

Бактериофаги в комплексном лечении острого бактериального риносинусита

К.м.н. А.Н. Славский, Д.М. Пшонкина, профессор В.М. Свистушкин

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Восенне-зимний период возрастает частота обращения пациентов к врачу-оториноларингологу или врачу общей практики с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов или с обострениями хронических заболеваний ЛОР-органов.

Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) является достаточно распространенным заболеванием с постоянной тенденцией к росту. Так, например, в США за последние годы по поводу ОБРС было зарегистрировано приблизительно 25 млн обращений за медицинской помощью в год [17, 18].

В России данная проблема осложняется еще и тем, что из года в год все большему количеству больных требуется стационарное лечение, причем удельный вес больных, госпитализированных по поводу заболеваний околоносовых пазух, ежегодно увеличивается на 1,5–2%. Так, в структуре оториноларингологических стационаров больные с патологией синусов составляют от 15 до 36%. Чаще встречается верхнечелюстной синусит и этмоидит [1, 5, 9, 12].

Классификация ОБРС основывается на длительности и повторяемости симптомов. Наиболее удачной, по нашему мнению, является классификация, предложенная специальной комиссией Американской академии отоларингологов (American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery) (табл. 1) [14].

По тяжести течения выделяют:

- легкое течение: заложенность носа, слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку, повышение температуры тела до 37,5°С, головная боль, слабость, гипосмия; на рентгенограмме околоносовых синусов – толщина слизистой оболочки менее 6 мм;

• среднетяжелое: заложенность носа, гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку, температура тела выше 37,5°С, боль и болезненность при пальпации в проекции синуса, головная боль, гипосмия, недомогание, могут быть иррадиирующие боли в зубы, уши; на рентгенограмме околоносовых пазух синусов – утолщение слизистой оболочки более 6 мм, полное затемнение или уровень жидкости в одном или двух синусах;

• тяжелое: заложенность носа, часто обильные гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку (но может быть полное отсутствие), температура тела выше 38°С, сильная болезненность при пальпации в проекции синуса, головная боль, аносмия, выраженная слабость; на рентгенограмме околоносовых пазух синусов – полное затемнение или уровень жидкости более чем в двух синусах; анализ крови: лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, увеличение СОЭ, орбитальные, внутричерепные осложнения или подозрения на них. Серьезным осложнением является тромбоз кавернозного синуса, летальность при котором достигает 30% и не зависит от адекватности антибактериальной терапии [14].

Чаще всего острый риносинусит развивается на фоне ОРВИ. Считается, что при вирусных инфекциях околоносовые пазухи вовлечены в воспалительный процесс в той или иной мере. А вот формирование ОБРС происходит лишь в 1 или 2% случаев. Тем не менее, 1–2% – это достаточно большой процент заболеваемости. Одной из причин роста числа больных острым бактериальным гнойным риносинуситом признаны изменения в характере иммунного ответа слизистых носа и глотки. В частности, синуситы относят к проявлениям инфекционного синдрома, обусловленного иммунной недостаточностью как на местном, так и на системном уровне [2, 5, 9].

По мнению А.С. Лопатина, ОБРС практически всегда вызывается застоем секрета и нарушением вентиляции в околоносовых пазухах. А при нарушении мукоцилиарного транспорта и продленный контакт патогенных бактерий с клетками слизистой оболочки дает возможность формирования бактериального воспаления.

Как правило, наиболее существенную роль в развитии бактериальных инфекций верхних дыхательных путей играют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Как правило, наиболее существенную роль в развитии бактериальных инфекций верхних дыхательных путей играют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Таблица 1. Временные критерии диагностики острого бактериального риносинусита [4]

Формы синусита	Продолжительность
Острый	Менее 4 нед.
Подострый	4–12 нед.
Острый рецидивирующий	Более 4 эпизодов в течение года, продолжительность каждого эпизода 7–10 дней
Хронический	Более 12 нед.
Обострение хронического	Внезапное ухудшение течения хронического синусита с возвращением к обычному течению после проведенной терапии

Интернет-источник Schied D.C., Hamm R.M. Acute Bacterial Rhinosinusitis in Adults // Am Fam Physician. 2004. Vol. 70. P. 1685–92

nosa, *Proteus spp*, *Esherichia coli* и ряд других патогенных и условно-патогенных штаммов бактерий [1, 2, 5, 6, 14].

Основными медикаментозными средствами в лечении ОБРС служат антибактериальные препараты, применение которых направлено на эрадикацию возбудителей. Считается, что оптимальным является применение антибиотиков, к которым наиболее чувствительны микроорганизмы (табл. 2).

Критерием рациональности назначенной антибиотикотерапии является оценка состояния больного через 72 ч (3-е сут) после начала лечения. Положительная динамика состояния пациента предполагает продолжение стартовой антибиотикотерапии. При отсутствии положительной клинической динамики через 72 ч следует сменить антибиотик. В лечении синуситов в большинстве случаев приоритет остается за антибактериальной монотерапией. Назначение двух и более антибиотиков оправданно при тяжелом течении синусита или наличии осложнений [5].

Продолжительность лечения зависит от выбранного препарата и степени тяжести синусита. Курс лечения может составлять от 7 до 14 дней. Важно полностью купировать воспалительный процесс в околоносовых пазухах, поэтому, имея целью полную эрадикацию возбудителя, следует ориентироваться на срок лечения в 7–10 дней. Учитывая значительную роль отека слизистой оболочки полости носа и обструкции соустьев естественных отверстий околоносовых пазух в патогенезе ОРС, большое значение придается сосудосуживающим препаратам: ксилометазолину, оксиметазолину, фенилэфрину и др. Топические глюкокортикостероиды сравнительно недавно вошли в арсенал лекарственных средств для лечения острого риносинусита. Цель назначения – уменьшение секреции желез слизистой оболочки, уменьшение тканевого отека и, как следствие, улучшение носового дыхания (мометазона фураат спрей для носа по 100 мкг 2 р./сут) [5, 6].

К сожалению, ввиду бесконтрольного использования лекарственных препаратов, особенно антибактериальных, происходит постоянная эволюция бактериальных клеток, которые приобретают новые свойства, ста-

новятся более устойчивыми. За последнее десятилетие значительно выросла резистентность этих бактерий к макролидам и пенициллинам, традиционно широко используемым в отоларингологии. Кроме того, в последние годы отмечается резкий рост числа бактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия, что связано с широким использованием в стационарной и амбулаторной практике цефалоспоринов первого, второго и третьего поколений [10].

Антибиотикорезистентность – достаточно серьезная проблема в лечении синуситов. По данным литературы, особенно большой ее процент отмечается в странах Западной Европы, что затрудняет лечебную тактику синуситов [5]. Распространение антибиотикоустойчивости среди возбудителей заболеваний ЛОР-органов, наряду с токсическими, иммуносупрессивными и аллергическими реакциями на введение антибиотиков, является ведущей причиной снижения эффективности антибактериальной терапии. Однако в последние годы появилось большое количество штаммов микроорганизмов, не чувствительных к антибиотикам, широко используемым в практике [9]. Так, метициллинрезистентность отмечается у 30–40% *Staphylococcus aureus*. Отмечена тенденция к нарастанию резистентности к пенициллинам, макролидам, а также к аминопенициллинам и антибиотикам цефалоспоринового ряда первого и второго поколений [5, 9].

Помимо устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам приходится сталкиваться также и с другой актуальной проблемой – аллергической реакцией организма на антибиотик.

Вышеперечисленные данные обращают наше внимание на необходимость поиска новых антибактериальных препаратов, которые смогут использоваться для лечения пациентов с риносинуситом. В качестве альтернативы могут применяться высокоэффективные препараты бактериофагов, внимание к которым оправданно усиливается в последнее время [3, 4, 11].

Бактериофа́ги, или фа́ги (от др.-греч. *φαῖν* — «пожираю») – вирусы, избирательно поражающие бактериальные клетки. Чаще всего бактериофаги размножаются внутри бактерий и вызывают их лизис.

Таблица 2. Антибактериальные препараты в лечении бактериального синусита

Группа антибиотиков	Препарат	Показание	Курс терапии	
			Дозировка	Длительность терапии, дней
Пенициллины	Амоксициллин	Бактериальный синусит (легкое течение)	0,5–1 г 3 р./сут	5–7
	Амоксициллин/клавуланат	Стартовая антибиотикотерапия	0,625 г 3 р./сут	5–7
Цефалоспорины	Цефтибутен	Острый бактериальный риносинусит	400 мг 1 р./сут	5–7
	Цефуросим		0,25–0,5 г 2 р./сут	5–7
Макролиды	Азитромицин		500 мг 1 р./сут	4–6
	Кларитромицин		0,25–0,5 г 2 р./сут или 0,5 г 1 р./сут	5–7
	Рокситромицин		0,15 г 2 р./сут или 0,3 г 1 р./сут	10–12
Фторхинолоны	Левифлоксацин		0,5 г 1 р./сут	5–10
	Моксифлоксацин		0,4 г 1 р./сут	5–10
	Спарфлоксацин		0,4 г 1 р./сут	5–10

БАКТЕРИОФАГИ

эффективные антибактериальные препараты

www.bacteriofag.ru

Первооткрывателем бактериофагов был канадский ученый, бактериолог Феликс Д'Эрель (25.4.1873, Монреаль — 22.2.1949, Париж), однако в 1929 г. Александр Флеминг, наблюдая антагонизм *Penicillium notatum* и стафилококка в смешанной культуре, открыл пенициллин и предположил возможность его применения в лечебных целях, и фаготерапия была на некоторое время забыта. Однако теперь, когда последствия применения антибиотиков изменили свойства многих бактерий, ученые вновь обратили свое внимание на данную группу препаратов. Публикации, документирующие фаговую терапию, принадлежат группе Stephan Slopek из Института иммунологии и экспериментальной медицины Академии наук Польши (Вроцлав). Эта группа опубликовала серию подробных статей в *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* (ср. Slopek et al., 1983, 1985, 1987), описывающих результаты лечения фагами с 1981 до 1986 г. у 550 больных [8]. Препараты бактериофагов успешно применяются в России более 60 лет (1936 г. — начало применения бактериофагов в СССР).

Каков механизм действия бактериофагов? Процесс взаимодействия вирулентного бактериофага с клеткой складывается из нескольких стадий: адсорбции бактериофага на клетке, проникновения в клетку, биосинтеза компонентов фага и их сборки, выхода бактериофагов из клетки. Продолжительность этого процесса может составлять от нескольких минут до нескольких часов. Затем происходит лизис клетки, и освобождаются новые зрелые бактериофаги. Очень важным свойством бактериофагов является их специфичность. По признаку специфичности выделяют поливалентные бактериофаги, лизирующие культуры одного семейства или рода бактерий, моновалентные (монофаги) — лизирующие культуры только одного вида бактерий, а также отличающиеся наиболее высокой специфичностью — типовые бактериофаги, способные вызывать лизис только определенных типов (вариантов) бактериальной культуры внутри вида бактерий [7, 12, 13].

Препараты бактериофагов используются для лечения гнойно-септических и энтеральных заболеваний, вызванных условно-патогенными бактериями родов *Escherichiae*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiellae*. Именно эти бактерии являются возбудителем тяжелых синуситов на фоне иммунодефицитных состояний, о чем было сказано ранее.

Бактериофаги обладают рядом преимуществ: специфичность действия, отсутствие угнетения нормальной микрофлоры и аллергической реакции, стимуляция факторов специфического и неспецифического иммунитета [3, 4, 7, 12, 16].

Применение специфических бактериофагов позволяет оптимальным образом осуществить прицельный лизис патогенной флоры с целью антимикробного эффекта, а также для восстановления нормального микробиоценоза. Бактериофаги не имеют токсичного эффекта и не подавляют нормальную микрофлору. Опосредованно обладают стимулирующим иммунологическим эффектом, влияя на клеточный и гуморальный иммунитет [19].

- Строгая антибактериальная специфичность
- Безопасность, проверенная временем
- Стимуляция специфического и неспецифического иммунитета
- Полная совместимость с любыми лекарственными средствами

ВЕЛИКОЕ ОТКРЫТИЕ В ИСТОРИИ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА!
БАКТЕРИОФАГИ

РОССИЯ - ЛИДЕР В ПРОИЗВОДСТВЕ БАКТЕРИОФАГОВ

ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

21 ВЕК антибиотикорезистентности

- Инфекционные заболевания ЛОР-органов
- Инфекционные заболевания дыхательных путей
- Генерализованные септические заболевания
- Профилактика внутрибольничных инфекций
- Инфекционные заболевания глаз
- Хирургические инфекции

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

МИКРОХИГЕН

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

Различные препараты бактериофагов, применяемые в соответствии с видом возбудителя, высокоэффективны при лечении паратонзиллярных абсцессов, воспалений пазух носа, гнойно-септических заболеваний больных в отделениях реанимации, хирургических инфекций, пиелонефритов, холециститов, гастроэнтероколитов, дисбактериоза кишечника, воспалительных заболеваний и сепсиса новорожденных [3, 7, 11].

Отсутствие побочных патологических реакций на применение препаратов бактериофагов позволяет эффективно использовать их у новорожденных и детей первого года жизни [Ворошилова Н.Н. и др., 2000].

Лечебно-профилактические бактериофаги изготавливаются с соблюдением всех требований к асептике и представляют собой препараты на основе натуральных природных компонентов, содержащихся в воде, почве, поэтому их можно назначать детям и взрослым. По составу бактериофаги делятся на монопрепараты, содержащие вирулентные фаги бактерий одного рода или вида, – стафилококковый, стрептококковый (в т. ч. энтерококковый), протейный, псевдомонас аэругиноза (синегнойный), клебсиелл пневмонии, коли, дизентерийный поливалентный, брюшнотифозный, сальмонеллезный (гр. ABCDE), и комбинированные фаги, в составе которых несколько монопрепаратов. К комбинированным относятся: коли-протейный, клебсиелл поливалентный, пиобактериофаги поливалентные (очищенный, комплексный и Секстафаг®) – содержащие бактериофаги стафилококковый, стрептококковый, протейный, псевдомонас аэругиноза (синегнойный), клебсиелл, коли, а также Интестибактериофаг, содержащий бактериофаги против шигелл, сальмонелл, стафилококков, энтерококков, протей, синегнойной палочки и энтеропатогенной кишечной палочки.

Одним из комбинированных препаратов является **Секстафаг®** (пиобактериофаг поливалентный жидкий), производимый в России ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России [11]. НПО «Микроген» входит в тройку лидеров российских фармацевтических компаний и является крупнейшим национальным производителем иммунобиологических препаратов: вакцин, сывороток, специфических иммуноглобулинов, питательных сред, аллергенов, пробиотиков. Уникальным направлением научно-производственной деятельности НПО «Микроген» является производство бактериофагов – безопасных антибактериальных препаратов, эффективной альтернативы антибиотикам. Секстафаг® представляет собой смесь стерильных фильтров фаголизатов стафилококков, стрептококков, энтерококков, эшерихий коли, протей, псевдомонас аэругиноза и клебсиелл пневмонии. Форма выпуска – во флаконах и ампулах. Пиобактериофаг Секстафаг® разрешен к применению у новорожденных с 0 мес., а также у беременных, что говорит о безопасности препарата.

Пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг®) обладает способностью специфически лизировать соответствующие фагу микроорганизмы. Препарат хорошо себя зарекомендовал при гнойно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, в т. ч. и при лечении ОБРС. Препарат принимают перорально.

Возможно применение совместно с антибактериальными средствами по традиционной схеме антибактериальной терапии, о которых речь шла выше. Секстафаг®, как правило, назначается натошак в жидком виде по 20 мл 2–3 р./сут. Препарат применяется в монотерапии, также возможна комбинированная терапия с антибиотиками. Продолжительность курса составляет, как правило, не более 7–10 дней.

Препарат разрешен к применению у новорожденных с 0 мес.

Таким образом, терапия ОБРС, особенно вызванного возбудителями внутрибольничных штаммов, на фоне иммунодефицитных состояний, оправданна препаратами бактериофагов и является перспективным направлением. Может рассматриваться как альтернатива антибиотикотерапии и как вспомогательное лечение при классической терапии антибактериальными препаратами. Появление новых препаратов бактериофагов служит посылком для изучения антибактериальных свойств этих препаратов в отношении основных возбудителей воспалительных заболеваний ЛОР-органов, а также изучения влияния препаратов бактериофагов на иммунный статус пациентов.

Литература

1. Зубов М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей // *PMЖ*. 2009. Т. 17. № 2. С. 123–131.
2. Крюков А.И., Сединкин А.А., Александян Т.А. Лечебно-диагностическая тактика при остром синусите // *Вестник оториноларингологии*. 2002. № 5. С. 51–56.
3. Лазарева Е.Б. Бактериофаги для лечения и профилактики инфекционных заболеваний // *Антибиотики и химиотерапия*. 2003. Т. 48, № 1. С. 36–40.
4. Лазарева Е.Б., Спиридонова Т.Г., Киселевская-Бабина И.В. и др. Эффективность бактериофагов при лечении внутрибольничных инфекций у больных с ожогами // *Стерилизация и госпитальные инфекции*. 2007. № 2. С. 48–50.
5. Лопатин А.С., Александрова И.А., Гамов В.П., Деточка Я.В. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа: Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2011. С. 48–64.
6. Лопатин А.С., Трякина Е.Г. Исследование эффективности длительного курса лечения низкими дозами кларитромицина при полипозном риносинусите // *Российская ринология*. 2007. № 4. С. 38–41.
7. Майская Л. М., Дарбеева О.С., Парфенко Р.Л. и др. Методика определения фагочувствительности штаммов, выделенных от больных, к препаратам бактериофагов. // *Научно-практический журнал «БИО препараты»*. 2003. № 2. С. 22–23.
8. Ожерельева Н.Г. Краткая медицинская энциклопедия. М.: Изд-во «Советская Энциклопедия», 1989, изд. 2-е.
9. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А. Целесообразность и эффективность антибактериальной терапии в ЛОР-практике // *Вестник оториноларингологии*. 2006. № 3. С. 27–30.
10. Решедейко Г.К., Козлов П.С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск, 2007. С. 32–46.
11. Султанов Н.М. Антибактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофага поливалентного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита: Дисс. канд. биол. наук, 2007. С. 94.
12. Guttman B., Raya R., Kutter E. *Basic Phage Biology, in Bacteriophages: Biology and Applications* / Kutter E. and Sulakvelidze A., ed.. CRP Press, 2005. FL. P. 29–66. Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1996 // *Vital Health Stat.* 13. 1998. Vol. 134. P. 1–37.
13. Hickner J.M., Bartlett J.G., Besser R.E., Gonzales R. et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. P. 498–505.
14. Lanza D.C., Kennedy D.W. Adult rhinosinusitis defined // *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 1997. Vol. 117 (3 Pt 2 Suppl). P. 1–7.
15. Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update // *Clin. Microbiol. Rev.* 2005. Vol. 18. P. 7–86.
16. Raya R.R., H bert E.M. Isolation of phage via induction of lysogens. *Bacteriophages: Methods and Protocols, Volume 1: Isolation, Characterization, and Interaction* / Marth R.J. Clokic, Andrew M. Kropinski eds., 2009. Vol. 501. P. 23–32.
17. Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1996 // *Vital. Health Stat.* 13. 1998. Vol. 134. P. 1–37.
18. Scheid D.C., Hamm R.M. // *Am. Fam. Physician.* 2004. Vol. 70. P. 1685–1692.
19. Waters V., Ford-Jones E.L., Petric M. et al. Etiology of community-acquired pediatric viral diarrhea: a prospective longitudinal study in hospitals, emergency departments, pediatric practices and child care centers during the winter rotavirus outbreak, 1997 to 1998 // *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000. № 9. Vol. 19, № 9. P. 843–848.