

Н.В. ТОПЧИЙ, к.м.н., доцент<sup>1,3,4</sup>, А.С. ТОПОРКОВ, к.м.н.<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, <sup>2</sup> Российский университет дружбы народов,

<sup>3</sup> ООО «Медицинские центры», <sup>4</sup> ООО «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей)» РФ

# БАКТЕРИОФАГИ

## В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Вопросы лечения острых кишечных инфекций сохраняют свою актуальность в связи с их повсеместным распространением, утяжелением клинического течения отдельных форм, развитием резистентности возбудителей к традиционно применяемым этиотропным средствам, росту нежелательных побочных эффектов антибактериальной терапии. Чрезмерное увлечение антибактериальной терапией даже при легком течении инфекции, а также нерациональное применение химиопрепаратов может способствовать развитию дисбактериоза, проявляющегося антибиотико-ассоциированной диареей. В сложившейся ситуации альтернативу антибиотикам при лечении бактериальной диареи могут составить бактериофаги. Рациональная организация комплекса мероприятий по профилактике и лечению острых кишечных инфекций с применением бактериофагов и ступенчатой диетотерапии должна быть взята на вооружение и врачами-инфекционистами, и врачами общей практики.

### Ключевые слова:

*острые кишечные инфекции  
антибиотик-ассоциированная диарея  
бактериофаги  
осложнения антибиотикотерапии  
антибиотикорезистентность  
пробиотики  
диетотерапия*

Вопросы лечения острых кишечных инфекций (ОКИ) сохраняют свою актуальность в связи с их повсеместным распространением, утяжелением клинического течения отдельных нозологических форм, развитием резистентности возбудителей к традиционно применяемым этиотропным средствам, росту нежелательных побочных эффектов антибактериальной терапии. Эпидемиологическая ситуация в мире по заболеваемости ОКИ остается на стабильно неблагоприятном уровне с превалированием заболеваемости у детей в 2,5–3 раза по сравнению со взрослыми [29]. По данным Роспотребнадзора, во все сезоны года дети становятся наиболее часто поражаемым контингентом. Так, среди ОКИ с установленной этиологией 82,2% случаев приходится на пациентов младше 17 лет, а среди ОКИ неустановленной этиологии на долю пациентов детского возраста – более 65,3%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируют до 2 млрд заболеваний диареей, и около 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений [9]. Случаи регистрации сальмонеллезной инфекции в Российской Федерации за 2014 г. превышают по численности показатели 2013 г. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения другими ОКИ, вызванными установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиоло-

гии также в 2014 г. превышают показатели 2013 г. В указанный период зафиксирован и рост заболеваемости бактериальной дизентерией на 9,4% [29, 32]. В этиологической структуре ОКИ в настоящее время отмечается преобладание различных вирусных агентов, лидирующие позиции среди которых занимают рота- и норовирус. Среди бактериальных инфекций лидирующие позиции принадлежат сальмонеллезу и кампилобактериозу [18, 29]. К сожалению, в рутинной клинической практике этиологию большей части ОКИ установить не удастся. В таких случаях диагноз выставляется посиндромно: гастрит, гастроэнтерит, энтерит, энтероколит, колит, гемоколит или тотальное поражение всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – гастроэнтероколит [13, 28].

Первые публикации с описаниями вспышек нозокомиального сальмонеллеза, преимущественно возникавших в стационарах у детей в возрасте до 1 года и новорожденных, относятся к 1950–1960-м гг. Но особую актуальность проблема нозокомиального сальмонеллеза приобрела в 1970-е гг., когда на долю внутрибольничных вспышек, этиологически обусловленных главным образом *S. typhimurium*, приходилось от 25 до 40% общей заболеваемости населения сальмонеллезами [1, 3]. Однако в 1990-е гг. отмечены существенные изменения в структуре пациентов лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), страдающих данной внутрибольничной инфекцией. Рассматриваемый ранее как нозокомиальная инфекция, присущая для детей раннего возраста, в настоящее время сальмонеллез все чаще стал встречаться у взрослых пациентов, удельный вес которых в последние годы в общей структуре регистрируемых случаев доходит до 60–70%. При этом сальмонеллез, протекая на фоне серьезной соматической патологии, характеризуется тяжелым течением и значительной летальностью таких пациентов [1, 3, 26]. Указанная ситуация не является исключительной для РФ. Аналогичные данные сообщают в публикациях исследователи из

Франции, США, Италии, Испании, Китая, Великобритании, Латвии, Израйла и других стран [3, 43, 45]. С учетом современных тенденций изучение клинко-эпидемиологических особенностей этой инфекции и разработка комплекса мероприятий по ее профилактике в стационарах для взрослых является важной научно-практической задачей [1, 3, 25]. Основные принципы терапии ОКИ предполагают элиминацию возбудителя, а также коррекцию возникших водно-электролитных расстройств. Наиболее дискуссионным остается вопрос о целесообразности применения антибиотиков в лечении бактериальных ОКИ. С одной стороны, назначение антибактериальных препаратов предполагает уменьшение выраженности клинической симптоматики на фоне элиминации возбудителя инфекции, сокращение продолжительности заболевания, снижение частоты осложнений, предупреждение дальнейшего распространения инфекции [9, 12]. В то же время доказано, что применение антибиотиков не всегда является эффективным и безопасным при бактериальной диарее. Так, при энтерогеморрагическом эшерихиозе применение антибиотиков способствует массивному высвобождению шиготоксинов и таким образом увеличивает риск развития гемолитико-уремического синдрома [9, 42]. Назначение антибиотика при бактериальных диареях в значительном проценте случаев может способствовать продолжительной персистенции бактериального агента в ЖКТ вследствие подавляющего влияния на нормальную кишечную микрофлору и прямого иммуносупрессивного действия [9, 15, 35]. По данным зарубежных и отечественных исследователей, затяжное реконвалесцентное бактериовыделение сальмонелл формируется у значительного числа пациентов, получавших антибиотики в острую фазу инфекции по сравнению с группой больных, получавших только патогенетическое лечение [9, 26, 28]. Согласно исследованиям ВОЗ, каждые 10–20 лет появляются новые поколения антибиотикоустойчивых микроорганизмов вследствие известных причин:

- бесконтрольное самостоятельное применение антибиотиков пациентами в популяции;
- тотальное применение антибиотиков в сельском хозяйстве для предупреждения развития заболеваний, способных передаваться человеку через продукты питания;
- неадекватные по продолжительности курсы применения антибиотиков при лечении тех или иных заболеваний [39].

Чрезмерное увлечение антибактериальной терапией даже при легком течении респираторной инфекции, а также ее нерациональное применение может способствовать развитию дисбактериоза, проявляющегося антибиотико-ассоциированной диареей. Антибиотико-ассоциированную диарею особенно часто вызывают такие препараты, как клиндамицин, линкомицин, ампициллин, пенициллин, цефалоспорины, тетрациклин, эритромицин. По данным разных авторов, диареей страдают от 2 до 26% больных, получавших антибиотики без преимущественной роли способа их назначения. Так, при

приеме внутрь, помимо влияния на микроорганизмы, происходит местное воздействие антибиотика непосредственно на слизистую оболочку кишки. При парентеральном введении антибиотиков воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок. Симптомы антибиотико-ассоциированной диареи у большинства больных обычно появляются во время лечения, а у 30% – через несколько месяцев после его прекращения.

### **Симптомы антибиотико-ассоциированной диареи у большинства больных обычно появляются во время лечения, а у 30% – через несколько месяцев после его прекращения**

Непосредственным этиологическим фактором антибиотико-ассоциированной диареи большинство исследователей считают *Clostridium difficile*. При назначении антибиотиков не всегда учитывается их влияние на микробную флору, заселяющую кишечник, приводящее к подавлению роста не только патогенных микроорганизмов, но и нормальной микрофлоры. В результате размножаются сапрофитные микробы, приобретающие патогенные свойства: стафилококки, протей, дрожжевые грибы, энтерококки, синегнойная палочка, клебсиелла [31]. Кроме того, доказано, что ранние курсы пероральных антибиотиков повышают риск избыточной массы тела. «Врачебный контроль над назначением антибиотиков в раннем детстве может стать одним из направлений борьбы с ожирением», – заявила доктор Элизабет Доусон-Хан (Elizabeth Dawson-Hahn) на ежегодном съезде Академического педиатрического общества в Сан-Диего в апреле 2015 г. Группа педиатров из Сиэтла изучила медицинские карты 4 938 детей, из которых 3 533 (72%) за первые 47 мес. жизни хотя бы раз получали пероральные антибиотики, в т. ч. 53% – в первый год жизни. В процессе статистической обработки данных учитывались перинатальные факторы и условия жизни. Установлено, что каждый курс антибиотиков на 3% увеличивал риск появления избыточной массы тела на 5-м году жизни. Риск ожирения к этому возрасту возрастал до 20%, если пероральная антибиотикотерапия проводилась в течение первых 12 мес. В аналогичном финском ретроспективном исследовании, включавшем 12 062 ребенка, на фоне приема антибиотиков до 2 лет описан риск увеличения не только индекса массы тела, но и роста (Pediatrics, 2015; 135 (4): 617–626). Наиболее часто ожирение наблюдалось при использовании макролидов в первые 6 мес. жизни. Предполагают, что избыточная прибавка массы тела при использовании антибиотиков в раннем возрасте связана с нарушением в микробном пейзаже кишечника, хотя точные механизмы до сих пор неизвестны. Этот эффект уже несколько десятилетий успешно используется в животноводстве, однако до недавнего времени у человека не исследовался.

Комплексное изучение более 2 500 культур *Salmonella typhimurium*, изолированных от больных и из внешней

среды при обследовании крупного очага нозокомиально-го сальмонеллеза, позволило выявить сходство морфологических, серологических, биохимических и молекулярно-генетических свойств подавляющего числа выделенных госпитальных штаммов возбудителя (97–98%), наличие целого ряда факторов вирулентности – антилизотической активности, адгезивности, инвазивности, впервые установленного свойства – IgA-протеазной активности (1998), а также выраженную устойчивость к воздействию факторов внешней среды (высушиванию, УФ-облучению, традиционно рекомендуемых концентраций дезинфицирующих средств). Изучаемые штаммы *S. typhimurium* характеризовались выраженной антибиотикорезистентностью, имевшей идентичный характер. При этом подавляющая часть выделенных штаммов *S. typhimurium* (более 97%) была полностью резистентна к действию 18 из 27 исследуемых антибиотиков, среди которых – антибиотики пенициллинового ряда, значительная часть аминогликозидов, тетрациклины, цефалоспорины I–III поколений, макролиды, гликопептиды, антибиотики разных групп (левомецетин, рифампицин), сульфаниламидные препараты (триметоприм). На протяжении всей хронической эпидемии (33 мес.) выделяемые штаммы были чувствительны к препаратам фторхинолонового ряда, карбапенемам, полимиксину-M и умеренно чувствительны к ряду препаратов группы аминогликозидов II и III поколений (гентамицину, нетилмицину, амикацину), цефалоспорины IV поколения – цефепиму [1, 3]. Антибиотикорезистентность наносит огромный экономический ущерб, который в странах Евросоюза составляет как минимум 1,5 млрд евро в год [9]. В сложившейся ситуации альтернативу антибиотикам при лечении бактериальной диареи могут составить бактериофаги [2, 3, 9].

Бактериофаги – это древние обитатели планеты, и каждый грамм почвы, каждый кубический сантиметр воды и воздуха, продукты питания, растения, животные содержат миллионы фаговых частиц (от 10 до 100 млн). Фаговые частицы в огромном количестве содержатся на коже, слизистых оболочках и в открытых полостях организма. Доказано, что бактериофаги играют важную роль в эволюции бактерий и реализации их патогенных свойств, способствуя формированию генетического разнообразия бактерий [9]. В 20-е гг. прошлого века бактериофаги начали активно применяться при лечении различных заболеваний [10, 39, 52]. Так, в 1920–1940 гг. в Канаде и США бактериофаги широко применялись для лечения дизентерии, брюшного тифа, сальмонеллеза. В большинстве исследований была показана их хорошая клиническая эффективность, в т. ч. и снижение смертности на 30% по сравнению с группой сравнения. В 1930–1932 гг. Моррисон впервые применил массовую терапию фагами во время эпидемии холеры в Индии, затем долгие годы предполагалось, что с помощью бактериофагов можно контролировать эпидемический процесс при холере, однако эта точка зрения оказалась ошибочной [8, 9]. При лечении дизентерии у взрослых полный эффект наблюдался при раннем начале лечения – до развития интоксикации и соответствия фага возбудителя дизентерии.

У детей недостаточная эффективность фаготерапии объяснялась ранним развитием интоксикации, присоединением гнойных процессов верхних (отиты) и нижних дыхательных путей (пневмонии), которые часто завершают дизентерию и вызываются стафило-, стрепто- и пневмококками, а применявшийся дизентерийный фаг не оказывал действия на эти инфекционные агенты [2, 3, 17, 27]. В работах 1960-х гг. на большой группе детей (30 769 пациентов) была показана эффективность профилактики дизентерии у детей, получавших лечебные фаги, была снижена в 2,3 раза [34, 39].

В настоящее время также получены результаты, свидетельствующие о высокой эффективности адаптированного сальмонеллезного бактериофага, применение которого позволило справиться без антибиотиков с внутригоспитальной эпидемией сальмонеллеза, продолжавшейся в течение 3 лет и не поддававшейся антибактериальной терапии [39, 44]. Появление антибиотиков в 40-е гг. прошлого века привело к развитию преимущественного направления антибиотикотерапии и при различных ОКИ [6, 36, 39, 46, 47]. Рост резистентности к антибиотикам, особенно стафилококков и синегнойной палочки, явился побудительным мотивом к возврату интереса к бактериофагам [11, 25, 39, 50, 51].

Современная классификация бактериофагов включает 13 семейств, подразделенных более чем на 140 родов, которые содержат более 5 300 видов фагов и фактически представляют собой бактериальные вирусы [6, 23, 39]. Электронная микроскопия позволила детально изучить строение фагов и определить их более сложное устройство по сравнению с вирусами человека, животных и растений. Антибактериальный эффект вирулентного бактериофага обусловлен специфическим лизисом (гибелью) бактерий в очаге воспаления после адсорбции фага на поверхности гомологичной микробной клетки, проникновения внутрь ее с последующим использованием компонентов клетки, внутриклеточным размножением фага и разрушением бактериальной клетки. Результатом является выход зрелых фаговых частиц, готовых к заражению новых бактериальных клеток [16, 30, 48].

**Доказано, что применение антибиотиков не всегда эффективно и безопасно при бактериальной диарее. Так, антибиотикотерапия при энтерогеморрагическом эшерихиозе увеличивает риск развития гемолитико-уремического синдрома**

Специфичность бактериофагов послужила основанием для их наименования по видовым и родовым названиям чувствительных к ним бактерий: стрептококковые, стафилококковые, дизентерийные и пр. По признаку специфичности выделяют поливалентные бактериофаги, лизирующие культуры одного семейства или рода бактерий (интести-бактериофаг, комплексный поливалентный

пиобактериофаг и др.), моновалентные (монофаги), лизирующие культуры только одного вида бактерий (стафилококковый, клебсиеллезный, протейный и др.). Преимущества бактериофагов перед антибиотиками заключаются в следующих свойствах:

- бактериофаги способны уничтожать бактерии, устойчивые к антибиотикам в виду видоспецифичности бактериофагов;
- свободно проникают в ткани организма человека и животного, не нарушая баланса микрофлоры биотопов хозяина;
- не вызывают побочных эффектов;
- не обладают иммуносупрессивным действием;
- не развивают устойчивости бактерий;
- сочетаются со многими лекарственными препаратами, оказывают иммуностимулирующее действие.

Установлено, что, несмотря на способ применения (местное или системное), бактериофаги способны быстро проникать в кровь и лимфу и выводиться через почки с мочой [44, 47]. Попадая в очаг воспаления, бактериофаги оказывают положительное влияние на иммунный статус [5, 39]. Под воздействием бактериофага происходит в первую очередь активация фагоцитоза, повышается активность нейтрофилов и их метаболическая активность, что препятствует рецидивированию инфекции и хронизации воспалительного процесса. Отмечено снижение числа лейкоцитов и нейтрофилов, а уровень лимфоцитов повышается преимущественно за счет Т-лимфоцитов [41, 52]. Исследование факторов гуморального иммунитета показало отсутствие достоверных различий в содержании иммуноглобулинов на фоне применения фагов [14]. При лечении острой дизентерии Интести-бактериофагом отмечено повышение клеточного иммунитета в большей степени, чем при лечении антибиотиками [16, 39]. Соответствие препарата бактериофагов современной этиологической структуре возбудителей достигается за счет их постоянной адаптации к циркулирующим штаммам путем обновления фаговых рас и производственных бактериальных штаммов. Эта особенность выгодно отличает фаги от других антимикробных препаратов – антибиотиков, зубиотиков или вакцин, где производственные штаммы-продуценты или синтезированное вещество не подлежат каким-либо модификациям. Такая пластичность препаратов бактериофагов обеспечивает продолжение первичной фагоустойчивости возбудителей [23, 39]. К преимуществам бактериофагов относится узкая специфичность действия, не вызывающая в отличие от антибиотиков угнетения нормофлоры. Доказано стимулирующее действие стафилококкового бактериофага на бифидобактерии – важнейший компонент нормофлоры кишечника [33, 39].

Применение бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний стимулирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно эффективно при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммуносупрессивных состояний, бактерионосительства [6, 17, 39]. В России, странах СНГ, Польше, Франции, Испании бактериофаги широко применяются в

медицине. Накоплен положительный опыт эффективности бактериофагов при лечении кишечных инфекций: показана высокая клиническая эффективность фаготерапии острой и хронической дизентерии, сальмонеллезов, сопровождающихся санацией носителей [26, 36, 39]. Доказана высокая эпидемиологическая эффективность профилактического применения дизентерийного, брюшнотифозного и сальмонеллезного бактериофагов. В контролируемых эпидемиологических исследованиях, проводившихся в дошкольных учреждениях и на промышленных предприятиях, установлено снижение уровня заболеваемости в 3–5 раз [7, 19, 30, 39]. Применение бактериофагов дало положительные результаты при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными бактериями, дисбактериозов, гнойных поражений кожи, лор-органов, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы, системы органов кровообращения и дыхания, в т. ч. у новорожденных и детей первого года жизни [11, 21, 37, 39]. В настоящее время бактериофаги находят все большее применение в гинекологии, урологии, хирургии и других областях медицины (табл. 1) [38, 39].

***Попадая в очаг воспаления, бактериофаги оказывают положительное влияние на иммунный статус: происходит активация фагоцитоза, повышается активность нейтрофилов, что препятствует рецидивированию инфекции и хронизации воспалительного процесса***

Бактериофаги используют в настоящее время в качестве антимикробного средства при различных бактериальных инфекциях: органов пищеварения, верхних и нижних дыхательных путей, органов зрения, урогенетального тракта, генерализованных септических состояний, ожоговых ранах, хирургических инфекциях, а также для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [4, 9]. Первоначально бактериофаги выпускали только в жидком виде, их применяли местно, перорально, вводили в полости [1, 20, 34, 39]. Затем были разработаны еще и таблетированные формы: так, в настоящее время налажен выпуск сальмонеллезного и дизентерийного бактериофагов в таблетках. Кроме монофагов (стафилококкового, стрептококкового, эшерихиозного, протейного, псевдомонадного, клебсиеллезного) используют и комбинированные бактериофаги, содержащие фаголизаты от 2 до 8 бактерий. Сегодня продолжают клинические испытания бактериофага *Enterobacter* [53].

Основным разработчиком и производителем лекарственных форм бактериофагов является НПО «Микроген». В филиалах НПО «Иммунопрепарат» (Уфа), НПО «Биомед» (Пермь), НПО «ИмБио» (Нижний Новгород) освоено свыше 10 различных препаратов бактериофагов [39]. Выбор бактериофагов для коррекции осуществляется с учетом чувствительности условно-патогенных микроорганизмов к препаратам. Бактериофаги редко вызывают побочные реакции, не подавляют индигенную флору, их

можно сочетать с некоторыми видами пребиотиков, моно- и полипробиотиками, ферментными препаратами, но недопустимо совместное применение с энтеросорбентами. Доказано их безопасное применение у лиц любого возраста, в т. ч. детей и беременных женщин [11, 25, 37, 39, 51].

Результаты проведенных исследований показали, что оптимальным вариантом клинически и эпидемиологически эффективной терапии является использование адаптированного сальмонеллезного бактериофага для лечения легкого и среднетяжелого течения гастроинтестинальной формы нозокомиального сальмонеллеза и применение его в комбинации с препаратами фторхинолонового ряда для лечения тяжелого течения гастроинтестинальной формы и клинических вариантов генерализованной формы инфекции [3]. Бактериофаг назначали: при легких формах – по 2 табл. 3 раза в сутки

(4–5 дней); при среднетяжелых формах – по 2–3 табл. 3 раза в сутки (5–7 дней); при тяжелых формах – по 3–4 табл. 3 раза в сутки (12–14 дней) в комбинации с препаратами фторхинолонового ряда (5–7 дней). Применением бактериофага позволяет сократить сроки бактериовыделения в 1,5–2,5 раза, уровень бактерионосительства в 6–20 раз, в зависимости от используемых схем этиотропной терапии, что имеет важное клиническое и эпидемиологическое значение. В отношении восприимчивых контингентов (пациенты и медицинский персонал), поступающих в очаг нозокомиального сальмонеллеза, впервые в российской и зарубежной практике разработана и применена методика санации и профилактики с использованием сальмонеллезного бактериофага [3]. Рекомендуют профилактическое назначение адаптированного сальмонеллезного бактериофага всем поступающим в отделения пациентам с

**Таблица 1. Бактериофаги для лечения и профилактики инфекционных заболеваний**

Наименование препарата	Спектр антибактериальной активности	Область применения
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	<i>Shigella sonnae flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 serotypes	Лечение больных дизентерией и профилактика данного заболевания. Санация реконвалесцентов
Бактериофаг сальмонеллезный групп ABCDE	<i>Salmonella</i> Serogroups ABCDE	Лечение и профилактика сальмонеллезов
Бактериофаг стафилококковый	<i>S. aureus</i> и ряд других видов коагулазоотрицательных стафилококков	Лечение энтероколитов, холециститов, острых тонзиллитов, циститов и др. Лечение и профилактика дисбактериозов, гнойных инфекций кожи, слизистых, вызванных стафилококками
Бактериофаг протейный	<i>Proteus vulgaris, mirabilis</i>	Лечение и профилактика гнойных инфекций, вызванных протеем, а также дисбактериозов. Применяется для лечения абсцессов, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг коли	Энтеропатогенные <i>E.coli</i>	Лечение энтероколитов, токсикоинфекций, циститов, а также для профилактики эшерихиозов. Лечение и профилактика инфекций кожи и внутренних органов, гнойно-осложненные раны, ожоги, абсцессы, плевриты
Бактериофаг синегнойный	<i>P. aeruginosa</i>	Селективная деконтаминация кишечника, лечение абсцессов, хирургических инфекций, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Лечение заболеваний ЖКТ и урогенитальной сферы, селективной деконтаминации кишечника, хирургических инфекций, гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа, а также при сепсисе новорожденных и детей грудного возраста
Бактериофаг колипротейный	Энтеропатогенная <i>E.coli</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i>	Лечение и профилактика энтероколитов и лечение кольпитов колипротейной этиологии
Пиобактериофаг поливалентный очищенный	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, P. aeruginosa, K. pneumoniae, E.coli</i>	Лечение гастроэнтероколитов, холециститов, дисбактериоза кишечника, хирургических инфекций, ожогов, гнойных поражений кожи, циститов и пиелонефритов, а также энтеритов и дисбактериоза кишечника новорожденных и детей грудного возраста
Пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг)	<i>P. aeruginosa, P.mirabilis, P.vulgaris, K. pneumoniae, Staphylococcus, Streptococcus</i> , в т. ч. <i>Enterococcus</i> spp., энтеропатогенные <i>E.coli</i>	
Интести-бактериофаг	<i>Shigella flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 сероваров, <i>S. sonnei, Salmonella typhimurium, S. paratyphi A, S. paratyphi B, S. heidelberg, S. newport, S. choleraesuis, S. oranienburg, S. infantis, S. dublin, S. enteritidis, S. anatum, S. newlands, P. mirabilis, P. vulgaris, E. coli, Enterococcus, Staphylococcus, P. aeruginosa</i>	Лечение и профилактика острых и хронических заболеваний: дизентерии, сальмонеллеза, диспепсии, колита, энтероколита
Пиобактериофаг комплексный	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus</i> spp, <i>P. mirabilis, P.vulgaris, E.coli, P.aeruginosa, K. pneumoniae, K. oxytoca</i>	Лечение и профилактика кишечных и гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных стафилококками, энтерококками, стрептококками, синегнойной палочкой, клебсиеллами, патогенной кишечной палочкой различных серогрупп, протеем при внутреннем, ректальном и наружном применении

высоким риском заражения и находившимся в контакте с больными нозокомиальным сальмонеллезом из расчета по 2 табл. 2–3 раза в сутки (первые 5 дней), затем по 2 табл. однократно ежедневно в течение времени пребывания в очаге. Проводится также санация и фагопрофилактика сотрудников отделений с высоким риском заражения сальмонеллезным бактериофагом из расчета по 2–4 табл. 3 раза в сутки (5–7 дней), с плавным переходом на фагопрофилактику с назначением бактериофага по 2 табл. 3 раза в неделю в течение времени существования эпидемического очага [3]. Учитывая эпидемиологические особенности нозокомиального сальмонеллеза, сроки реализации всего комплекса противозидемических мероприятий и эпидемиологического наблюдения за очагом с единичным случаем заболевания должны составлять 2–3 мес., а для очага с множественными случаями заболеваний – не менее 6–12 мес. после последнего бактериологически подтвержденного случая манифестной формы заболевания или носительства, выявленного в эпидемическом очаге. Предлагаемый метод комплексного использования бактериофага является высокоэффективным и безопасным при лечении заболевших, позволяет надежно осуществлять профилактику заболевания при поступлении контингентов риска в эпидемический очаг нозокомиального сальмонеллеза и санацию сотрудников, и,

что немаловажно, весьма экономичен, т. к. позволяет уменьшить затраты на проведение противозидемических мероприятий в 20–50 раз [3].

Очевидно, что во многих ситуациях более предпочтительным является применение поливалентных препаратов бактериофагов, таких, например, как Секстафаг® [20]. Безвредные микроорганизмы, против которых он направлен (стафилококки, стрептококки, патогенные кишечные и синегнойные бактерии, протей, клебсиеллы), являются основными возбудителями тяжелых хирургических и кишечных инфекций, летальность при которых может достигать 30–50%. Их лечение затруднено частой антибиотикорезистентностью, токсическими и аллергическими реакциями, явлениями дисбактериоза. Вместе с тем применение при них полибактериофагов бывает эффективным в 70–90% случаев. Важно подчеркнуть, что применение Поливалентного полибактериофага не исключает использования других антибактериальных и противовоспалительных препаратов [39, 40]. Эффект взаимодействия бактериофагов с иммуномодуляторами до конца не изучен [22].

Бактериофаги применяют за 1 час до еды 3 раза в день в разовой возрастной дозе.

Сфера применения других препаратов бактериофагов многообразна; они используются как для местного применения («раневые» бактериофаги), так и для прие-

**Таблица 2. Меню пациента с острой кишечной инфекцией в разные периоды заболевания**

Прием пищи	Дни болезни			
	1-2-й	3-4-й	До нормализации стула	После нормализации стула
1-й завтрак	Концентрированный рисовый отвар. Несдобные белые сухарики	Сладкий обезжиренный кефир	Манная каша на 2/3 молока со сливочным маслом. Чай или кисель с черствой булкой	Каши разные на цельном молоке с маслом. Чай, компот, кисель с черствой булкой
2-й завтрак	Манная каша на воде или овощном отваре. Кисель с сухим печеньем. Тертое спелое сладкое яблоко без кожуры	Манная каша на овощном отваре со сливками и протертым свежим творогом. Кисель с сухим печеньем. Тертое спелое сладкое яблоко без кожуры	Протертый творог со сливками, или омлет паровой, или яйцо всмятку. Кофе-суррогат с молоком. Несдобные сухарики, сухое печенье	Творог со сливками или свежей сметаной, или омлет паровой, или творожная запеканка. Кофе-суррогат с молоком. Несдобные сухарики, сухое печенье
Обед	Овощной суп-крем (жидкое, хорошо протертое пюре). Яблочный или грушевый кисель, или кисель из отвара сухофруктов. Белые несдобные сухарики	Овощной суп-крем с маслом и мясным суфле. Яблочный или грушевый кисель, или кисель из отвара сухофруктов. Белые несдобные сухарики или сухое печенье	Протертый овощной суп с манной крупой или домашней лапшой с маслом. Мясной паровой пудинг или пюре из вареного мяса с яйцом. Овощное пюре. Кисель или компот. Несдобное печенье	Непротертый овощной суп с маслом или свежей сметаной. Паровые котлеты, запеканки, тефтели из нежирной говядины или рыбы. Овощи в виде пюре или отварные. Отварной рис, вермишель. Кисели, компоты, чай. Несдобное печенье, черный хлеб
Полдник	Протертая рисовая каша на воде или овощном отваре. Испеченное спелое сладкое яблоко без кожуры	Протертая рисовая каша на овощном отваре со сливками или маслом. Протертый творог со сливками. Тертое спелое сладкое яблоко без кожуры	Каши разные, протертые, жидкие на 2/3 молока с маслом. Чай или кисель. Несдобные белые сухарики	Чай, кисель, компот. Несдобное печенье или черствая белая булка с маслом или джемом
Ужин	Кефир сладкий обезжиренный. Белые несдобные сухарики	Кефир сладкий обезжиренный. Белые несдобные сухарики	Кефир сладкий обезжиренный. Черствая булка	Кефир сладкий необезжиренный. Яйцо всмятку. Булка или черный хлеб с маслом

ма перорально или ректально, в т. ч. в зависимости от формы выпуска [10]. Нередко клинический эффект достигается *назначением 2–3 курсов бактериофагов по 7–10 дней с 3–7-дневным перерывом между курсами* [22]. Бактериофаги чувствительны к ультрафиолетовым лучам, в связи с чем препараты бактериофагов необходимо хранить при температуре 2–10 °С в защищенном от света месте (что отражено в инструкции по применению).

Нормализация микрофлоры, возможное участие бактериофага в поддержании колонизационной резистентности и оральной толерантности обеспечивают стабилизацию гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Изредка применение бактериофагов совпадает с ухудшением качества стула из-за массовой гибели чувствительных к нему бактерий. В этом случае для уменьшения интоксикации целесообразно назначать на ночь энтеросорбент – не ранее 3–4 ч после последнего приема [10]. Отсутствие противопоказаний и осложнений при применении препаратов бактериофагов, возможность их использования в сочетании с другими лекарственными средствами, в т. ч. и с антибиотиками, активность в отношении антибиотикорезистентных штаммов и адаптация бактериофагов к современным возбудителям – все это позволяет оценить препараты бактериофагов как высокоэффективное и перспективное средство терапии, в т. ч. и экстренных гнойно-септических и энтеральных инфекций.

Лечебное питание больных при ОКИ – важнейший компонент терапии. Энтеральное питание служит необходимым компонентом тактики ведения пациентов даже с тяжелыми формами ОКИ, т. к. поступающие питательные вещества влияют на нутритивный статус пациента, состояние его иммунобиологической реактивности; обладают энтеропротекцией, способствуют поддержанию микрофлоры кишечника и функций всех органов и систем. Неправильная организация питания приводит к снижению адаптационного потенциала и иммунологических свойств организма. Одним из современных подходов к диетотерапии ОКИ является ступенчатая диетотерапия, подразумевающая этапность тактики организации нутритивной поддержки в зависимости от возраста, стадии заболевания и формы тяжести (табл. 2). В разработанную схему ступенчатой диетотерапии входят три основных этапа, для каждого из которых патогенетически обоснованы определенные продукты энтеральной поддержки в соответствии со ступенями, отражающими форму тяжести основного заболевания. Первый этап организации ступенчатой диетотерапии соответствует острому периоду заболевания, второй – периоду репарации, третий этап – периоду реконвалесценции [28].

Таким образом, рациональная организация комплекса мероприятий по профилактике и лечению ОКИ с применением бактериофагов и ступенчатой диетотерапии должна быть взята на вооружение и врачами-инфекционистами, и врачами общей практики.



## ЛИТЕРАТУРА

- Акимкин В.Г., Бондаренко В.М., Ворошилова Н.Н. и др. Использование адаптированного сальмонеллезного бактериофага в практике лечения и профилактики нозокомиального сальмонеллеза. *Журнал микробиологии*, 1998, 6: 85–86.
- Акимкин В.Г., Ефименко Н.А. Использование бактериофагов в практике лечения различных нозологий хирургического и терапевтического профиля. *Методические рекомендации*. М, 1998: 32.
- Акимкин В.Г. Современные аспекты эпидемиологии и профилактики нозокомиального сальмонеллеза. *Медицинский совет. Госпитальная терапия*, 2013, 5-6: Часть 1: 33–39.
- Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения: монография. Уфа: РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, 2008.
- Алферова Э.В. Биологические свойства бактериофага Enterobacter и разработка научных основ технологии получения препарата бактериофагов. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Уфа, 1995; 30.
- Аролава Д.М., Тимофеева М.Е., Мухитдинова М.И. Клеточный иммунитет больных острой дизентерией при фаготерапии. *Актуальные вопросы бактериальных инфекций*. М., 1989, 11–14.
- Бабалова Е.Г., Катсиладзе К.Т., Сакварлидзе Л.А. и др. Профилактические дозы сухого дизентерийного бактериофага. *Журнал микробиологии*. 1968, 2: 143–45.
- Бактериофаги: биология и практическое применение. Под ред. Э. Каттер, А. Судаквелидзе. М. *Научный мир*. 2012: 640.
- Бехтерева М.К., Иванова В.В. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2014, 2: 36–40.
- Быков А.С., Быков С.А. Бактериофаги и их клиническое назначение. *Фарматека*. 2011, 5: 67–72.
- Веселов А.Я., Карманова С.Ю. Литическая активность и специфичность коммерческих бактериофагов. *Клин-лаб. Диагностика*, 1992, 9–10: 55–57.
- Геппе Н.А., Горелов А.В., Дронов И.А. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей. *Мед. Совет*. 2011, 5: 22–26.
- Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. М., 2006: 49.
- Дарбеева О.С., Жиленков Е.Л. Бактериофаги. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований Учебное пособие под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блиновой, А.С. Ешиной. М.; 2004. 576.
- Захаренко С.М. терапия кишечных инфекций в России: рациональная или эмпирическая? *Журн. инфектологии*. 2011, 3 (2): 81–96.
- Зуева В.С., Дмитриенко О.А., Клицунова Н.В. Роль профагов в формировании антибиотикоустойчивых популяций стафилококков в процессе трансформации, трансдукции и конъюгации. *Антибиотики и химиотерапия*, 1996, 41(10): 35–42.
- Ильина Т.С. Структурная организация и механизмы перемещений генных кассет, кодирующих резистентность к антибиотикам и факторы вирулентности бактерий. *Молген. микробиол.* 2001, 1: 3–12.
- Каджаева Э.П. Этиологическая структура и вопросы этиотропной терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у детей. Автореф. дисс. канд. мед.наук. М., 2006.
- Калинская Т.Ю., Дарбеева О.С. Майская Л.М. и др. Бактериофаготерапия кишечного дисбактериоза у больных неспецифическим язвенным колитом. «Горячие точки» в гастроэнтерологии». Смоленск. 1995; 118–120.
- Ковязина Н.А. Разработка и стандартизация таблеток секстафаг. *Автореф. дисс. канд. фарм. наук*. Пермь. 2009.
- Куликова И.Н. Клинико-иммунологическая оценка некоторых видов лечения сальмонеллеза. Автореф. дисс. канд. мед.наук. М. 1997; 20.
- Мазанкова Л.Н. и соавт. Кишечная микрофлора, иммунитет и пробиотики (пособие для врачей). М. 2009; 32.
- Маянский А.Н. Дисбактериоз: иллюзия и реальность. *Педиатрия*, 2000, 4: 80–88.
- Меньшиков Д.Д., Янискер Г.Я., Савельева Г.Ф. и др. Чувствительность возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний к лечебным бактериофагам. *Антибиотики*. 1980, 5: 356–359.
- Милютин Л.И. Клинико-лабораторная диагностика и вопросы этиотропной терапии сальмонеллезов у детей. Автореф. дисс. докт. мед. наук в форме научного доклада. М., 1993, 54.
- Милютин Л.Н., Гурьева О.В., Голубев А.О. и др. Актуальные проблемы и тенденции эволюции современных сальмонеллезов у детей. *Эпидемиология и инфекц. болезни*. 2011, 1: 43–48.
- Перемитина Л.Д., Малышева В.Ф., Измайлова Н.Б. и др. Стандартизация лечебно-профилактических бактериофагов. Стандарты, штаммы и методы контроля бактериальных и вирусных препаратов. М. 1976, 2: 157–161.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.