостаточности. В результате ферментопатии нерасщепленные углеводы не всасываются, накапливаются в просвете кишечника и препятствуют всасыванию воды из кишечника.

Острые кишечные инфекции являются наиболее частой причиной диарей у детей. Они занимают второе место (после острых респираторных инфекций) среди всех инфекционных заболеваний в детском возрасте. На долю детей приходится около 60–70% всех случаев, регистрирующихся в разных возрастных группах

В большинстве случаев при первом осмотре больного невозможно установить этиологическую природу ОКИ, поэтому диагностика проводится в 2 этапа.

I этап – это предварительная диагностика ОКИ. Она основана на оценке клинико-эпидемиологических данных и позволяет предположить этиологию заболевания до получения лабораторного подтверждения диагноза.

II этап – это окончательная диагностика ОКИ, которая становится возможной после получения результатов лабораторных исследований (бактериологического, вирусологического, серологического и др.).

Исход острой диареи во многом зависит от своевременно начатой и адекватной терапии. Лечение ОКИ включает следующие направления:

- диетотерапию;
- регидратационную терапию;
- этиотропную терапию (антибактериальная – антибиотики, бактериофаги);
- вспомогательную терапию (энтеросорбция).

Диетотерапии в настоящее время не придается важное значение при лечении ОКИ. Следует отметить, что как

и грудным детям, так и детям старшего возраста следует придерживаться своего обычного рациона. Раннее возвращение к нормальному рациону способствует меньшей продолжительности болезни. Исключить можно только слишком жирную, жареную пищу и газообразующие продукты.

Согласно рекомендациям ВОЗ, регидратационная терапия является первоочередным и наиболее важным звеном лечения острой диареи у детей и взрослых. При этом с целью уменьшения частоты неблагоприятных реакций Европейское общество детских гастроэнтерологов и диетологов (ESPGAN) рекомендует избегать парентеральных инфузий во всех случаях, когда возможно проведение оральной регидратации [20–22].

За последнее десятилетие значительно сократили перечень показаний для назначения антибиотиков при лечении ОКИ у детей. Так, согласно рекомендациям ВОЗ, антибиотикотерапия при инфекционных диареях показана только при следующих нозологических формах: холере, брюшном тифе, шигеллезе и амебиазе [23]. Отечественными показаниями к назначению данной терапии у детей с острыми кишечными инфекциями являются: развитие (угроза развития) генерализованных форм (тифоподобных, септических) заболеваний; тяжелые формы инвазивных диарей, а также среднетяжелые формы инвазивных ОКИ у детей до 2 лет или из группы риска; появление крови в стуле как проявление геморрагического колита независимо от тяжести течения заболевания; в случаях легкого течения болезни у детей первого года, находящихся в «группе риска», а также при явлениях гемоколита [24–26].

Современные антибактериальные препараты для лечения кишечных инфекций делятся на две группы: препараты, которые после перорального приема не абсорбируются и обеспечивают антимикробный эффект только в кишечнике, не оказывая системного действия (т. н. кишечные антисептики), и антибиотики, хорошо всасывающиеся в тонкой кишке, которые оказывают системное действие. В последние годы при лечении бактериальных ОКИ в педиатрии предпочтение отдают именно кишечным антисептикам. Однако при генерализованных формах инфекции кишечные антисептики неэффективны.

Еще одной группой антимикробных препаратов являются бактериофаги. Бактериофаги – это биологические препараты антимикробного действия, которые применяются для лечения и профилактики бактериальных инфекций. В последние годы в условиях нарастающей антибиотикорезистентности вновь возрастает интерес к этой группе препаратов не только в России, но и во всем мире. Так, по инициативе компании Intralytix Inc. (США) в 2008 г. была завершена I фаза клинических исследований препарата бактериофагов, содержащего восемь фагов, специфически лизирующих *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* и *E. coli*. Показана безопасность этого препарата при лечении венозных язв [27]. В августе 2009 г. корпорацией Nestlé Nutrition (Швейцария) в Бангладеш были инициированы клинические исследо-

вания по изучению безопасности и эффективности применения бактериофага *E. coli* в терапии ОКИ у детей в возрасте от 6 до 60 мес. [28].

Известно, что антимикробный эффект бактериофагов обусловлен внедрением фага в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактериофаги повторно инфицируют и лизируют другие бактериальные клетки, действуя до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления [29].

Бактериофаги высокоспецифичны при лечении бактериальных инфекций, не вызывают развития резистентности микроорганизмов, ДНК бактериофага встраивается в хромосому бактерии, вследствие чего бактериальная клетка начинает продуцировать сотни бактериофагов, поражающих бактерии до их полного уничтожения. Бактериофаги в состоянии проникнуть глубоко в очаг инфекции, а за счет функции саморегуляции снижение количества пораженных ими бактерий приводит к быстрому удалению и самих бактериофагов из организма. Также необходимо отметить стимулирующее действие бактериофагов на гуморальные и клеточные звенья иммунитета [30].

Необходимо заметить, что только бактериофаги производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России являются лекарственными средствами. Традиционная форма выпуска бактериофагов – жидкий препарат. Кроме того, существуют таблетированные формы фагов. Бактериофаги, используемые при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, представлены в *таблице*.

Антимикробный эффект бактериофагов обусловлен внедрением фага в бактериальную клетку с последующим его размножением и лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактериофаги повторно инфицируют и лизируют другие бактериальные клетки, действуя до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления

При дисбиотических нарушениях кишечника перво-степенным является лечение основного заболевания (воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника и т. д.). Однако для предотвращения ухудшения течения или обострения основного заболевания, при наличии доказанного дисбиоза кишечника, в комплексную терапию включают про- и пребиотики, а при выраженном росте условно-патогенной микрофлоры – бактериофаги.

При ОКИ бактериофаги назначают:

- в качестве монотерапии – при стертых и легких формах инвазивных ОКИ;
- в сочетании с антибактериальной терапией или после антибиотикотерапии при среднетяжелых и тяжелых фор-

Таблица. Бактериофаги, используемые при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	Shigella sonnae, flexneri 1, 2, 3, 4, 6 serotypes
Бактериофаг сальмонеллезный групп ABCDE	Salmonella Serogroups ABCDE
Бактериофаг стафилококковый	S. aureus и ряд других видов коагулазоотрицательных стафилококков
Бактериофаг протейный	Proteus vulgaris, mirabilis
Бактериофаг синегнойный	P. aeruginosa
Бактериофаг клебсиел пневмонии очищенный	Klebsiella pneumoniae
Бактериофаг колипротейный	Энтеропатогенная E. coli, P. vulgaris, P. mirabilis
Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, P. aeruginosa, K. pneumoniae, E.coli
Пиобактериофаг кишечника новорожденных и детей грудного возраста поливалентный (Секстафаг)	P. aeruginosa, P. mirabilis, vulgaris, K. pneumoniae, Staphylococcus, Streptococcus, в т.ч. Enterococcus spp, энтеропатогенные E. coli
Интести-бактериофаг	Shigella flexneri 1, 2, 3, 4, 6 сероваров, S. sonnei, Salmonella typhimurium, S. paratyphi A, S. paratyphi B, S. heidelberg, S. newport, S. choleraesuis, S. oranienburg, S. infantis, S. dublin, S. enteritidis, S. anatum, S. newlands, P. mirabilis и P. vulgaris, E.coli, Enterococcus, Staphylococcus, P. aeruginosa
Пиобактериофаг	Комплексный Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus spp, P. mirabilis, P. vulgaris, E.coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae, K. oxytoca

мах ОКИ в период обратного развития симптомов;

■ при бактериовыделении (у реконвалесцентных или транзитных бактерионосителей) [32].

Дозы бактериофагов зависят от возраста. Обычно их назначают 2–3 раза в сутки *per os* или *per os* в сочетании с *per rectum* (в виде клизм). Курс терапии обычно составляет 7–15 дней. При этом использование бактериофагов в сочетании с антибиотиками способствует взаимному потенцированию их терапевтического эффекта.

Таким образом, в условиях нарастающей антибиотикорезистентности вновь возрастает интерес к бактериофагам. В этом направлении продолжают исследования в нашей стране и возобновляются исследования за рубежом. Возможно, в скором будущем бактериофаги займут свою стабильную нишу среди других противомикробных препаратов.



ЛИТЕРАТУРА

- Huycke MM, Gaskins HR. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004; 229:586–597. *Clin. Environ.*
- Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, Dore J. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999, 65 (11): 4799–4807.
- Egert M, de Graaf AA, Smidt H, de Vos WM, Venema K. Beyond diversity: functional microbiomics of the human colon. *Trends Microbiol.* 2006, 14: 86–91.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al; A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *MetaHIT Consortium. Nature.* 2010, 4, 464(7285): 59–65.
- Huse SM, Ye Y, Zhou Y, Fodor A. A core human microbiome as viewed through 16s rRNA sequence clusters. *PLoS One.* 2012, 7: 34242.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011, 473: 174–180.
- Булатова Е.М., Богданова Н.М. Кишечная микрофлора – один из факторов формирования здоровья человека. *Медицинский совет.* 2013, 1: 30–33.
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010, 104: 1–63.
- Sellitto M, Bai G, Serena G, et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One.* 2012, 7: 33387.
- Schwartz A, Jacobi M, Frick J-S, et al. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 2010, 157: 240–244.e1.
- Swidsinski A, Dorrffel Y, Loening-Baucke V, et al. Acute appendicitis is characterized by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut.* 2011, 60: 34–40.
- Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011, 60: 49–54.
- Saulnier DM, Riehl K, Mistretta T-A, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011, 141: 1782–1791.
- Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.* 2012, 61: 997–1006.
- Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol.* 2011, 127: 1087–1094.
- Abrahamson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012, 129: 434–440.
- Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011, 128: 646–652.
- Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе. *Лечащий врач.* 2010, 1: 7–13.
- World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers - 4th revision. 2005.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2008, 46(2): 81–184.
- Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004, 158(5): 483–90.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shami R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008, 46(2): 81–122.
- Острые кишечные инфекции у детей. Учебно-методическое пособие под ред. Учайкина В.Ф. М.: ГОУ ВПО РГМУ 2005;116.
- Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О. Современные аспекты диагностики и лечения острых кишечных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2007, 2: 4–1.
- Горелов А.В., Усенко Д.В. Современные принципы антибактериальной терапии кишечных инфекций у детей. *Фарматека.* 2007, 5: 75–80.
- Бактериофаги: биология и практическое применение. Под ред. Э. Каттер, А. Судаквелидзе. М.: Научный мир, 2012.
- Unite for Children [Electronic resource]. Mode access: http://www.unicef.org/media/files/Final_Diarrhoea_Report_October_2009_final.pdf.
- Brussow H, Canchaya C, Hardt WD. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004, 68 (3): 560–602.
- Kucharewicz Krukowska A, Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage patients subjected to phage therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1987, 35(5): 553–61.
- Захарова И.Н. Микробиота кишечника ребенка и здоровье. Есть ли связь? *Медицинский совет.* 2015, 6: 47–50.
- Бехтерева М.К., Иванова В.В. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium medicum.* 2014, 2: 24–29.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИОФАГОВ

Бактериофаг	Возбудитель													
	Интеги-бактериофаг	Пиобактериофаг комплексный	Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный)	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг коли-протейный	Бактериофаг дизентерийный поливалентный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	Бактериофаг псевдомонас аэругиноза (синегнойный)	Бактериофаг стафилококковый	Бактериофаг стрептококковый	Бактериофаг сальмонеллезный групп ABCDE	Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	Бактериофаг коли	Бактериофаг протейный
<i>Staphylococcus</i>	●	●	●	●					●					
<i>Streptococcus</i>		●	●	●						●				
<i>Enterococcus</i>	●	●												
<i>Proteus vulgaris</i>	●	●	●	●	●									●
<i>Proteus mirabilis</i>	●	●	●	●	●									●
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	●	●	●	●				●						
Энтеропатогенные <i>Esherichia coli</i>	●	●	●	●	●								●	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		●	●	●				●				●		
<i>Klebsiella oxytoca</i>		●												
<i>Klebsiella ozaenae</i>								●						
<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>								●						
<i>Shigella flexneri</i> 1,2,3,4,6 сероваров, <i>Shigella sonnei</i>	●						●							
<i>Salmonella paratyphi</i> A, B, <i>typhimurium</i> , <i>choleraesuis</i> , <i>infantis</i> , <i>oranienburg</i> , <i>enteritidis</i>	●										●			

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

www.bacteriophage.ru



ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России
127473, г. Москва, 2-й Волконский пер., д. 10
Тел.: (495) 790-77-73 www.microgen.ru

Рег. удостоверение № ЛС-001361, Р N002560/01, ЛС-001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-000624, ЛС-002206, Р N001973/01, ЛС-000700, ЛС-001049, ЛС-002031, Р N001974/01, ЛС-002033, ЛС-001999, Р N001975/01, Р N001976/01. Лицензия № 12226 ЛС-П от 19.02.2013.

Информационные материалы

Лечебно-профилактические бактериофаги производства МИКРОГЕН

№	Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности	Область применения	Филиал производителя	Форма выпуска
1	Бактериофаг дизентерийный поливалентный	<i>Shigella sonnei</i> , <i>Shigella flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 serotypes	Лечение и профилактика дизентерии. Санация реконвалесцентов.	Н. Новгород, Пермь	флак. 50 тб. № 10, флак. 20 мл № 4
2	Бактериофаг сальмонеллезный ABCDE	<i>Salmonella</i> серогрупп: A (<i>S. paratyphi A</i>), B (<i>S. paratyphi B</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. heidelberg</i>), C (<i>S. newport</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. infantis</i> , <i>S. choleraesuis</i>), D (<i>S. dublin</i> , <i>S. enteritidis</i>), E (<i>S. newlands</i> , <i>S. anatum</i>)	Лечение и профилактика сальмонеллезов.	Н. Новгород	флак. 100 мл № 1, флак. 50 тб. № 10
3	Бактериофаг стафилококковый	<i>Staphylococcus aureus</i> и ряд других видов коагулазоотрицательных стафилококков	Лечение и профилактика гнойно-воспалительных инфекций кожи, слизистых; для лечения циститов, холециститов, острых тонзиллитов, энтероколитов и других инфекций, вызванных стафилококками.	Н. Новгород, Пермь	флак. 100 мл № 1, флак. 20 мл № 4
4	Бактериофаг стрептококковый	<i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>	Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, дисбиозов. Обработка послеоперационных и свежесаницированных ран, в т.ч. профилактика.	Пермь	флак. 20 мл № 4
5	Бактериофаг протейный	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Лечение и профилактика заболеваний лор органов, хирургических, урогенитальных, этеральных и других инфекций, вызванных бактериями протеев.	Пермь	флак. 20 мл № 4
6	Бактериофаг коли	Энтеропатогенные <i>Escherichia coli</i>	Лечение и профилактика инфекций кожи и внутренних органов: гнойно-осложнённые раны, ожоги, абсцессы, плевриты, циститы, энтероколиты, токсоинфекции, а так же других коли-нфекций.	Пермь	флак. 20 мл № 4
7	Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (синегнойный)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Лечение заболеваний различных органов и гнойных инфекций кожи; для лечения абсцессов, хирургических инфекций, гнойно-осложнённых ран, циститов и др.	Н. Новгород, Пермь	флак. 100 мл № 1, флак. 20 мл № 4
8	Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Лечение хирургических инфекций, заболеваний урогенитальной сферы и желудочно-кишечного тракта, гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа, а также при сепсисе новорожденных и детей грудного возраста, для селективной деконтаминации кишечника.	Уфа, Пермь	флак. 20 мл № 4
9	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i>	Лечение озы, риносклеромы и гнойно-воспалительных заболеваний. Применяется для лечения отитов, воспалений пазух носа и других гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа.	Уфа	флак. 20 мл № 4
10	Бактериофаг коли-протейный	Энтеропатогенная <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Лечение и профилактика энтероколитов и лечение кольпитов колипротейной этиологии.	Н. Новгород	флак. 100 мл № 1
11	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , энтеропатогенная <i>Escherichia coli</i> .	Лечение и профилактика различных форм гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, хирургических инфекций, ожогов, гнойных поражений кожи, циститов и пиелонефритов, гастроэнтероколитов, холециститов, энтеритов. Лечение дисбиоза кишечника, в том числе у новорождённых и детей грудного возраста.	Уфа	флак. 20 мл № 4
12	Пиобактериофаг комплексный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , энтеропатогенная <i>Escherichia coli</i> .	Лечение и профилактика различных форм гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, хирургических инфекций, ожогов, гнойных поражений кожи, циститов и пиелонефритов, гастроэнтероколитов, холециститов, дисбиоза кишечника, энтеритов и дисбиоза кишечника новорождённых и детей грудного возраста.	Н. Новгород	флак. 100 мл № 1
13	Интести-бактериофаг	<i>Shigella sonnei</i> , <i>Shigella flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 serotypes, <i>S. paratyphi A</i> , <i>S. paratyphi B</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. infantis</i> , <i>S. choleraesuis</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. enteritidis</i> , энтеропатогенная <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Лечение острых и хронических заболеваний: дизентерии, сальмонеллеза, диспепсии, колита, энтероколита.	Н. Новгород, Пермь	флак. 100 мл № 1, флак. 20 мл № 4
14	Секстафаг® (Пиобактериофаг поливалентный)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , энтеропатогенная <i>Escherichia coli</i> .	Лечение фурункулов, карбункулов, гидраденитов, абсцессов, гнойно-осложнённых ран, инфицированных стафилококками, гнойных ангинов, бронхитов, плевритов, бурситов, термических ожогов, хронических остеомиелитов, флегмон, тендовагинитов, маститов, циститов, холециститов. При глубоко инфицированном и абсцедированном стафилококковом сикозе, энтероколите и др., а также с профилактической целью: при свежесаницированных ранах (операции в брюшной и грудной полости, уличный и производственный травматизм и др.).	Пермь	флак. 20 мл № 4



ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России
127473, г. Москва, 2-й Волконский пер., д. 10
Тел.: (495) 790-77-73 www.microgen.ru

Рег. удостоверение № ЛС-001361, Р N002560/01, ЛС-001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-000624, ЛС-002206, Р N001973/01, ЛС-000700, ЛС-001049, ЛС-002031, Р N001974/01, ЛС-002033, ЛС-001999, Р N001975/01, Р N001976/01. Лицензия № 12226 ЛС-П от 19.02.2013.

Информационные материалы

БАКТЕРИОФАГИ

эффективные антибактериальные препараты

www.bacteriophage.ru

ВЕЛИКОЕ ОТКРЫТИЕ В ИСТОРИИ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА!



БАКТЕРИОФАГИ

РОССИЯ – ЛИДЕР В ПРОИЗВОДСТВЕ БАКТЕРИОФАГОВ

«Почему не вы изобрели?» Она хотела узнать, как звали, открывшие новый путь в медицине. Были женщины, но не чужды им, и мужчины. Были и те, кто изобрел, и те, кто открыл. Но именно тогда, когда женщины, покаясь в своем невежестве, покинули лабораторию и кабинет, мужчины, покаясь в своем невежестве, покинули кабинет и лабораторию. Именно тогда женщины и мужчины открыли путь в историю. Именно тогда женщины и мужчины открыли путь в историю. Именно тогда женщины и мужчины открыли путь в историю.

Бактериофаги – это вирусы, которые действуют только на определенные бактерии, не нанося вреда организму человека. Они являются эффективным средством для лечения различных заболеваний, вызванных бактериями. Бактериофаги действуют только на определенные бактерии, не нанося вреда организму человека. Они являются эффективным средством для лечения различных заболеваний, вызванных бактериями.

Бактериофаги действуют лишь на определенные бактерии, не нанося вреда организму человека. Именно это важное свойство использовал человек для создания лекарственных препаратов – бактериофагов. ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России – мировой лидер в производстве этих уникальных лекарственных средств.



ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

Николай Федорович Гамaley



В МИРЕ РАСТЕТ ИНТЕРЕС К ТЕРАПИИ БАКТЕРИОФАГАМИ!

Бактериофаги – это вирусы, которые действуют только на определенные бактерии, не нанося вреда организму человека. Они являются эффективным средством для лечения различных заболеваний, вызванных бактериями. Бактериофаги действуют только на определенные бактерии, не нанося вреда организму человека. Они являются эффективным средством для лечения различных заболеваний, вызванных бактериями.

Бактериофаги – это вирусы, которые действуют только на определенные бактерии, не нанося вреда организму человека. Они являются эффективным средством для лечения различных заболеваний, вызванных бактериями. Бактериофаги действуют только на определенные бактерии, не нанося вреда организму человека. Они являются эффективным средством для лечения различных заболеваний, вызванных бактериями.

21 ВЕК
антибиотикорезистентности

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.



ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» МИНЗДРАВА РОССИИ
www.microgen.ru