

В. И. Нацевич

РОЛЬ БАКТЕРИОФАГОВ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц., доц. кафедры общей врачебной практики А. Ч. Буцель

Кафедра болезней уха, горла, носа

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Бактериофаги-вирусы воздействуют на бактериальные клетки. Характеризуются избирательным специфическим влиянием на микрофлору. Лечебная стратегия предполагает использование бактериофагов как монотерапию, так и в комбинации с антибактериальными препаратами

Ключевые слова: бактериофаги, антибиотикорезистентность, микрофлора, терапия

Resume. Bacteriophages-viruses affect bacterial cells. They are characterized by a selective specific impact on the microflora. Bacteriophages can be used alone or in combination with antibiotic therapy in the treatment strategy.

Keywords: bacteriophages, antibiotic resistance, microflora, treatment

Актуальность:

Ежегодно в мире не уменьшается частота обращений к врачам общей практики и врачам-оториноларингологам по поводу острой и хронической патологии верхних дыхательных путей.

В то же время повышение резистентности микроорганизмов к имеющимся антибиотикам, частые побочные реакции к ним, привели к необходимости поиска новых возможностей для лечения бактериальных инфекций.

Цель: Улучшить эффективность лечения бактериальной инфекции верхних дыхательных путей, сосредоточив внимание на использовании с этой целью препаратов бактериофагов.

Задачи:

1. Анализ научной литературы с целью структуризации информации о механизмах действия, истории применения, показаниях и противопоказаниях к применению препаратов бактериофагов, их побочных действиях.

2. Сравнение имеющихся результатов применения бактериофагов и антибактериальных препаратов, их комбинированного применения.

Материалы и методы. При составлении данного обзора был проведён анализ 32 научных литературных источников за 2010-2017 года, а также интернет-ресурсы Pubmed, Google.

Результаты и их обсуждение. Согласно докладу Глобальной системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS) ВОЗ около 500 000 человек с подозрением на бактериальную инфекцию в 22 странах столкнулись с устойчивостью к антибиотикам. [1]

В этой связи высоким потенциалом для противомикробной терапии обладают бактериофаги.

Бактериофа́ги или фа́ги — вирусы, избирательно поражающие бактериальные клетки.

Как известно, механизм действия бактериофагов заключается в их проникновении в бактериальные клетки и взаимодействии с геномом, что приводит, в зависимости от природы фага, к лизогенному или литическому эффекту. При литическом действии бактериофаги начинают размножаться и разрушать бактериальную клетку. Именно они используются в лечении и профилактике. Умеренные же фаги напротив могут играть роль в эволюции бактерий. [2]

Бактериофаги вовсе не являются новыми препаратами, открыты данные микроорганизмы были в 1917 г. Феликсом Д'Эреллем, после чего последовал ряд исследований по их применению. В 1921 г. Ричард Брайонг и Джозеф Мэйсин, впервые описали успешный способ лечения стафилококковых инфекций кожи с помощью стафилококкового фага. До середины прошлого века на Западе фаги активно изучались и широко использовались в качестве лечебного средства против ряда заболеваний, включая дизентерию, тиф, паратифоидные лихорадки, холеру и гнойно-септические инфекции. [4]

Однако открытие А. Флемингом в 1928 г. антибиотиков и восторг от результатов их применения заставили необоснованно забыть лечение препаратами бактериофагов.

В настоящее время основным методом лечения бактериальных инфекций является антибиотикотерапия. Однако в ряде случаев клиницист сталкивается с затруднениями в применении антибактериальных препаратов.

Проблема нежелательных эффектов на антибактериальные средства

Наиболее частые побочные эффекты антибактериальной терапии:

- ◆ Нарушения функции желудочно-кишечного тракта (17,5—73,5%).
- ◆ Развитие реакций кожных покровов (12—41%).
- ◆ Гематологические нарушения (15,4—42,9%).
- ◆ Гепатотоксичность (9—24%).
- ◆ Общие симптомы (16,7—34,2%).
- ◆ Прочие эффекты: анафилактоидные реакции, нефротоксичность; хондро- и артропатии; реакции фотосенсибилизации (эритема, чувство жжения и т. п.). [5]

В то же время применение бактериофага безопасно в отношении развития аллергических реакций, так как не вызывает дегрануляцию нейтрофилов, предотвращая выброс биологически активных веществ. [6]

Проблема нетолерантности

Обусловлена подавлением роста не только патогенных микроорганизмов, но и симбионтной микрофлоры, населяющей желудочно-кишечный тракт.

Что проявляется антибиотикассоциированной диареей, в качестве причин развития которой в развитых странах лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, [7] что обусловлено их широким применением, в том числе в практике врача-оториноларинголога.

Бактериофаг же специфичен в своём действии и способен связываться исключительно с определённым видом бактерий. С одной стороны, данное его свойство обуславливает необходимость определения чувствительности бактерий у каждого конкретного пациента к конкретному бактериофагу, ведь именно от этого

зависит успех терапии, с другой же, бактериофаг толерантен к симбиотической микрофлоре и не вызывает её гибели.

Проблема бактериальных биоплёнок.

В подавляющем большинстве случаев хронические инфекционные заболевания ассоциированы с бактериями, способными образовывать биоплёнки. [3] Следствием чего является их неуязвимость как для клеточных и гуморальных факторов защиты макроорганизма, так и недоступность для антимикробных препаратов.

В опытах *in vitro* было доказано, что при применении бактериофага лизируется до 94% биоплёнок (62 из 64). [8]

В ходе другого исследования *in vitro* применение бактериофага предотвращало образование биоплёнки в 79% случаев (11 из 14). [9]

Таким образом, препараты бактериофагов обладают рядом преимуществ, к которым относятся:

- Эффективность в терапии инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями.
- Возможность применения при аллергических реакциях на антибактериальные препараты.
- Строгая специфичность и толерантность к симбиотической микрофлоре.
- Высокая эффективность в терапии инфекций ассоциированных с образованием бактериальных биопленок.
- Безопасность и отсутствие выявленных к сегодняшнему дню противопоказаний.

Недавно завершившиеся клинические исследования предоставляют убедительные доказательства в отношении безопасности и эффективности фаготерапии.

Нами были проанализированы 6 доступных клинических испытаний препаратов лечебно-профилактических бактериофагов в качестве монопрепаратов и в комплексе с антибактериальными средствами

В представленном исследовании приняли участие 136 пациенток гинекологического стационара. С воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) было 73 пациентки, 32 из которых получали стандартную антибактериальную терапию в сочетании с пероральным приемом бактериофага, 41 – только антимикробные препараты. Больных с рецидивирующими нарушениями микроценоза влагалища (63) также разделили на две группы: 28 женщин получали только бактериофаг, 35 – только антибиотик. Наблюдение за пациентами продолжали на протяжении 6 мес.

В результате проведения исследования отмечено, что у больных ВЗОМТ, получавших комбинированную фаго- и антибиотикотерапию, продолжительность лечения сократилась в среднем до 5,8 суток, в то время как у пациентов только с антибиотиками продолжительность эффективного курса составила 8,7 суток.

Среди пациенток с рецидивирующими нарушениями микроценоза влагалища эффективность монотерапии в виде фаготерапии составила 85,7% (24 из 28). При назначении Антибиотика микробиологическая эффективность достигала 71,4% (25 из 35).

Частота рецидивов на протяжении 6 мес. наблюдения снизилась в 4,2 раза после применения поливалентного Бактериофага. [10]

Выводы:

Учитывая имеющиеся в настоящий момент знания о механизме действия, отсутствие зафиксированных побочных реакций и высокую эффективность, сложно переоценить перспективы использования препаратов бактериофагов.

V.I. Natcevich

THE ROLE OF BACTERIOPHAGES IN THE TREATMENT OF INFECTIONS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT

Tutors: Anna Butsel, MD, PhD, Assoc.Professor Belarusian State Medical University

*Department of diseases of the ear, throat, nose
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016-2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Асланов Б.И. Эпидемиологическая оценка бактериофагов как факторов эволюции госпитальных штаммов и средств борьбы с внутрибольничными инфекциями. Автореферат диссертации: 14.02.02 /Асланов Б.И.- Санкт-Петербург, 2016. 20-30с.
3. J.P. Pintucci, S. Corno, M. Garotta/ Biofilms and infections of the upper respiratory tract// European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2010; 14. 683с.
4. В.Г. Акимкин, О.С. Дарбеева, В.Ф. Колков/ Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы. // Клиническая практика №4, 2010. 48-49с.
5. Я.С. Циммерман/ Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *helicobacter pylori* // Клиническая медицина, № 6, 2013. -16с.
6. A3R phage and staphylococcus aureus lysate do not induce neutrophil degranulation./ Jan Borysowski, Ryszard Międzybrodzki, Piotr Wierzbicki, Danuta Kłosowska, Grażyna Korczak-Kowalska, Beata Weber-Dąbrowska, Andrzej Górski.// *Viruses* 2017. -8с.
7. А.А.Самсонов, Е.Ю.Плотникова./Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею// «Трудный пациент» № 6 - Москва . 2012г. -16с.
8. Bacteriophage reduces biofilm of Staphylococcus aureus ex vivo isolates from chronic rhinosinusitis patients./ Drilling, Amanda; Morales, Sandra; Jardeleza, Camille; Vreugde, Sarah; Speck, Peter; Wormald, Peter-John.// *American Journal of Rhinology & Allergy* 2014. -6с.
9. Асланов Б.И. Эпидемиологическая оценка бактериофагов как факторов эволюции госпитальных штаммов и средств борьбы с внутрибольничными инфекциями. Автореферат диссертации: 14.02.02 /Асланов Б.И.- Санкт-Петербург, 2016. 35-36с.
10. Современные возможности селективной антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии. / Ж.Д. Новахова, П.В. Буданов, А.Н. Стрижаков, А.А. Чурганова.// «Трудный пациент» Москва 2014. -38с.