

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России  
НИИ Профилактической медицины ПИМУ  
Кафедра эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ ДЛЯ БОРЬБЫ С ИНФЕКЦИЯМИ

*Чанышева Римма Фанильевна*

к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины

*Ковалишена Ольга Васильевна,*

д.м.н., зав.кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины

29 МАЯ 2019 г.

Н.Новгород

# **СТРАТЕГИЯ предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.**

(утверждена распоряжением Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. )

**Цель:** предупреждение и ограничение распространения антимикробной резистентности на территории Российской Федерации

## **Задачи:**

**№5.** Разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений

## **Направления реализации:**

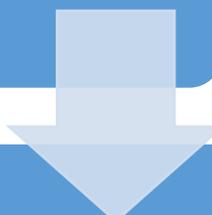
- разработка и внедрение биологических лекарственных препаратов, в том числе препаратов на основе бактериофагов, ...;
- разработка регламентов применения бактериофагов в различных областях здравоохранения, усовершенствование методов профилактики и лечения инфекционных заболеваний с помощью бактериофагов путем поэтапного введения препаратов бактериофагов в отраслевые стандарты в качестве противомикробных средств.

# НОВОЕ В ФАГОТЕРАПИИ

Новые направления использования бактериофагов (БФ)	Исследования
<b>БФ в качестве пищевых добавок</b>	Алешкин В.А., Галимзянов Х.М., Афанасьев С.С., Голикова Т.О., Зязин С.Н., Мамонтова Н.С. и др., 2008
<b>БФ как средства борьбы с биопленками</b>	J.Curtin (2006); T.K. Lu, J.J. Collins (2007); R. Donlan (2009); Дрюккер В.В., Горшкова А.С. (2012); M.Dalmaso, C. Holl, P. Ross (2014); ...
<b>Создание препаратов на основе фаговых эндолизинов</b>	J.M. Loeffler, D. Nelson, V.A. Fischetti (2001); Мирошников К.А., Чертков О.В., Назаров П.А., Месянжинов В.В. (2006); H. Oliveira, L.D. Melo, S.B. Santos (2013) Y. Briers, M. Walmagh, V. Van Puyenbroeck (2014); ...
<b>Концепция персонализированной фаготерапии</b>	Алешкин А.В., Селькова Е.П., Ершова О.Н., Савин И.А. , Шкода А.С., Бочкарева С.С. и др., 2018
<b>Усовершенствование способов применения препаратов БФ:</b>	
<u>полимерные раневые покрытия с БФ</u>	Н.А. Ковязина, П.С. Лукин, Е.В. Функнер и др., 2013
<u>ингаляционная фаготерапия</u>	

# ингаляционная фаготерапия

Особое значение  
антибиотикорезистентности в  
оториноларингологии и пульмонологии



Широкое применение метода  
ингаляционной терапии (как в стационарах,  
так и в домашних условиях)



Небулайзерная фаготерапия – это  
оригинальный путь введения БФ,  
обеспечивающий лизис патогенной флоры в  
очаге воспаления (топическое применение  
препарата)

# Эффективность ингаляционной фаготерапии, опыт СССР

Авторы и цель исследования	Выводы
<p><i>1. Иоселиани Г.Д. с соавт., 1980.</i> Эффективность местного применения БФ (в т.ч. ингаляционно) для профилактики пострезекционных острых эмпием плевры при хронических нагноительных заболеваниях легких.</p>	<p>Местная фаготерапия значительно снижала возможность возникновения острой послеоперационной эмпиемы легких (с 18,7 до 6,7%) и хорошо переносилась пациентами.</p>
<p><i>2. Меладзе Г.Д. с соавт., 1982.</i> Эффективность БФ для лечения, предоперационной подготовки и профилактики послеоперационных осложнений при нагноительных заболеваниях легких и плевры, разработка методики его применения, определение показаний и противопоказаний.</p>	<p>Установлены высокие лечебные свойства стафилококковых БФ в комплексе с антибиотиками, выразившиеся в т. ч. и в положительных статистически достоверных иммунологических сдвигах, а также отсутствие аллергических и пирогенных реакций.</p>
<p><i>3. Гарсеванишвили Т.И., 1974.</i> Оценка ингаляционного использования БФ у детей 1-го года жизни для лечения пневмонии</p>	<p>Существенное сокращение срока болезни, сопровождавшееся как более редким выделением патогенных м/о из носоглотки, так и снижением их вирулентности</p>

# Эффективность ингаляционной фаготерапии, опыт западной медицины

Авторы и цель исследования	Выводы
<p>4. <i>P. Delacoste, 1959.</i> Лечение пациентов, страдавших упорным кашлем, с помощью ингаляционной фаготерапией.</p>	<p>В 15 случаях из 19 удалось добиться полного выздоровления (купирование кашля и избавление больных от мокроты гнойного характера).</p>
<p>5. <i>J. Hoeflmaur. и соавт., 1962.</i> Ингаляционная терапия пациентов с бронхитами.</p>	<p>Излечения бронхита в 90% клинических случаев, отсутствие побочных эффектов.</p>
<p>6. <i>S. Slopek и соавт., 1987.</i> Эффективность фаготерапии при гнойных бактериальных инфекциях органов дыхания (БФ вводились пациентам перорально и местно, в т. ч. посредством ингаляций.)</p>	<p>Процент успешного лечения – &gt;80% случаев, для большинства из которых предшествующее лечение АБ было неэффективным.</p>

***S.T. Abedon:*** «Невозможно игнорировать существовавший ранее обширный клинический опыт использования БФ в пульмонологической практике, даже несмотря на относительное отсутствие формального одобрения использования БФ в клинической практике западной медицины»

# Эффективность ингаляционной фаготерапии, современный период

Авторы и цель исследования	Выводы
<p><b>А.Г. Балянова, 2003.</b> Эффективность небулайзеротерапии фагами в комплексном лечении острых и хронических обструктивных бронхолегочных заболеваний, включая муковисцидоз, у детей.</p>	<p>Курс АБ-терапии сократился с 13–17 до 8–11 дней. Элиминация возбудителя и уменьшение воспаления в трахеобронхиальном дереве подтверждались контрольным бак.посевом и цитологическим исследованием мокроты (клинико-бактериологическая эффективность составила 88,8%).</p>
<p><b>А.А. Айзенштадт и соавт., 2015, 2018.</b> Эффективность ингаляционной фаготерапии: острых риносинуситов с подтвержденной АБ-резистентностью выделенной флоры; при заболеваниях ротоносоглотки у детей.</p>	<p>Клиническое улучшение на 7-е сутки лечения. Положительная динамика и разрешение процесса, с элиминацией возбудителя, составила 84-97% случаев.</p>
<p><b>Sanssereau M. и соавт., 2011.</b> Эффективность лечения муковисцидоза.</p>	<p>В эксперименте на животных, моделируемом лечение муковисцидоза, введение бактериофага при тяжелой пневмонии, вызванной <i>P. aeruginosa</i>, сопровождалось резким повышением выживаемости в подопытной группе.</p>
<p><b>С.Д. Коопер и соавт., 2014.</b> Определение стабильности фагового коктейля при ингаляционном введении.</p>	<p>Сохранение активности частиц БФ после распыления через компрессорный небулайзер указывает на потенциальное их проникновение глубоко в легкие.</p>

# ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ НЕБУЛАЙЗЕРОВ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ФАГОТЕРАПИИ

Проведена лабораторная оценка ингаляционного способа применения препаратов лечебно-профилактических бактериофагов на базе НИИ Профилактической медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

## Цель исследования:

- определить выживаемость в аэрозоле фаговых частиц при распылении через небулайзеры
- сравнить функциональные возможности разных типов небулайзеров по выживаемости фаговых частиц

## Объекты исследования: медицинские небулайзеры трех типов

- компрессорный Comp Air (NE-C28-E), Omron;
- компрессорный PARI Sinus, PARI GmbH
- ультразвуковой Compact ultrasonic, B.Well;
- электронно-сетчатый (меш-небулайзер) MicroAIRU 22, Omron

## Объекты исследования: препарат бактериофага

- «Бактериофаг стафилококковый жидкий» сер.№ 175, производства ФГУП «НПО «Микроген», г. Н.Новгород. Титр препарата бактериофага составлял  $1 \cdot 10^5$  КОЕ/мл.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ НЕБУЛАЙЗЕРОВ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ФАГОТЕРАПИИ

## Организация исследования

- Для изучения выживаемости в аэрозоле фаговых частиц с применением различных видов небулайзеров были проведены аэриобиологические исследования.
- С этой целью жидкий препарат БФ стафилококкового в количестве 4,0 мл распыляли небулайзерами над чашками Петри, засеянными индикаторной культурой *S. aureus* (сплошным газоном).
- Распыление препарата проводили в ламинарном шкафу при температуре 20-22 °С и влажности воздуха 60%.
- Через 1, 3, 5, 10 мин распыления препарата чашки с осевшими фаговыми частицами ставили в термостат (при температуре 37°С на 20-24 ч).
- Определение «конечной» активности фага (после пропускания через аппарат в течение заданного времени) определяли качественно по степени лизиса газона индикаторной культуры.
- Данная методика была использована в экспериментах со всеми тремя видами небулайзеров.
- Общее количество исследований – 144.

# Результаты оценки выживших фаговых частиц в аэрозоле после распыления небулайзерами

Вид небулайзера	Время распыления БФ (мин)	Выраженность лизиса индикаторной культуры	Объем исследований (n=144)	
<b>Компрессорный:</b> Comp Air (NE-C28-E), Omron; PARI Sinus, PARI GmbH	1	+++	3 постановки в 3-х повторях = 9 иссл.	72
	3	++++	9	
	5	++++	9	
	10	++++	9	
<b>Ультразвуковой</b>	1	++	9	36
	3	+	9	
	5	-	9	
	10	-	9	
<b>Мембранный (мэш-небулайзер)</b>	1	++	9	36
	3	+	9	
	5	-	9	
	10	-	9	

« - » - единичные мелкие бляшки (d до 1 мм);

« + » - мелкие бляшки (до 50 шт.);

« ++ » - мелкие бляшки (до 50 шт.), единичные крупные (d до 0,3-0,5 мм) с большим количеством колоний вторичного роста;

« +++ » - множественные зоны лизиса, местами сливной характер, с единичными колониями вторичного роста;

« ++++ » - сливной лизис индикаторной культуры.

# Дальнейшее исследование возможностей ингаляционной фаготерапии

- Лабораторная оценка аэродинамического распределения фаговых частиц после распыления с использованием каскадного импактора Андерсена
- Подтверждение клинической эффективности небулайзерной фаготерапии с позиций доказательной медицины (организация многоцентровых РКИ)
- Экспериментальная оценка возможностей ингаляционной фаготерапии с использованием аппаратуры для ИВЛ
- Разработка алгоритмов лечения фагами при ингаляционном способе введения



**БЛАГОДАРЮ ЗА  
ВНИМАНИЕ!**