

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В ХИРУРГИИ И ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Цирульникова О.М.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, г. Москва

Представлен обзор современных данных о бактериофагах и их применении в хирургии. Интерес к бактериофагам тесно связан с актуальностью проблемы послеоперационных инфекционных осложнений и увеличения резистентности нозокомиальных штаммов микробов к антибиотикам. Описано успешное доказательное применение бактериофагов на экспериментальных моделях для редукции условно-патогенных микробов в биопленках, для лечения септицемии у животных, вызванной МРШ синегнойных, кишечных палочек, клебсиелл, стафилококков и других микробов. Получены положительные результаты по применению бактериофагов в хирургии при лечении инфицированных ран, перитонита, инфекционных осложнений после трансплантации печени и почки. Приведены новые механизмы действия бактериофагов, в том числе их влияние на трансплантационный иммунитет. Перспективно использование фагов как альтернативы для лечения и профилактики суперинфекции у иммунокомпрометированных пациентов.

Ключевые слова: бактериофаги, антибиотикорезистентность, нозокомиальные штаммы, хирургия.

POSSIBILITIES OF BACTERIOPHAGES APPLICATION IN SURGERY AND TRANSPLANTATION

Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Tsirulnikova O.M.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The review of the modern data about bacteriophages and to their application to surgery is presented. Interest to bacteriophages is closely connected with an urgency of a problem of postoperative infectious complications and to resistance increase nosocomial species microbes to antibiotics. Successful demonstrative application of bacteriophages on experimental models for a reduction of is conditional-pathogenic microbes in biofilms, for treatment septicemia at the animals, caused resistance species *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* and other microbes is described. Positive results on application of bacteriophages in surgery are received at treatment of the infected wounds, peritonitis, infectious complications after liver and kidney transplantation. New mechanisms of action of bacteriophages, including their influence on transplantology immunity are resulted. Use of phages as alternatives of treatment and preventive maintenance of a superinfection at immunocomprometive patients is perspective.

Keywords: bacteriophages, antibioticoresistance, nosocomial strains, surgery.

В последние десятилетия повсеместно наблюдается рост частоты нозокомиальных инфекций, представляющих угрозу жизни пациентов, значительно утяжеляющих их состояние [3, 15, 19]. Вместе с тем эта драматическая ситуация тесно связана со снижением эффективности антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций, в том числе послеоперационных, из-за увеличивающейся антибиотикорезистентности (АБР) бактерий [3, 14, 20, 21]. В послед-

ние декады констатируется интенсивное распространение АБР-штаммов микроорганизмов – возбудителей инфекционных осложнений, получившее название эпидемии резистентности. По оценке ВОЗ, в настоящее время порядка 60% микробов нечувствительны к основным антибактериальным препаратам, а через 10–20 лет практически все существующие микроорганизмы приобретут резистентность к АБ. Еще в 2001 г. ВОЗ опубликова-

Статья поступила в редакцию 09.01.12 г.

Контакты: Горская Елена Михайловна, д. м. н., ст. научный сотрудник бактериологической лаборатории.

Тел. 8 905 519 09 31, **e-mail:** egorskaya@mail.ru

ла Генеральную стратегию по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам. Она направлена на содействие разумному применению АБ с целью минимизации АБР. В настоящее время остро ощущается дефицит новых современных АБ. В то же время развитие резистентности к АБ госпитальных штаммов микроорганизмов значительно опережает создание новых препаратов, которое требует вложения громадных средств и длительного времени. В хирургических стационарах и трансплантологических клиниках эта проблема приобретает наиболее острое значение как из-за многочисленных инвазивных манипуляций и устройств, тяжелых высокотехнологичных операций, так и из-за контингента пациентов с иммунодефицитными состояниями [2, 9, 14, 23, 25, 41]. Критическое положение с АБР-бактериями побудило к поиску альтернативных антибиотикам средств профилактики и лечения инфекционных осложнений: использование бактериофагов, про-, пре-, синбиотиков и др.

Бактериофаги – вирусы, обладающие селективным бактерицидным эффектом. С помощью литических ферментов фагов быстро разрушается клеточная стенка бактерий. Вспыхнувший к ним большой интерес стимулировал клинические исследования по применению фагов. Бактериофаги чаще всего вводили орально для лечения дизентерии, брюшного тифа, холеры, пиогенных инфекций и инфекций мочевых путей, сепсиса, остеомиелита, дерматита, эмпиемы и пневмонии, вызванных различными патогенными и условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) [1, 7, 10, 13, 26, 29, 32]. В хирургии фаги стали применять с 1921 г. и отмечали их эффективность при раннем введении, с редкими гастроинтестинальными и аллергическими побочными реакциями [11, 13]. Помимо орального введения фаги наносили на место поражения, применяли в аэрозолях и клизмах. Но затем из-за успешного применения антибиотиков (АБ), особенно при тяжелых осложнениях, бактериофаги стали использоваться все реже и реже. С 1980–1990 гг. XX в. интерес к бактериофагам начал возрождаться в результате широкого распространения антибиотикорезистентных нозокомиальных штаммов.

Существует обширный спектр бактериофагов, выпускаемых в нашей стране: сальмонеллезный, брюшнотифозный, дизентерийный, стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, синегнойный, протейный, коли и др. Следует упомянуть также комплексные препараты, представляющие собой набор фагов сразу к нескольким возбудителям: это пиобактериофаг и секстафаг для лечения гнойно-септических заболеваний и интестибактериофаг против кишечных инфекций, коли-протейный и др. [4, 7, 10]. Основными производителями бактериофагов у нас в стране являются НПО «Иммунопре-

парат» (Уфа), предприятие по производству бактериальных препаратов (Нижний Новгород), МП «Биофон» (Саратов), НПО «Биомед» (Пермь). Препараты фагов представляют стерильный фильтрат бактериальных фаголизатов. В результате специфического взаимодействия фагов с бактериями первоначально происходит их адсорбция на бактериальной клетке, затем цикл внутриклеточного размножения фагов с последующим лизисом бактериальной клетки. Зрелые фаговые частицы выходят из бактериальной клетки и затем инфицируют другие. Фаги способны быстро проникать в кровь и лимфу и выводятся через почки с мочой. Уже через 2 часа после приема 30 мл бактериофага фаговые частицы обнаруживаются в моче, а максимальная их концентрация достигается через 6–8 час. Экспериментальными работами доказана невозможность передачи плазмид-устойчивости к АБ и токсигенности препаратами бактериофагов [9]. Основным условием их успешного применения является проверка выделенной культуры на чувствительность к соответствующему фагу.

Терапия фагами стала рассматриваться как дополнительная и даже альтернативная для лечения и профилактики инфекционных осложнений. Представлен опыт применения лечебных бактериофагов у 13 больных с распространенным гнойным перитонитом при многократных санациях брюшной полости. Были использованы специфические фаги, чувствительные к выделенным из перитонеального экссудата после санации нозокомиальным штаммам, в частности, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *E. bovis*. После каждой санации в брюшную полость вводили по 200 мл раствора комбинированного препарата бактериофага (интести или коли-протейного), а также 2 раза в сутки с момента наложения до момента закрытия лапаростомы те же бактериофаги вводили в желудочно-кишечный тракт через зонд или клизму. Авторы считают, что использование уже имеющихся фагов, а также создание новых адаптированных фаговых препаратов для применения при распространенном гнойном перитоните с целью профилактики инфицирования госпитальными штаммами весьма перспективно в плане повышения эффективности лечения этой тяжелой категории больных [6].

Сообщается об успешном применении в хирургической клинике поливалентного пиобактериофага у 27 пациентов с инфекционными осложнениями хирургических ран. Основными возбудителями осложнений были *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, а также ассоциации стафилококков с грамотрицательными бактериями (*Escherichia coli* и *Proteus vulgaris*). Фаг наносили на рану стерильным тампоном через 5 мин после ее хирургической обработки. Применение фага в 2–2,5 раза сокраща-

ло сроки заживления ран. Кроме того, авторы отметили высокую эффективность препарата поливалентного пиобактериофага для предупреждения развития госпитальной инфекции путем аэрозольной обработки воздуха помещения хирургического отделения [24].

Представлена работа польских ученых с описанием случая лечения тяжелого пациента только фагами без АБ. Больной имел подпеченочный и поддиафрагмальный абсцессы и тонкокишечный свищ после резекции желудка. Возбудителем инфекции была кишечная палочка, резистентная ко всем применяемым АБ. Пациент получал после хирургического лечения только специфические бактериофаги и выписан из клиники на 33-й день без абсцессов [35].

Отмечены положительные результаты после применения фагов у 94 больных с острыми термическими поражениями. Пациенты получали комбинированный бактериофаг по 2 таблетки в течение 7 дней. Кроме того, фаги получали 45 пациентов с площадью ожога > 20% на фоне антибиотикотерапии, а 9 больных с площадью ожога < 20% – только бактериофаги. Схема применения – та же. У пациентов с подозрением на сепсис, вызванный клебсиеллами, энтеробактерами, использовали монофаги в жидком виде – по 20 мл 3 раза в день за 1–1,5 часа до еды. Курс лечения составил 7–14 дней. У больных, получавших фаги, раньше купировались гнойно-септические осложнения, нормализовалась температура тела, быстрее проходило очищение ран. В 2 раза снизилась высеваемость из ран стафилококков и энтерококков. Число пациентов с положительными гемокультурами сократилось с 55 до 36,8%. В группе больных, пролеченных бактериофагами, летальность составила 3,7%, в то время как в контрольной группе без использования фагов – 15,1%. При изучении кинетики фагов после перорального приема обнаружено, что фаговые частицы обнаруживались через 1 час в крови, бронхиальном содержимом, спинномозговой жидкости, поверхности ожоговых ран и в моче. Длительность пребывания бактериофагов в организме после однократного приема составила 7 и более суток [12].

Согласно результатам американских ученых, бактериофаги могут применяться для эрадикации носительства стрептококков группы А без воздействия на нормальную микрофлору слизистых оболочек. Из стрептококкового фага была выделена муреиновая гидролаза (лизин). Этот фермент специфичен в отношении стрептококков групп А, С и Е и не обладает активностью против других стрептококков и микроорганизмов, которые являются нормальными обитателями полости рта и носоглотки. Используя очищенный лизин *in vitro*, исследователи

доказали, что 10 нг фермента (1000 ед.) достаточно для эрадикации 10 млн стрептококков в течение 5 секунд. При введении мышам в полость рта сначала 250 ед. лизина однократно, а затем стрептококков в количестве 10 млн КОЕ изучаемый фермент обеспечивал защиту от колонизации в сравнении с контрольной группой, которой фермент не вводился. В опытной группе было инфицировано 28,5% мышей против 70,5% в контрольной ($p < 0,03$). Когда лизин вводили мышам с высокой степенью колонизации ротоглотки стрептококками орально в дозе 500 ед., данных микроорганизмов не было обнаружено через 2 часа после лечения лизином [40].

Ранее эффективность фагов оценивалась исключительно клинически; детали дозировки и клинические критерии были схематичны, но затем появились доказательные работы на экспериментальных моделях. Так, в экспериментальной работе польских исследователей у СВА-мышей вызывали химиотерапевтически индуцированную иммуносупрессию с последующей трансплантацией сингенного костного мозга и инфицировали сублетальными и летальными дозами бактерий *Staphylococcus aureus*. Применение фагов значительно уменьшает бактериальную нагрузку на печень и селезенку, что подтверждалось более чем 90% снижением количества высевов бактерий. Среди мышей, получавших фаги, длительно выживали 72% против 8,2% выживших животных среди не получавших фаги. Кроме того, обнаружено увеличение числа лейкоцитов и нейтрофилов в крови опытных мышей и содержания миелоцитов в костном мозге. Таким образом, в результате введения фагов обнаружен протективный эффект у иммунодепрессированных мышей, как прямой – бактериолитический, так и непрямой – стимуляция миелопоэза [51]. Бактериофаги были использованы для лечения септицемии у мышей, вызванной МРШ *Pseudomonas aeruginosa*. Модель септицемии была получена внутрибрюшинным введением мышам 10 млн КОЕ/мл штамма. Все мыши погибли через 48 часов. Одна внутрибрюшинная инъекция специфического фага в опытной группе через 45 минут после введения бактерий была достаточной для выживания животных. При более позднем введении бактериофага уже умирающим животным 50% из них выжили. Когда штамм синегнойной палочки был убит нагреванием, такого эффекта не получено, т. к. фаги могут проявлять свой литический эффект только в отношении жизнеспособных бактерий. Авторы пишут, что множественно резистентные бактерии открыли второе окно в фаговой терапии [46]. Аналогичные результаты получены при использовании фагов на экспериментальных моделях с МРШ *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, имипенем-резистентным штаммом *P. aeruginosa*,

ванкомицин-резистентным штаммом *Enterococcus faecium*, MRSA+ [27, 31, 43, 45, 48, 49].

Успешной оказалась и терапия экспериментальной клебсиеллезной пневмонии у мышей, осложненной абсцессом печени и бактериемией [33]. Специалисты Института трансплантации Медицинского Университета Варшавы (Польша), признав МРБ основными возбудителями инфекционных осложнений, обратили свое внимание в «пост-антибиотическую эру» на бактериофаги. По их мнению, применение фагов-вирусов трансплантированным пациентам безопасно потому, что они в отличие от других вирусов не увеличивают риск отторжения трансплантата. Представлено доказательство, что они даже могут давать иммуносупрессивный эффект, увеличивая приживание трансплантата. Бактериофаги значительно ингибировали Т-клеточную активацию и пролиферацию, также как активацию ядерной транскрипции фактора NF-каппа В в ответ на вирусный патоген. Введение фага *in vivo* могло уменьшить клеточную инфильтрацию аллогенного кожного трансплантата. Данные авторов показали, что фаги могут использоваться в клинической трансплантологии, чтобы лечить от инфекций, вызванных резистентными бактериями, и, возможно, являться дополнительным средством иммуносупрессивной терапии [30].

В исследованиях Парфенюк Р.Л. по фармакокинетике фагов показано, что при пероральном применении последние обладают высокой проникающей способностью в ткани. После приема препаратов бактериофагов фаговые частицы выделялись из крови через 1 час, из содержимого бронхов – через 1,5–2 часа, из мочи – через 2 часа [16].

В статье отечественных авторов сообщается о случае эффективного применения бактериофага у больной с почечным аллотрансплантатом для местного лечения гнойно-септических осложнений [18].

В работе японских исследователей оценена терапия бактериофагами сепсиса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, у мышей, что соответствует клинической патофизиологии септицемии у человека. Оральное введение свежeweделенного препарата литического фага защищало 66,7% мышей от смертности в обработанной группе против 0% – в контрольной, которой вводили солевой раствор. У леченных фагом мышей имелось низкое количество *P. aeruginosa* в крови, печени и селезенке. Уровень воспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкинов IL-6, IL-1 β) в крови и печени был значительно ниже у леченных фагом мышей, чем у контрольных. Количество синегнойных палочек у животных, получавших бактериофаг, оказалось значительно меньшим, чем у нелеченных. Авторы заключают, что оральное введение фагов может быть эффективно в лечении сепси-

са, вызванного *P. aeruginosa* и происходящего из кишечника [50].

P. aeruginosa чаще вызывает септицемию у иммунокомпрометированных пациентов, чем другие бактерии. Колонизация синегнойной палочкой оказывает отрицательный эффект на функцию легких. Хотя терапия АБ рассматривается как более эффективная против инфекций, вызванных этим микроорганизмом, такая терапия часто бывает неэффективной из-за множественной резистентности микроорганизмов к АБ. Множественнорезистентные бактерии (МРБ) являются причиной тяжелых заболеваний легких. Французские ученые воспроизводили на мышах кистозный фиброз, вызванный МР штаммом *P. aeruginosa*. Одну дозу специфического бактериофага вводили через 2 часа после инфицирования и получали 95% выживаемость. 4 дня превентивного лечения (1 доза) обеспечивали 100% выживаемость животных. Эта экспериментальная работа является обоснованием по применению терапии бактериофагами для лечения в клинике легочных инфекций, вызванных МРШ [39].

Неэффективность АБ нередко обусловлена их неспособностью проникать через биопленки, образуемые многими нозокомиальными штаммами с последующей селекцией штаммов АБР-бактерий. В исследовании английских ученых использованы литические бактериофаги для лечения и предотвращения образования биопленки бактериальными видами, наиболее часто связанными с катетер-ассоциированными инфекциями мочевого тракта (*Proteus mirabilis* и *E. coli*). Популяция биопленки была редуцирована постепенно на биоматериале катетеров Фоля после импрегнации гидрогелем с литическим бактериофагом. В итоге зафиксирована 90% редукция образования биопленок *Proteus mirabilis* и *E. coli* на обработанных бактериофагами катетерах при сравнении с необработанным контролем [28].

На модели биопленок определяли влияние специфического бактериофага на популяцию различных штаммов *Listeria monocytogenes*. Штаммы отличались значительной вариабельностью в образовании биопленок. Фаг Р 100 значительно уменьшал популяцию бактерий в биопленке $-3,5-5,4 \log/cm^2$ [44].

Персистирующие инфекции мочевого тракта часто вызываются кишечными палочками, прилипшими к эпителию. Этот тип клеток распознается как толерантный к АБ, которыми трудно лечить хронические инфекции. В исследовании *in vitro* использованы литические бактериофаги как альтернатива антимикробным агентам в результате взаимодействия фагов с кишечными палочками, прилипшими к уроэпителию. Были тестированы 3 типа бактериофагов против различных концентраций клинических изолятов *E. coli*, и только один Т1-подобный

фаг выбран для дальнейших экспериментов. Этот фаг вызвал уменьшение на 45% бактериальной популяции после 2 часов лечения. Исследователи заключают, что фаги эффективны в контроле прилипания кишечных палочек к уроэпителию и могут быть альтернативой АБ [42].

Известны трудности лечения простатита АБ как из-за резистентности к ним бактерий, образующих биопленки в органе, так и благодаря труднодоступности их к инфекционному очагу. Описано возможное перспективное применение для лечения простатита фаговой терапии [36].

В НИИ урологии (Москва) накоплен положительный опыт применения бактериофагов при уроинфекциях. Основными возбудителями последних являются полирезистентные штаммы кишечной и синегнойной палочек. Исходная чувствительность основных патогенов к фагам составляла 47,5–57,5%. В результате адаптации некоторых препаратов фагов к нозокомиальным штаммам микробов, циркулирующих в клинике, фагочувствительность повысилась на 15%. На фоне длительного использования фагов в стационаре среди госпитальных штаммов не было отмечено фагоустойчивости, в то время как резистентность к АБ уменьшалась, видимо, из-за снижения их использования. Клиническая эффективность фаготерапии составила 92%, зачастую превосходя результаты антибиотикотерапии [17].

В большинстве работ описано в основном специфическое литическое действие фагов на бактерии. Поэтому весьма интересны исследования, обнаружившие другие стороны механизма действия фагов. В статье Н.А. Терехиной, М.М. Падруль, Е.Л. Макаровой сообщается о результатах влияния бактериофага на показатели обмена железа и меди у беременных с пиелонефритом. При комплексном лечении этих женщин, имеющих железодефицитную анемию, с использованием бактериофага отмечено улучшение показателей обмена железа и меди: повышался уровень сывороточного железа, снижался уровень трансферрина. При этом специально терапию препаратами железа и меди женщинам не проводили. Авторы считают, что бактериофаг способствует активации антиоксидантной защиты [22].

В проведенных нами исследованиях была определена фаголизательность 239 госпитальных штаммов, выделенных в трансплантологической клинике от больных с инфекционными осложнениями, большей частью послеоперационными. Чувствительность стафилококков, в основном метициллинрезистентных, МР синегнойных палочек и кишечных палочек составила соответственно 71, 68 и 67%. Штаммы микроорганизмов, изолированные из разных субстратов одного и того же больного (клинически тяжелого), часто были идентичны по фаголиза-

бельности. Выявлены штаммы грамположительной и грамотрицательной микрофлоры с множественной резистентностью к АБ, но чувствительностью к фагам [4]. Бактериофаги использованы для лечения больных с инфекционными осложнениями: при уроинфекциях после ортотопической трансплантации почки, ангинах и тонзиллитах у пациентов до и после ортотопической трансплантации сердца и реконструктивных операций на сердце, при раневых инфекциях и бактериемии. Возбудителями при уроинфекциях были преимущественно *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*, при тонзиллитах – *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, при раневых инфекциях – *S. aureus* и *CNS* – коагулазоотрицательные стафилококки. Пациенты получали бактериофаги перорально по 30 мл за 30–40 мин до еды 3 раза в день в течение 7–10, иногда 14 дней. В ряде случаев лечение сочеталось с введением АБ и иммуномодуляторов. У больных с раневой инфекцией помимо перорального приема применялось промывание ран фагами, у больных с тонзиллитами – полоскание горла. Положительный эффект в виде улучшения общего состояния (на фоне традиционной терапии), снижения интоксикации, уменьшения количества микробов в очагах инфекции или полная элиминация отмечены в 80%. Особо отметим случай успешного применения фиобактериофага у пациентки после реконструктивной операции на сердце с развитием гнойного процесса в дыхательных путях. Введение бактериофага в плевральную полость сопровождалось кратковременной лихорадкой с последующим улучшением клинического состояния и элиминацией возбудителя – стафилококка. Побочная реакция (аллергическая) на введение фагов отмечена только у одной больной – появление кожных высыпаний на фоне красной волчанки [5].

Описан случай успешного применения бактериофагов для лечения пациентки с почечным трансплантатом, имеющей тяжелые гнойно-септические осложнения. Гнойно-септические осложнения в трансплантологических клиниках составляют важную проблему ввиду указанной АР возбудителей, оказывая отрицательное влияние на выживаемость трансплантатов. В приводимой статье у больной через 3 года после второй пересадки почки развилась флегмона забрюшинного пространства, в последующем осложненная флегмоной бедра и абсцессом ягодицы. Проведены необходимые оперативные вмешательства. Возбудителем оказалась *Klebsiella pneumoniae*, чувствительная к ряду АБ. Несмотря на проводимое лечение с включением ультрафиолетового облучения, гипербарооксигенации, состояние пациентки ухудшилось. Развилась картина сепсиса и ДВС-синдрома. Из отделяемого ран и крови изолирована также *K. pneumoniae*, но уже МР, чувствительная только к цефотаксиму, интестифагу и поли-

валентному пиобактериофагу. Больная стала получать указанный АБ, а в рану введен интести-фаг. На 2–3-й день местного применения фага отмечена положительная динамика состояния раны: уменьшение раневого отделяемого, прекращение прогрессирования некроза. После продолжения местного лечения пиобактериофагом и антибиотиком в ране появились грануляции. Общее состояние больной улучшилось, исчезла интоксикация; посевы из крови и раневого отделяемого были стерильными. Пациентка выписана с функционирующим почечным трансплантатом [18].

Госпитальные изоляты, особенно выделенные от иммунодепрессированных пациентов, отличаются значительной вирулентностью, устойчивостью к антибиотикам и другим химиопрепаратам.

Сотрудники Института бактериофагов (США) считают, что лет через десять производство бактериофагов станет одной из лидирующих отраслей в фармацевтической промышленности [34].

Преобладание среди нозокомиальных штаммов МРШ мотивировало попытки увеличения терапевтического эффекта бактериофагов. Ряд исследований развивались в направлении пролонгирования персистенции фагов в циркуляции. В этом отношении интересна статья американских исследователей [38]. Авторами созданы мутанты, которые не захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы и длительно персистируют. Это улучшает способность фагов взаимодействовать с патогенами, вызвавшими заболевание. Ставится задача скрининга фагов с генами, индуцирующими лизогенность, без наличия генов АБР и свободных от контаминирующих токсинов. Создание таких фагов может снабдить инструментом для лечения болезней, вызванных бактериями.

Накоплен определенный опыт по применению бактериофагов в эпидемиологической практике. Исследовался интермиттирующий и непрерывный режим аэрозольного фагирования внешней среды ОРИТ разными фагами. Непрерывный режим проводился не менее 2 мес. и приводил к низкому уровню обсемененности, однако происходило формирование устойчивых к фагам форм бактерий. Поэтому предпочтительным оказался интермиттирующий режим – 1 раз в неделю, перерыв 3 недели, потом снова фагирование. Наилучший эффект достигался при использовании синегнойного бактериофага – полная элиминация возбудителя регистрировалась в течение суток после однократного применения с отсутствием впоследствии новых случаев синегнойной инфекции. При применении клебсиеллезного и стафилококкового бактериофагов эффект был менее выражен и продолжителен. Авторы заключают, что фагирование может быть методом биологической дезинфекции для элиминации возбудителя и профи-

лактики контаминации больничной среды в реанимационном отделении в присутствии пациентов, если традиционные дезинфектанты неэффективны [8].

Научная методология может быть направлена на терапию фагами как автономную терапию для инфекций, которые являются полностью стойкими к антибиотикам [32, 37, 47].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асланов Б.И., Яфаев Р.Х., Зуева Л.П. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противозидемической практике // Журн. микробиол. 2003. № 5 (6). С. 72–76.
2. Бокерия Л.А., Белобородова Н.В. Инфекция в кардиохирургии. М., 2007. 580 с.
3. Внутрибольничные инфекции / Под ред. Р.П. Венцеля. М., 2002.
4. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С., Дарбеева О.С. и др. Чувствительность нозокомиальной микрофлоры, циркулирующей в трансплантационной клинике, к лечебным бактериофагам // Журн. микроб., эпидем. и иммунобиологии. 2004. № 6. С. 6–9.
5. Горская Е.М., Габриэлян Н.И., Спирина Т.С., Дарбеева О.С. др. Бактериофаги в лечении госпитальных инфекций в трансплантологической клинике // Труды Международного хирургического конгресса «Актуальные проблемы современной хирургии». М., 2003. С. 80.
6. Гостищев В.К., Станоевич У.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Третичный перитонит: возможности его профилактики // Хирургия. № 9. С. 15–18.
7. Дарбеева О.С., Майская Л.М., Перепанова Т.С. Опыт использования адаптированных препаратов бактериофагов // Биопрепараты. 2002. № 1. С. 13–17.
8. Дроздова О.М., Брусина Е.Б. Применение бактериофагов в эпидемиологической практике: взгляд через столетие // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 5. С. 20–24.
9. Инфекции в трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М., 2010. 382 с.
10. Казьянин А.В., Орлова Е.В., Ефимова М.Г., Функнер Е.В. и др. Бактериофаги: опыт производства и применения // Фармация. 2010. № 3. С. 36–37.
11. Кюттер Э. Фаговая терапия: бактериофаги как антибиотики. СПб., 2001.
12. Лазарева Е.Б. Бактериофаги и пектины в коррекции нарушений микробиоценозов при гнойно-воспалительных процессах: Автореф. дис. ... докт. мед. наук М., 2007.
13. Ляхно В.М., Бордуновский В.Н. Применение фаготерапии в хирургической практике // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2001. Т. 160. № 1. С. 122–125.
14. Матвеев А.С. Антибактериальная терапия у хирургических больных с нозокомиальной абдоминальной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
15. Нозокомиальные инфекции: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред.

- Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2002. 350 с.
16. *Парфенюк Р.Л.* Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний: Автореферат дис. ... канд. биол. наук. М., 2004.
 17. *Перепанова Т.С.* Комплексное лечение и профилактика госпитальной инфекции мочевых путей: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 1996.
 18. *Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Ватазин А.В., Будникова Н.Е. и др.* Применение бактериофага для лечения гнойно-септических осложнений у больной с почечным аллотрансплантатом // Урология. 2005. № 6. С. 43–46.
 19. *Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Козлов Р.С.* Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии. 2008; 10 (2). С. 143–153.
 20. *Сидоренко С.В., Яковлев С.В.* Инфекции в интенсивной терапии. 2-е изд. М.: Бионика, 2003. 208 с.
 21. *Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецюк О.У. и др.* Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в России // КМАХ. 2003. № 1. Т. 5. С. 35–46.
 22. *Терехина Н.А., Падруль М.М., Макарова Е.Л.* Влияние бактериофага на содержание железа и меди в сыворотке крови беременных с пиелонефритом // Клини. лабор. диагностика. 2008. № 6. С. 23–24.
 23. Трансплантология: Руководство для врачей / Под ред. акад. В.И. Шумакова. М., изд. 2-е. 2006.
 24. *Хайруллин И.Н., Поздеев О.К., Шаймарданов Р.Ш.* Эффективность применения специфических бактериофагов в лечении и профилактике хирургических послеоперационных инфекций // Казанский мед. журнал. 2002. № 4. С. 258–261.
 25. *Яковлев С.В.* Время для переоценки места карбапенемов при нозокомиальных инфекциях // Русский мед. журнал. 2006. Т. 14. № 7. С. 30–35.
 26. *Iczkowski K., Rapoport A., Troitsky N.* Bacteriophages show promise as antimicrobial agents // J. Infect. 1998. Vol. 36 (1). P. 5–15.
 27. *Biswas B., Adhya S., Washart P. et al.* Bacteriophage therapy rescues mice bacteremic from a clinical isolate of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* // Infect. Immun. 2002. Vol. 70 (1). P. 204–210.
 28. *Carson L., Gorman S.P., Gilmore B.F.* The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2010. Vol. 59 (3). P. 447–455.
 29. *Duckworth D.H., Gulig P.A.* Bacteriophages: Potential treatment for bacterial infections // Biodrug 2002. Vol. 16. P. 57–62.
 30. *Gorski A., Nowaczyk M., Weber-Dabrowska B. et al.* New insights into the possible role of bacteriophages in transplantation // Transplant. Proc. 2003. Vol. 35 (6). P. 2372–2373.
 31. *Gu J., Xu W., Lei L. et al.* LysGH15, a novel bacteriophage lysin, protects a murine bacteremia model efficiently against lethal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection // J. Clin. Microbiol. 2011. Vol. 49 (1). P. 1–7.
 32. *Harper D.R., Enright M.C.* Bacteriophages for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections // Appl. Microbiol. 2011. Vol. 111 (1). P. 1–7.
 33. *Hung C.H., Kuo C.F., Wang C.H. et al.* Experimental phage therapy in treating *Klebsiella pneumoniae*-mediated liver abscesses and bacteremia in mice // Antimicrob. Agents Chemother. 2011. Vol. 55 (4). P. 1358–1365.
 34. *Kutateladze M., Adamia R.* Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or antibiotics // Trends Biotechnol. 2010. Vol. 28 (12). P. 591–595.
 35. *Kwarcinski W., Lazarkiewicz B., Weber-Dabrowska B. et al.* Bacteriophage therapy in the treatment of recurrent subphrenic and subhepatic abscess with jejunal fistula after stomach resection // Pol. Tyg. Lek. 1994. Vol. 49 (23–24). P. 535.
 36. *Letkiewicz S., Międzybrodzki R., Klak M. et al.* The perspectives of the application of phage therapy in chronic bacterial prostatitis // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2010. Vol. 60 (2). P. 99–112.
 37. *Loeffler J.M., Djurkovic S., Fischetti V.A.* Phage lytic enzyme Cpl-1 as a novel antimicrobial for pneumococcal bacteremia // Infect. Immun. 2003. Vol. 71 (11). P. 6199–6204.
 38. *Merrill C.R., Biswas B., Carlton R. et al.* Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1996. Vol. 93 (8). P. 3188–3192.
 39. *Morello E., Sausseureau E., Maura D. et al.* Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention // PLoS One, 2011. Vol. 15; 6 (2). P. 16963.
 40. *Nelson D., Loomis L., Fischetti V.A.* Prevention and elimination of upper respiratory colonization of mice by group A streptococci by using a bacteriophage lytic enzyme // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2001. Vol. 98 (7). P. 4107–4112.
 41. *Ong D.S., Jongerden I.P., Buiting A.G. et al.* // Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* species in intensive care units // Crit Care Med. 2011. Vol. 58 (6). P. 112–115.
 42. *Sillankorva S., Oliveira D., Moura A. et al.* Efficacy of a broad host range lytic bacteriophage against *E. coli* adhered to urothelium // Curr. Microbiol. 2011. Vol. 62 (4). P. 1128–1132.
 43. *Smith H.W., Huggins M.B.* Successful treatment of experimental *E. coli* infections in mice using phage; its superiority over antibiotics // J. Gen. Microbiol. 1982. Vol. 128. P. 307–318.
 44. *Soni K.A., Nannapaneni R.* Removal of *Listeria monocytogenes* biofilms with bacteriophage P100 // Food Prot. 2010. Vol. 73 (8). P. 1519–1524.
 45. *Vinodkumar C.S., Neelagund Y.F., Kalsurmath S.J.* Bacteriophage in the treatment of experimental septicemic mice from a clinical isolate of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* // J. Commun. Dis. 2005. Vol. 37 (1). P. 18–29.
 46. *Vinodkumar C.S., Kalsurmath S., Neelagund Y.F.* Utility of lytic bacteriophage in the treatment of multidrug-

- resistant *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in mice // *Indian. J. Pathol. Microbiol.* 2008. Vol. 51 (3). P. 360–366.
47. *Vinodkumar C.S., Makari H.K., Srinivasa H. et al.* Bacteriophage therapy: A potential use of phages in medical field // *Res. Rev. BioSciences.* 2009. Vol. 12. P. 22–28.
48. *Wang J., Hu B., Xu M., Yan Q. et al.* Use of bacteriophage in the treatment of experimental animal bacteremia from imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Mol. Med.* 2006. Vol. 17 (2). P. 309–317.
49. *Wang J., Hu B., Xu M. et al.* Therapeutic effectiveness of bacteriophages in the rescue of mice with extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia // *Int. J. Mol. Med.* 2006. Vol. 17 (2). P. 347–355.
50. *Watanabe R., Matsumoto T., Sano G. et al.* Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. 2007. Vol. 51 (2). P. 446–452.
51. *Zimecki M., Artym J., Kocieba M. et al.* Prophylactic effect of bacteriophages on mice subjected to chemotherapy-induced immunosuppression and bone marrow transplant upon infection with *Staphylococcus aureus* // *Med. Microbiol. Immunol.* 2010. Vol. 199 (2). P. 71–79.