

УДК 616-08-035.1

ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ, КАК КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕБНОГО И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Карабелеш Е.Е., Ткаченко С.А., Панкратов С.М., Демедюк О.И.

*Украинский НИИ медицины транспорта, филиал в г. Херсоне
Клиническая больница Суворовского района г. Херсон*

Введение

В связи с резко возросшей за последние десятилетия антибиотикорезистентностью, учёные обратили внимание на незаслуженно забытую группу препаратов — бактериофаги.

Бактериофаги (от бактерии и греч. phagos — пожиратель) — вирусы бактерий; способные поражать бактериальную клетку, репродуцироваться в ней и вызывать ее лизис.

Ныне установлено, что бактериофаги представляют собой разновидность вирусов – микроскопических неклеточных образований, состоящих из нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК) и белковой оболочки, иногда содержащей липиды. Все вирусы видоспецифичны и способны размножаться только в живых клетках-хозяевах. Наряду с вирусами растений, животных и человека существуют и вирусы бактерий. Их выборочное влияние обусловлено природой взаимодействия с бактериями: контактом белков-сенсоров фага с белками-рецепторами (или характерными липидами) клеточной стенки бактерии. Проникнув внутрь болезнетворной клетки, фаг переключает генетический механизм роста клетки на воспроизводство себе подобных фагов. Последние, размножившись, разрывают оболочку клетки-хозяина и лавиной атакуют другие микробы. Весь процесс от начала атаки одиночных фагов до воспроизводства десятков тысяч новых занимает около тридцати минут. Полное освобождение от бактерий в организме происходит за считанные часы. При этом, разрушая определенный вид бактерий до последнего представителя, фаги не атакуют и не разрушают другие виды, широко представленные в организме и выполняющие

полезные функции.

Обычно фаг состоит из головки, в которой находится одна молекула двухцепочечной ДНК, хвоста и хвостовых фибрилл, образованных белковыми молекулами. Хвост и хвостовые фибриллы служат для прикрепления бактериофага к поверхности бактерии и для впрыскивания его ДНК внутрь этой бактерии. ДНК фага реплицируется и кодирует синтез белков своей оболочки, в результате чего фаг размножается в бактериальной клетке, которая, в итоге, лизируется, фаги высвобождаются и инфицируют другие клетки. Каждый фаг действует избирательно лишь против отдельных видов бактерий. Это используется в классификации фагов (phage typing) - данный прием применяется для идентифи-

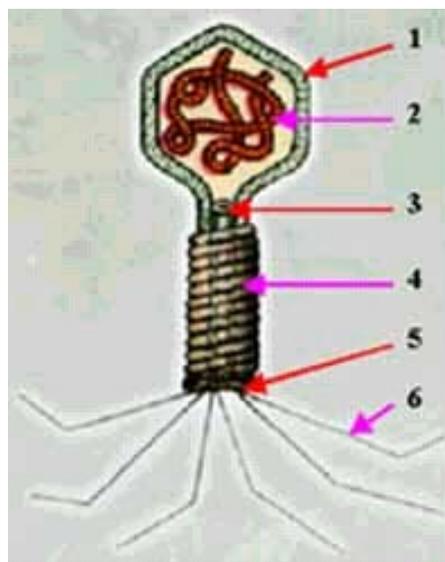


Рис. 1. Схематичное строение Т-фага кишечной палочки. 1 - кубоидальная капсидная головка, 2 - двухнитчатая ДНК, 3 - стержень, 4 - спиралеобразный сокращающийся капсид (чехол), 5- базальная пластинка, 6 - хвостовые фибриллы.

кации бактерии по действию на нее известных фагов.

Бактериофаги являются паразитами представителей почти всех групп прокариотических организмов от крошечных, которые сами паразитируют на других бактериях, до некоторых крупных сине-зеленых водорослей. Общие свойства фагов обычно служат отражением свойств клетки бактерии-хозяина.

Механизм терапевтического (антибактериального) действия, которое оказывают препараты бактериофагов, обусловлен специфическим лизисом патогенных бактерий в очаге воспаления. Гибель бактерий наступает вследствие адсорбции вирулентных бактериофагов на поверхности гомологичной микробной клетки, проникают в ее цитоплазму, где интенсивно размножаются, используя структурные компоненты клетки, и разрушают ее. Бактериофаги не затрагивают бактерии, составляющие нормальную флору организма. Таким образом, именно к фаготерапии можно отнести термин «этиотропная», специфическая. При отсутствии чувствительных к бактериофагу бактерий, длительность пребывания их в организме 3 дня.

Со времени первого упоминания о фагах прошло около ста лет. В 1896 г. Ханкин, изучая сильное антибактериальное действие вод индийских рек Ганга и Джумны, впервые описал агент, который легко проходит через запретные для бактерий мембранные фильтры и вызывает лизис микробов. В 1917 году французский бактериолог Феликс Д'Эрль из Института Пастера предложил для найденных агентов название «бактериофаги» – пожиратели бактерий. А в 1921 году Брайон и Мэйсон впервые описали успешный способ лечения кожных заболеваний с помощью стафилококкового бактериофага.

Некоторое время фаги пытались использовать для лечения различных заболеваний, но с открытием в 40-е годы эффективных антибиотиков, внимание исследователей и врачей полностью переключилось на химические препараты. Бактериофаги оставались невостребованными ме-

дициной вплоть до последнего времени, когда последствия применения антибиотиков полностью не изменили свойства различной микрофлоры.

Ведущие инфекционисты Запада, как, например, Элизабет Картер и Карл Мерил, прогнозируют, что в скором времени фаготерапия станет настоящим прорывом в борьбе с инфекциями. Побудительным мотивом к этому явилось все возрастающее число устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, особенно стафилококков и синегнойной палочки. Налаживание производства фагов идет на Западе ускоренными темпами. Поддерживает усилия ученых и правительство США. Западные аналитики полагают, что через десять лет производство бактериофагов станет одной из лидирующих отраслей в фармацевтической промышленности.

В силу небольшой автономной генетической составляющей, фаги, являются идеальным объектом для генетических манипуляций. Современные средства генной инженерии позволяют создавать фаги с новыми свойствами, чувствительные к таким мощным паразитам, как сап, чума, сибирская язва. С помощью фагов можно конструировать направленные изменения в геноме хозяйской ДНК.

Не последнее место в исследовании бактериофагов принадлежит и России, где уже выпускаются мази и кремы на основе бактериофагов для стоматологии и косметического ухода за кожей. Бактериофаги добавляют в кисломолочные продукты.

Активно изучаются новые пути терапии, одним из которых является лечение инфекций не живыми фагами, а ферментами, лизирующими бактерии. Действие ферментов, как и фагов, строго специфично. Предложено использовать их в виде назального спрея. Кроме того, разрабатываются средства личной гигиены (зубная паста), а также продукты питания (йогурт), содержащие бактериофаги. Такое применение бактериофагов направлено на снижение колонизации макроорганизма патогенными микроорганизмами и отвечает концепции профилактической медицины.

В связи с наблюдаемым снижением терапевтического действия антибиотиков, препараты бактериофагов используются в клинической практике как альтернатива антибиотикам и другим химиотерапевтическим препаратам. Они не уступают последним по эффективности и не вызывают, при этом, побочных токсических и аллергических реакций.

Применение препаратов бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний стимулирует факторы специфического и неспецифического иммунитета и, поэтому особенно эффективно для лечения хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний (врожденных и приобретенных).

Отсутствие побочных патологических реакций позволяет успешно использовать препараты бактериофагов у новорожденных и детей первого года жизни.. Фаги не имеют противопоказаний к применению.

Препараты бактериофагов назначают внутрь, а также используют для орошения ран, для введения в дренированные полости - брюшную, плевральную, полост-

ти пазух носа, среднего уха, абсцессов, ран, матки, мочевого пузыря, а также используют в виде аэрозолей. При пероральном и аэрозольном применении, а также при нанесении на поверхность слизистых оболочек бактериофаги проникают в кровь и лимфу и выводятся через почки, санирруя мочевыводящие пути.

Препараты бактериофагов могут использоваться в сочетании с любыми другими лечебными препаратами.

Действие фага проявляется уже через 2-4 часа после его введения (что особенно важно в условиях реанимации).

Отмечена закономерность: в отличие от антибиотиков, чувствительность клинических штаммов микроорганизмов к бактериофагам стабильна и имеет тенденцию к росту. Например, стафилококковый бактериофаг на сегодняшний день лизирует свыше 90% стафилококков, выделенных при гнойно-воспалительных заболеваниях.

Цель исследования

Оценка эффективности лечения препаратами бактериофагов пациентов с бактериальными инфекциями.

Таблица 1

Сравнительная таблица эффективности применения бактериофагов и антибиотиков

Показатель	Бактериофаги	Антибиотики
Область применения	При инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, органов мочеполовой системы, систем органов кровообращения, дыхания, опорно-двигательного аппарата, гнойно-септических заболеваниях, дисбактериозах различной локализации, а также при других заболеваниях, вызванных условно-патогенными возбудителями рода <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichiae</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> .	При инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, органов мочеполовой системы, систем органов кровообращения, дыхания, опорно-двигательного аппарата, гнойно-септических заболеваниях. Широкий спектр антибактериального применения.
Токсические реакции	Отсутствуют	Возможны
Аллергические реакции	Отсутствуют	Возможны
Тератогенный эффект	Отсутствует	Возможен
Состояние иммунитета	Стимулируют	Угнетают
Противопоказания к применению	Отсутствуют	Возможны
Сочетание с другими препаратами	Возможно (в том числе с антибиотиками)	Возможны ограничения
Специфичность	Видоспецифичны (за исключением комбинированных препаратов)	Широкий спектр антимикробного действия
Чувствительность микроорганизмов	Стабильна, возможно, повышение в процессе применения	Развитие резистентности
Воздействие на нормальную микрофлору	Отсутствует	Губительно
Побочное действие при использовании в профилактических целях	Отсутствует	Возможны токсические, аллергические реакции, угнетение иммунитета, развитие дисбиоза

Контингенты и методы исследования.

В основе исследования лежит изучение отечественного и зарубежного опыта применения фаготерапии для лечения инфекционных заболеваний. Собственный опыт применения бактериофагов - амбулаторное лечение 6 больных с диагнозами: 2 пациента - хронический тонзиллит, обострение; 2-фурункулёз; 1-пиодермия; 1- энтеропатогенная инфекция, вызванная E. coli. Все заболевания развивались на фоне дисбактериоза кишечника III – IV степени, кандидоза полости рта, иммунодефицитного состояния, предшествующей массивной антибиотикотерапии.

Применялся комбинированный пиобактериофаг российского производства внутрь (суточная доза 100 мл в день за 30 минут до еды) и наружно в виде аппликаций. Курс лечения - 7-10 дней.

Результаты и их обсуждение

Удовлетворительные клинические результаты были получены уже на 3-4 день фаготерапии. У всех больных отмечалась нормализация функции кишечника, санация визуальных очагов инфекционного

процесса, уменьшение проявлений кандидозной инфекции. Общая бактериологическая эффективность по результатам исследований флоры была 100 % , клиническая - 83%.

Выводы.

Таким образом, бактериофаготерапия является эффективным самостоятельным видом лечения или может использоваться в комбинации с антибактериальной химиотерапией.

И антибиотики, и фаги воздействуют непосредственно на бактерии, но при этом, бактериофаги имеют ряд преимуществ:

- не подавляют нормальную микрофлору, не нарушают естественный баланс внутренней среды организма;
- не имеют токсического, аллергического и тератогенного эффекта;
- могут использоваться с любыми другими препаратами, в том числе с антибиотиками;
- не вызывают развития резистентности микроорганизмов;
- стимулируют клеточное и гуморальное

Таблица 2

Частные случаи применения некоторых видов бактериофагов

Бактериофаг	Область применения
Бактериофаг стафилококковый	Лечение и профилактика гнойных инфекций кожи, слизистых, вызванных стафилококками, а также при дисбактериозах. Применяется для лечения карбункулов, фурункулов, хронических остеомиелитов, флегмон, маститов, циститов, холециститов, острых тонзиллитов, энтероколитов и др.
Бактериофаг колипротейный	Лечение и профилактика энтероколитов, кольпитов колипротейной этиологии и дисбактериозов.
Бактериофаг псевдомонас азругиноза (синегнойный)	Лечение заболеваний различных органов и гнойных инфекций кожи, вызванных данным видом бактерий. Применяется для лечения абсцессов, хирургических инфекций, гнойно осложненных ран, хронических остеомиелитов, маститов, циститов и др.
Бактериофаг протейный	Лечение и профилактика гнойных инфекций, вызванных протейными бактериями, а также при дисбактериозах. Применяется для лечения абсцессов, гнойноосложненных ран, циститов, хронических остеомиелитов и р.
Пиобактериофаг (комбинированный)	Лечение и профилактика различных форм гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, вызванных стафилококками, стрептококками, эшерихиями коли, клебсиеллами, псевдомонадами, протеем. Применяется для лечения хирургических инфекций, ожогов, гнойных поражений кожи, циститов и пиелонефритов, гастроэнтероколитов, холециститов, дисбактериоза кишечника, а также пиодермий, энтеритов и дисбактериоза кишечника новорожденных и детей грудного возраста.
Бактериофаг клебсиеллезный	Лечение озоны, риносклеромы, и гнойно-воспалительных энтеральных заболеваний, вызванных клебсиеллами. Применяется для лечения отитов, воспалений пазух носа и для других гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа.
Интести-бактериофаг	Лечение острых и хронических заболеваний: дизентерии, сальмонеллеза, диспепсии, колита, энтероколита.
Бактериофаг дизентерийный	Лечение больных дизентерией и профилактика этого заболевания. Санация реконвалесцентов. Препарат активен в отношении шигелл Зонне и Флекснера

- звено иммунитета;
- вызывают быстрый литический эффект в отношении видоспецифичных бактерий;
 - используются в профилактических целях;
 - не имеют противопоказаний.

Применение бактериофагов направлено на снижение колонизации макроорганизма патогенными микроорганизмами, отвечает современной концепции профилактического направления в медицине и может быть использовано в лечебных методиках в условиях клиники.

Литература.

1. Thacker P.D. Set a Microbe to Kill a Microbe. JAMA 2003; 290 (24): 3183-5.
2. Руководство по инфекционным болезням, под ред. В.И. Покровского и К.М. Лобана, М., 1986.
3. Завальский Л. Искусственные и природные пожиратели бактерий. Известия науки, 2004 г.
4. Завальский Л. Новое средство борьбы с инфекциями. Известия науки, 2005.
5. Неверова О. Охотники на бактерий размножаются. Известия науки, 2004.
6. Сепсисология с основами инфекционной патологии, под ред. В.Г. Бочоришвили, Тбилиси, 1988.
7. Стейниер Р., Эдельберг Э. и Ингрэм Дж. Мир микробов, пер. с англ., т. 2, с. 165, М., 1979;
8. Стент Г. Молекулярная биология вирусов бактерий, пер. с англ., М., 1965;
9. Хейс У. Генетика бактерий и бактериофагов, пер. с англ., М., 1965.
10. Шлегель Г. Общая микробиология, пер. с нем., с. 142, М., 1987.
11. Крылов В.Н. Фаготерапия. Химия и жизнь, с.11-15, М., 2002.
12. Методические рекомендаций №95/53 Бактериофаготерапия урологических инфекций. МЗ и мед. промышленности России, НИИ урологии (Москва), 1996 г.
13. Чубатова С.Л. Фаготерапия в эстетической медицине: возможности и перспективы. Материалы V международного конгресса эстетической медицины, М., 15-17.09. 2005.
14. Thacker P.D. Set a Microbe to Kill a Microbe. JAMA 2003; 290 (24): 3183-5.

Резюме

ВИКОРИСТАННЯ БАКТЕРІОФАГІВ, ЯК КОНЦЕПЦІЯ ЛІКУВАЛЬНОГО І ПРОФІЛАКТИЧНОГО НАПРЯМУ В МЕДИЦИНІ

Карабелеш Є.Є., Ткаченко С.А., Панкратов С.М., Демедюк О.І.

Використання препаратів бактериофагів для лікування інфекційних захворювань є ефективним самостійним видом лікування або може використовуватися в комбінації з антибактеріальною хіміотерапією.

Фаготерапія стимулює фактори специфічного і неспецифічного імунітету, не має протипоказань і побічних ефектів, відповідає сучасній концепції профілактичного напрямлення в медицині та може бути використане в лікувальних методиках в умовах клініки.

Summary

THE USE OF BACTERIOPHAGES, AS A CONCEPTION OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE DIRECTION IN MEDICINE

Karabelesh E.E., Tkachenko S.A., Pankratov S.M., Demediuk O.I.

The use of bacteriophages preparations for the treatment of infectious diseases is an effective separate form of treatment or can be used in combination with antibacterial chemotherapy.

Phagotherapy stimulates the factors of specific and nonspecific immunity, has no contraindications and side effects, satisfies the modern conception of preventive direction in medicine and can be used in therapeutic techniques in clinical environment.

Впервые поступила в редакцию 19.12.2007 г. Рекомендована к печати на заседании ученого совета НИИ медицины транспорта (протокол № 1 от 18.01.2008 г.).