

doi: 10.17116/klinderma20151?-

Поливалентные бактериофаги: перспективы применения в дерматологии

А.С. КРУГЛОВА¹

Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия, 119071

Polyvalent bacteriophages: prospects of application in dermatology

L.S. KRUGLOVA

Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, , Russia, 119071

На сегодняшний день одной из актуальных проблем современной медицинской науки является антибиотикорезистентность микроорганизмов. Данное обстоятельство обуславливает рецидивирующее течение пиодермий, торпидность к традиционно применяемым препаратам. В тоже время повышенная вирулентность микроорганизмов в совокупности с нарушением барьерной функции кожи, которая отмечается при ряде распространенных хронических дерматозов (например, при атопическом дерматите), создает условия для вторичного инфицирования очагов поражения, что приводит к развитию «порочного» круга и хронизации процесса. Таким образом, расширение арсенала средств, обладающих антибактериальным действием в отношении патогенных бактерий, имеющих этиологическое значение как при пиодермиях, так и при вторично инфицированных дерматозах, является весьма актуальным. К таким альтернативным препаратам относятся бактериофаги. Статья носит обзорный характер и содержит основные сведения об эффективности применения поливалентных бактериофагов в клинической практике.

Ключевые слова: пиодермии, вторично инфицированные дерматозы, биотопы организма, антибиотикорезистентность, поливалентный бактериофаг.

Currently, one of the urgent problems of modern medical science is the antibiotic resistance of microorganisms. This phenomenon is responsible for the recurrent course of pyodermas and a slow response to traditionally used drugs. At the same time, the increased virulence of microorganisms in combination with the impaired barrier skin function, which is observed in a number of common chronic dermatoses (e.g., atopic dermatitis), provides conditions for a secondary infection of the affected areas that leads to the development of vicious circle and chronicity of the process. Therefore, it is very important to broaden the arsenal of drugs exhibiting the antibacterial effect against pathogenic bacteria that are of etiological significance both in pyodermas and in secondarily infected dermatoses. Bacteriophages belong to these alternative drugs. The article is an overview providing basic information about the efficacy of polyvalent bacteriophages in clinical practice.

Key words: pyodermas, secondarily infected dermatoses, body biotopes, antibiotic resistance, polyvalent bacteriophage.

На сегодняшний день одной из актуальных проблем современной медицинской науки является антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов. Данное обстоятельство обуславливает рецидивирующее течение пиодермий, торпидность к традиционно применяемым препаратам. В тоже время повышенная вирулентность микроорганизмов в совокупности с нарушением барьерной функции кожи, которая отмечается при ряде распространенных хронических дерматозов (например, при атопическом дерматите), создает условия для вторичного инфицирования очагов поражения, что

приводит к развитию «порочного» круга и к хронизации процесса. Таким образом, расширение арсенала средств, обладающих антибактериальным действием в отношении патогенных бактерий, имеющих этиологическое значение как при пиодермиях, так и при вторично инфицированных дерматозах, является весьма актуальным. К таким альтернативным препаратам относятся бактериофаги.

К основным условиям, необходимым для развития пиодермии и вторичного инфицирования очагов хронических дерматозов, относят наличие «входных ворот» (нарушение барьерной функции

кожи), снижение иммунной реактивности и неспецифической резистентности человека и достаточную вирулентность самого возбудителя.

Барьерная функция кожи обеспечивается множеством факторов: прежде всего, механическая защита рогового и зернистого слоев, кислая рН 5,5 на поверхности кожи, антибактериальные свойства кожного сала, антибиотические свойства нормальной микрофлоры, факторы врожденного и адаптивного иммунитета. Нарушения в любом из перечисленных звеньев могут приводить к развитию инфекций кожи.

Еще одним предиктором возникновения пиодермий и контаминации патологическими бактериями очагов при воспалительных заболеваниях кожи является нарушение локального и/или общего иммунитета. В случаях с пиодермиями преобладают нарушения в системе адаптивного иммунитета, в большей степени обусловленные наличием сопутствующей соматической патологии (сахарный диабет, метаболический синдром, эндокринопатии, иммунодефицитные состояния и др.). Присоединение вторичной инфекции при дерматозах в основном обусловлено нарушениями во врожденном иммунитете самой кожи, а иммуноопосредованное воспаление вызывает нарушения барьерной функции кожи.

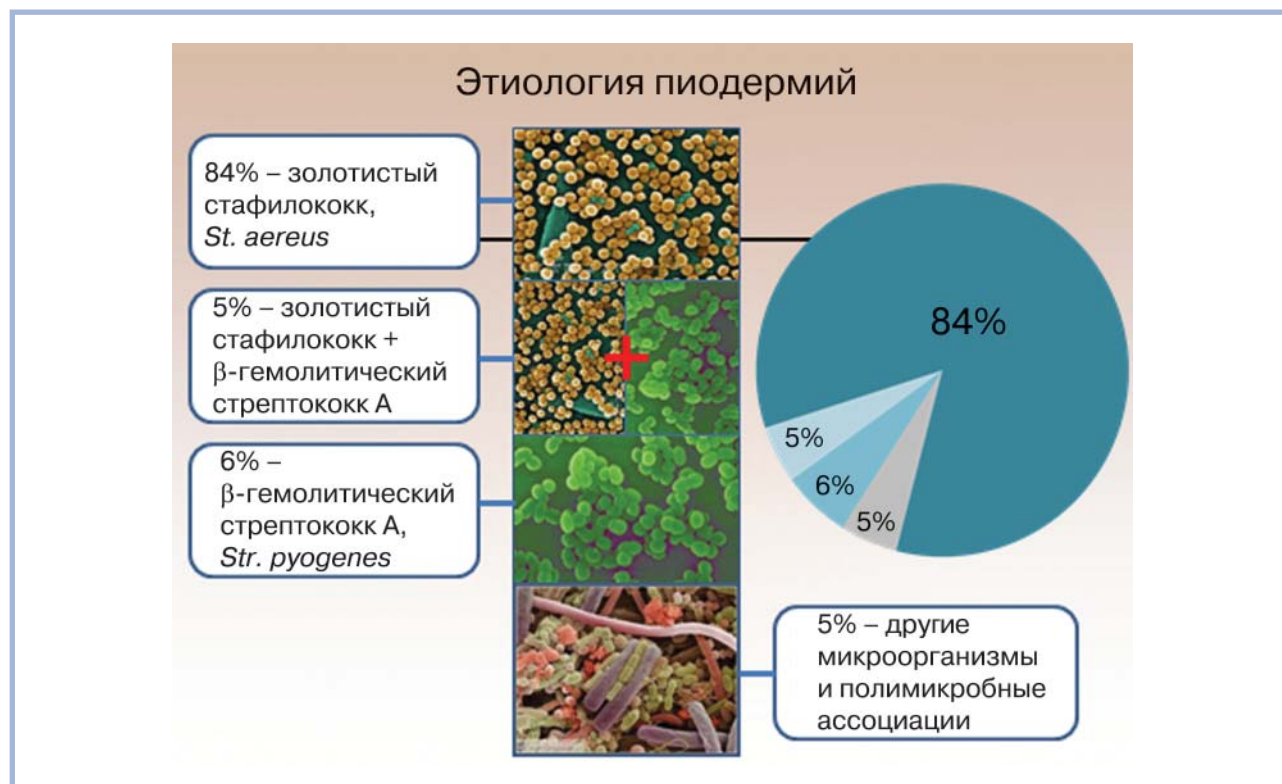
Однако одним из основных предикторов развития бактериальной инфекции все-таки является ви-

рулентность бактерий, которая обеспечивается следующими факторами:

1. наличие микрокапсулы, которая защищает бактерии от поглощения фагоцитами;
2. компоненты клеточной стенки, которые стимулируют развитие воспалительных реакций, усиливают синтез ИЛ-1 макрофагами, активируют систему комплемента и являются мощными хемоаттрактантами для нейтрофилов;
3. ферменты, вырабатываемые бактериями, которые разрушают молекулы β -лактамовых антибиотиков, облегчают адгезию и проникновение микроорганизмов в ткани.

В развитии гнойничковых болезней кожи ведущая роль принадлежит стафилококкам и стрептококкам, хотя и другие микроорганизмы могут быть причиной гнойного процесса: *Staphylococcus aureus* встречается в 85—90%; *Streptococcus pyogenes* (группы А, С, G) — в 10%; *St. epidermidis* в 5%. Этиологическую значимость в развитии вторичного инфицирования при экземе, atopическом дерматите и дерматофитозах прежде всего имеет золотистый стафилококк или/и стрептококки группы А, а при хронических язвах (варикозные, травматические) — *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*, *Clostridium perfringens* (см. рисунок).

Принципы терапии инфекционных (бактериальных) заболеваний кожи включают использование комплексных методов этиопатогенетической



Основные возбудители пиодермий.

терапии прежде всего направленных на элиминацию возбудителя. При этом основными препаратами по-прежнему остаются антибиотики, спектр эффективных препаратов которых имеет тенденцию к уменьшению, что связано с глобальным ростом устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам [1]. Данная проблема обозначена ВОЗ как актуальнейшая, поскольку может привести к тому, что большинство инфекционных болезней могут выйти из-под контроля [2, 4–6].

Основными причинами развития антибиотикорезистентности бактерий являются:

- отсутствие структуры, на которую действует антибиотик (например, бактерии рода микоплазма нечувствительны к пенициллину, так как не имеют клеточной стенки);

- непроницаемость для антибиотика (большинство грам-отрицательных бактерий невосприимчивы к пенициллину G, поскольку клеточная стенка защищена дополнительной мембраной);

- способность микроорганизма переводить антибиотик в неактивную форму (многие стафилококки содержат фермент β -лактамазу, который разрушает β -лактамное кольцо большинства пенициллинов);

- генные мутации, в результате которых обмен веществ микроорганизма изменен таким образом, что блокируемые антибиотиком реакции больше не являются критичными для жизнедеятельности микроорганизма;

- способность микроорганизма «выкачивать» антибиотик из клетки.

На сегодняшний день уже сформировалась устойчивость к ряду антибиотиков у таких возбудителей инфекций кожи, как *Staphylococcus aureus* (MRSA — метициллин-резистентный *S. aureus*), *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие бета-лактамазы широкого и расширенного спектра, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, резистентные к карбапенемам, *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* (VRE — ванкомицин-резистентные энтерококки) и ряда других микроорганизмов [2].

В связи с этим одной из первостепенных задач современной медицинской науки является разработка и применение дополнительных средств борьбы с патогенными бактериальными микроорганизмами, в качестве которых могут выступать бактериофаги.

Бактериофаг — «пожиратель бактерий» (phagos — «пожираю», греч.) — относится к группе вирусов, который избирательно поглощает бактерии. В природе бактериофаги широко распространены и являются естественными ограничителями распространения бактерий, при этом фагам характерна высокая специфичность в отношении определенного рода бактерий. Несмотря на то что история активно-

го изучения эффективности фагов в терапии бактериальных инфекций восходит к началу XX века, после широкого внедрения в клиническую практику антибиотиков в силу их большей эффективности на тот момент интерес к фагам несколько ослабел, и они отошли на второй план. Однако сегодня в свете проблемы антибиотикорезистентности интерес к ним вновь возрастает.

Необходимо отметить, что применение бактериофагов, как и любых других антибактериальных препаратов, должно основываться на принципах доказательной медицины. Основным условием эффективности бактериофагов должна быть их достаточно высокая вирулентность в отношении этиологически значимых бактерий. Таким образом, бактериофаги в лабораторных условиях проходят проверку на предмет достаточности их литической активности, после чего они могут быть рекомендованы к применению в клинической практике [3, 7–9].

Для того, чтобы бактериофаг мог быть рекомендован для применения в клинической практике, необходимо, его соответствие следующим параметрам:

- высокая вирулентность, обуславливающая полный лизис бактерий;

- сохранение активности в клетке-хозяине;

- возможность длительного хранения с сохранением литической активности;

- отсутствие активности в отношении представителей резидентной микробиоты.

Взаимодействие фага с клеткой-мишенью протекает в несколько этапов и заканчивается лизисом бактериальной клетки, репродукцией новых полноценных фагов и выбросом их в окружающую среду. Поэтому очень важно, чтобы лизис был полным (завершенным), а данный аспект могут обеспечить только высоковирулентные бактериофаги.

Недостаточная лизирующая активность фагов может приводить к появлению у бактерий генов вирулентности, что, например в случаях с госпитальной инфекцией способствует эпидемическому распространению инфекции клональных линий бактерий. Поэтому применение невирулентных или умеренно вирулентных бактериофагов недопустимо, а при использовании фагов в лечебных целях необходим микробиологический контроль.

Существуют определенные правила применения бактериофагов на практике. Перед назначением препарата необходимо провести оценку спектра и степени его вирулентности для решения вопроса о чувствительности к нему возбудителя, так как в ряде случаев может отмечаться литическая инертность фагов, которая может быть связана с узким спектром литической активности самого бактериофага или с атипичными свойствами бактериальной культуры. По результатам бактериологического исследования делают вывод о наличии или отсутствии чувствительности определенного микроорганизма, вы-

деленного из биоматериала конкретного пациента к данному бактериофагу.

Современные препараты бактериофагов представляют собой комплекс поликлональных высоковирулентных бактериальных вирусов, специально подобранных против наиболее часто встречающихся групп возбудителей бактериальных инфекций. Бактериофаги выпускаются в форме таблеток, растворов, гелей. Многочисленные исследования доказали сопоставимую, а в ряде случаев даже превосходящую антибиотики эффективность фагов в отношении инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями, при этом бактериофаги не вызывают побочных токсических и аллергических реакций и не имеют противопоказаний [10–12]. Помимо антибактериального эффекта, бактериофаги повышают адаптивные возможности организма, положительно влияя на факторы специфического и неспецифического иммунитета, что может быть особенно ценно при лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний кожи, осложненных вторичной инфекцией. Немаловажным является быстрота их действия и глубина проникновения, что является отличительной чертой фагов [13].

Сегодня препараты бактериофагов в виде моно- и комбинированных препаратов в России производят два предприятия: ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (жидкие и таблетированные формы), и ООО НПЦ «МикроМир» (гели).

Одним из первых комбинированных лечебно-профилактических препаратов бактериофагов, появившихся в арсенале врачей, является «Пиобактериофаг поливалентный» (производство НПО «Микроген»). Высокая терапевтическая и профилактическая эффективность пиобактериофага доказана в многочисленных клинических исследованиях. Так, в работе И.Н. Хайрулина и соавт. сообщается об успешном применении в хирургической практике пиобактериофага у пациентов с инфекцией в области хирургического вмешательства, когда применение фага сократило сроки заживления раневого дефекта более чем в 2 раза [14]. По данным Л.Е. Зуевой и соавт. [15], пиобактериофаг вызывает не только высокий терапевтический эффект в отношении бактериальных инфекций, но и обладает профилактическим потенциалом, что было показано на примере частоты внутрибольничных заражений синегнойной инфекцией, которая снизилась в 5 раз.

Как было описано выше, одним из факторов развития антибиотикорезистентности является формирование бактериями биопленок. Имеются данные о разрушающем действии фагов на биопленку, что может быть еще одним предиктором эффективности комбинированных методик с применением бактериофагов [16, 17].

Безусловно, рациональные схемы лечения пиодермий и вторично инфицированных дерматозов, а также профилактики рецидивирования процесса должны включать методы специфической антибактериальной направленности с использованием препаратов, действие которых направлено на подавление патогенных микроорганизмов и восстановление нормальной микробиоты кожи [18, 19]. В дерматологии наиболее перспективными и востребованными в силу этиологической значимости данных возбудителей являются бактериофаги, активные в отношении стафилококков и стрептококков. К таким бактериофагам относится *Секстафаг* (пиобактериофаг поливалентный) (ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России). Данный препарат представляет собой стерильный фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Секстафаг показан для лечения различных клинических разновидностей пиодермий, в том числе глубоких, так как для него характерны глубокое проникновение и высокая биодоступность. *Секстафаг* может применяться в комплексе лечебных мероприятий или в виде монотерапии, например, при единичных элементах поверхностных пиодермий. Немаловажным преимуществом пиобактериофага является возможность его назначения *per os* и наружно, что, безусловно, способствует повышению терапевтической эффективности за счет общего воздействия на состояние микробиоты организма. Местно препарат может использоваться в виде орошения, примочек. При глубоких пиодермиях бактериофаг пункционно вводят в полость очага после удаления гноя, при этом необходимо помнить, что количество вводимого препарата должно быть несколько меньше объема удаленного гноя.

Профилактическое использование препарата *Секстафаг* показано пациентам с рецидивирующим течением пиодермии, что наиболее характерно для больных со сниженной иммунной реактивностью (сахарный диабет, метаболический синдром, эндокринопатии).

В отношении воспалительных заболеваний кожи, когда контаминация патологическими бактериями не только осложняет течение дерматоза, но и может быть одним из патогенетических звеньев, применение поливалентного бактериофага показано с различных позиций. Классический пример: атопический дерматит, при котором в развитии и поддержании хронического воспалительного процесса в коже немаловажную роль играет *S. aureus* и его токсины, выступающие в роли суперантигенов, поэтому лизирование данных бактерий приводит к клинической ремиссии. Таким образом, при хронических дерматозах, осложненных вторичной инфекцией, целесообразность применения поливалентно-

го пиобактериофага обусловлена патогенетической направленностью действия препарата, а отсутствие противопоказаний и побочных эффектов позволяют рекомендовать его пациентам детского возраста и беременным, что особенно важно, когда арсенал терапевтических средств крайне ограничен.

При пиодермиях (особенно при хроническом течении заболеваний) особое значение имеет профилактическое применение бактериофагов, возможность наружного использования, что открывает широкие перспективы для дерматологической практики. Гель для наружного применения *Фагодерм* (ООО НПЦ «МикроМир») позволяет проводить профилактику бактериофагами. Гель содержит комплекс, состоящий из 47 видов вирулентных бактериофагов, отличающихся по морфологической структуре и рецепторной специфичности, активных в отношении подавляющего большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих бактериальные инфекции кожи, при этом для *Фагодерма* характерна толерантность в отношении резистентной микрофлоры биоты кожи. Уже имеются данные об эффективности его применения в дерматологии при бактериальных инфекциях кожи [20, 21].

Результаты клинических испытаний *Фагодерма* показали выраженное противовоспалительное и ра-

нозаживляющее действие геля. Применение геля при акне способствовало элиминации патогенов на обрабатываемой поверхности [21], санации очага воспаления от патогенов в 45% случаев, снижению количества возбудителей до уровня нормофлоры кожи в 55% случаев [20].

Гель *Фагодерм* особенно эффективен в качестве профилактического средства у пациентов с рецидивирующим течением пиодермий, а также для профилактики инфицирования очагов при хронических дерматозах, после различных косметологических и хирургических манипуляций, когда существует риск контаминации патогенными бактериями.

Таким образом, сегодня одним из перспективных направлений современной дерматовенерологии можно считать применение системных и топических бактериофагов, что определяет актуальность данной терапии как при пиодермиях, так и при вторично инфицированных дерматозах. Высокая эффективность препаратов, патогенетическая направленность, отсутствие токсичности и побочных эффектов определяют целесообразность применения данных средств в комплексном лечении больных пиодермиями и хроническими дерматозами, при которых контаминация патогенными микроорганизмами является патогенетически значимой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А. и др. Федеральные клинические (методические) рекомендации. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемиологической практике. М 2014.
2. Информационный бюллетень №194. - Март 2012 г. - Всемирная организация здравоохранения: [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/ru> (Дата обращения: 20.11.14).
3. Зурабов А.Ю., Каркищенко Н.Н., Попов Д.В., Жиленков Е.Л., Попова В.М. Создание отечественной коллекции бактериофагов и принципы разработки лечебно-профилактических фаговых препаратов. Биомедицина 2012; 1: 134—138.
4. Brüssow H. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. Microbiol Mol Biol Rev 2004; 68: 3: 560—602.
5. Mazaheri N.F.R. Bacteriophage-mediated transduction of antibiotic resistance in enterococci. Lett Appl Microbiol 2011; 52: 6: 559—564.
6. Pretorius G.H. Proteus mirabilis phages 5006M, 5006M HFT k and 5006M HFT ak: physical comparison of genome characteristics. J Gen Virol 1980; 49: 1: 33—39.
7. Varga M. Efficient transfer of antibiotic resistance plasmids by transduction within methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 clone. FEMS Microbiol Lett 2012; 332: 2: 146—152.
8. Groman N.B. Genetic factors in Corynebacterium diphtheriae conversion. J Bacteriol 1995; 70: 6: 637—640.
9. Canchaya C. The impact of prophages on bacterial chromosomes Mol Microbiol 2004; 53: 1: 9—18.
10. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы. Клини практик 2010; 4: 48—54.
11. Кисина В.И., Перепанова Т.С., Забиров К.И. и др. Фаготерапии воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин. Вест дерматол венерол 1996; 5: 45—48.
12. Захарова Ю.А., Падрюль М.М., Николаева А.М. и др. Микробиологическая диагностика инфекций мочевых путей у женщин при беременности и использование препаратов бактериофагов при данной патологии. Методические рекомендации. Пермь 2007.
13. Ворошилова Н.Н., Боговазова Г.Г., Казакова Т.Б. и др. Изучение клинической эффективности препаратов бактериофагов при лечении энтеральных и гнойно-воспалительных заболеваний. Всероссийская конференция «Актуальные вопросы разработки и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов»: Материалы. Уфа 2000.
14. Khayrullin I.N., Pozdeev O.K. Shaimardanov R.Sh. Efficiency of using specific bacteriophages in the treatment and prophylaxis of surgical postoperative infections. Kazan Med J 2002; 4: 258—261 (in Russian).
15. Zueva L.P., Aslanov B.I., Dolgiy A.A., Goncharov A.E., Arhangel'skiy A.I. Bacteriophages as evolution factors of pathogens and remedy for treatment and prevention of infections. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items 2012; 1: 9—13 (in Russian).
16. Drucker V.V., Gorshkova A.S. Bacteriophages and their functioning in the biofilms. The Bulletin of Irkutsk State University. Series «Biology, Ecology» 2012; 5: 3: 8—16 (in Russian).
17. Lu T.K., Collins J.J. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 27: 11197—11202.
18. Miroshnikov K.A., Chertkov O.V., Nazarov P.A., Mesyanzhinov V.V. Peptidoglycan lysing enzymes are perspective antimicrobial reagents. Biolog Chem Rev 2006; 46: 65—98 (in Russian).
19. Loeffler J.M., Nelson D., Fischetti V.A. Rapid killing of Streptococcus pneumoniae with a bacteriophage cell wall hydrolase. Science 2001; 294: 2170—2172.
20. Колмакова Е.Ф., Панова О.С., Чубатова С.А. и соавт. Микробиоценоз кожи и методы его коррекции. Эксперимент и клин дерматокосметол 2004; 5: 36—39.
21. Зурабов А.Ю., Жиленков Е.Л., Попов Д.В. и соавт. Фаговый препарат «Фагодерм»: перспективы использования в дерматологии и косметологии. Консилиум главных врачей 2012; 9: 29—38.

БЕЗОПАСНЫЙ ПОДХОД К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

ФАГОДЕРМ

Профилактика бактериальных инфекций кожи, в том числе межрецидивный период



Реклама

Гель для местного применения

СЕКСТАФАГ®

Лечение острых, рецидивирующих воспалительных заболеваний кожи бактериальной этиологии



Раствор для приема внутрь, местного и наружного применения

БАКТЕРИОФАГИ

- Актуальная альтернатива антибактериальным препаратам в условиях растущей антибиотикорезистентности;
- обладают высокой специфичностью действия;
- не вызывают дисбиоз, аллергию, не подавляют иммунную систему;
- разрешены к применению у беременных и в период лактации.



ООО НПЦ «МикроМир»
Нижний Кисельный пер., 5/23, стр.1
Горячая линия: 8 (800) 500 6370
Интернет-магазин: www.vitabio.ru



ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России
127473 г. Москва, 2-й Волконский пер., д. 10
Тел.: 8 (495) 790 7773, факс: 8 (495) 783 8804
www.microgen.ru, www.bacteriophage.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ
СРЕДСТВОМ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ