

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-2-66-74

КОНЦЕПЦИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ФАГОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ, СТРАДАЮЩИХ ИНФЕКЦИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

АЛЕШКИН А.В.¹, СЕЛЬКОВА Е.П.¹, ЕРШОВА О.Н.², САВИН И.А.², ШКОДА А.С.³, БОЧКАРЕВА С.С.¹, МИТРОХИН С.Д.³,
КИСЕЛЕВА И.А.¹, ОРЛОВА О.Е.³, РУБАЛЬСКИЙ Е.О.¹, ЗУЛЬКАРНЕЕВ Э.Р.¹

¹Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

³Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы,
г. Москва, Россия

DISCUSSION

CONCEPT OF PERSONALIZED PHAGE THERAPY FOR INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS WITH HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS

ANDREY V. ALESHKIN¹, EVGENIYA P. SEL'KOVA¹, OLGA N. ERSHOVA², IVAN A. SAVIN², ANDREY S. SHKODA³,
SVETLANA S. BOCHKAREVA¹, SERGEY D. MITROKHIN³, IRINA A. KISELEVA¹, OLGA E. ORLOVA³,
EVGENIY O. RUBAL'SKIY¹, ELDAR R. ZUL'KARNEEV¹

¹Gabrichovsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology (10, Admirala Makarova Street, Moscow,
125212), Russian Federation

²Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (16, 4th Tverskaya-Yamskaya Street, Moscow,125047),
Russian Federation

³Vorokhobov Municipal Clinical Hospital #67 (2/44, Salyama Adilya Street, Moscow, 123423), Russian Federation

Резюме

Эффективность серийно выпускаемых препаратов бактериофагов высока в случае внебольничных кишечных и респираторных инфекций, вызываемых антибиотикорезистентными возбудителями. Однако при производстве этих препаратов не учитываются быстрая смена циркулирующих в медицинских организациях штаммов-возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), формирование антифагового иммунитета, локализация инфекционного процесса, фармакокинетические свойства бактериофагов и т.д. Необходимыми элементами разработанного нами алгоритма персонализированной фаготерапии пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на фоне ИСМП яв-

ляются: 1) двухстадийное (спот-тест и модифицированный метод Грация) определение чувствительности выделенных от больного бактерий-мишеней к отдельным штаммам вирулентных фагов; 2) оценка (с помощью разработанной схемы иммуноферментного анализа и реакции нейтрализации) уровня нейтрализующих IgG-антител в сыворотке пациента к выбранным для терапии фагам; 3) подбор (с учетом локализации инфекционного процесса и фармакокинетических свойств отобранных для терапии фагов) пути введения и соответствующей ему лекарственной формы, обеспечивающих максимальную доставку эффективного количества фагов в очаг инфекции и длительное персистирование бактериофагов в пораженном органе. В результате использования разработанного алгоритма

эффективность фаготерапии ИСМП, вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью, повысилась на 40%, составляя в участвующих в исследовании клиниках 72%.

Ключевые слова: инфекции, связанные с

оказанием медицинской помощи, антибиотикорезистентность, отделения реанимации и интенсивной терапии, бактериофаги, персонализированная фаготерапия.

Abstract

Bacteriophages are highly efficient in treatment of intestinal and respiratory infections caused by community-acquired antibiotic-resistant pathogens. However, mass production of bacteriophages does not consider a rapid turnover of circulating strains causing healthcare-associated infections, formation of anti-phage immunity, the focus of infection in human body, phage pharmacokinetics, and a number of other issues. Therefore, we developed an original algorithm for personalized phage therapy which includes three consecutive stages: 1) determination of bacterium sensitivity to a number of widely applied bacteriophage strains using spot

test and modified Gratia's assay; 2) measurement of neutralizing anti-phage IgG in the patients' serum utilizing enzyme-linked immunosorbent assay and neutralization test; 3) personalized selection of the phage strain for therapy including assessment of the optimal route of delivery and phage pharmacokinetic properties. Implementation of aforementioned algorithm for patients with healthcare-associated infections in intensive care units resulted in 40% increase in efficiency of phage therapy (up to 72 per cent).

Keywords: healthcare-associated infections, antimicrobial resistance, intensive care units, bacteriophages, personalized phage therapy.

◀ English

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляют собой любое клинически выраженное заболевание микробного происхождения, которое поражает больного в результате его поступления в больницу или обращения за медицинской помощью вне зависимости от появления симптомов заболевания у пациента во время пребывания в стационаре или после его выписки, а также инфекционное заболевание сотрудника лечебной организации вследствие его инфицирования при работе в данной организации. По данным официальной статистики, в Российской Федерации ИСМП развивается у 0,08% госпитализированных, что составляет от 25 до 30 тысяч случаев в год. При этом данные опубликованных научных исследований свидетельствуют о 5-10% находящихся в стационарах пациентов, страдающих ИСМП, что приблизительно соответствует 2-2,5 млн человек. С учетом высокого коэффициента летальности, достигающего в отделениях высокого риска, к которым, в первую очередь, относятся отделения реанимации и интенсивной терапии, 80%, ИСМП занимают десятую строчку в ряду причин смертности населения нашей страны [1].

По данным ряда европейских и американских медицинских общественных организаций, ИСМП поражают в среднем 5-15% госпитализированных пациентов, а в отделениях высокого риска – до 40% больных. Соци-

альный и экономический ущерб, наносимый ИСМП, ежегодно составляет в США около 55-60 млрд долларов; в странах Евросоюза – 13-24 млрд евро; в Великобритании – около 10 млрд фунтов стерлингов; в России – 10-15 млрд рублей [1].

ИСМП неразрывно связаны с особенностями лечебно-диагностического процесса. В каждом отделении медицинской организации (МО) складываются свои уникальные характеристики эпидемического процесса ИСМП, требующие локального изучения. Это относится к этиологии заболеваний, их преобладающим нозологическим формам, вовлекаемым группам пациентов и т.д. Частота развития ИСМП в отделениях реанимации и интенсивной терапии в 5-10 раз выше, чем у пациентов других отделений. В среднем у 30% пациентов ОРИТ возможно развитие ИСМП. Наиболее часто среди возбудителей ИСМП обнаруживаются микроорганизмы, способные формировать резистентность к основным классам антимикробных препаратов. Такую группу микроорганизмов, приводящих к высокой частоте неблагоприятных исходов, Американское общество по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA) обозначило как ESCAPE-патогены (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter species*) [2]. Наи-

более частой причиной ИСМП в отделении реанимации и интенсивной терапии в России, по данным НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск), являются грамотрицательные патогены: *Pseudomonas aeruginosa* (35 %), *Acinetobacter baumannii* (15 %) и представители семейства *Enterobacteriaceae* (45 %), в том числе *Klebsiella pneumoniae* (14 %), *Escherichia coli* (13 %) [3].

Важность проблемы антибиотикорезистентности ESCAPE-патогенов в ОРИТ лечебных учреждений стран Евросоюза была подтверждена в отчете Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC). Частота развития основных инфекционных заболеваний у пациентов ОРИТ, преобладающими среди которых являются ИВЛ-ассоциированные пневмонии, катетер-ассоциированные инфекции мочевых путей и инфекции кровотока, колеблется от 3 до 5%. Устойчивость клинических изолятов грамотрицательных патогенов к различным группам антибиотиков в странах Евросоюза также чрезвычайно высока: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) – 46,1%; vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) – 9,5%; к цефалоспорином III поколения: *P.aeruginosa* - 26,6%, *E.coli* - 26,3%, *Klebsiella spp.* - 46,5%, *Enterobacter spp.* - 52,0%; к карбапенемам: *Klebsiella spp.* - 6,1%, *E.coli* - 1,1%, *Enterobacter spp.* - 5,1%, *P. aeruginosa* - 31,0% и *A.baumannii* - 68,8%, что совпадает с оценкой НИИ антимикробной химиотерапии в отношении возбудителей ИСМП в ОРИТ стационаров Российской Федерации [4].

Проблема опасности глобального распространения устойчивости к противомикробным препаратам, впервые прозвучавшая в докладе ВОЗ, опубликованном в апреле 2014 года, была позднее поднята и на уровне глав государств, входящих в G20. В декларации, принятой на последнем саммите, проходившем в Гамбурге в июле 2017 года, прозвучал призыв к объединению международных усилий по созданию новых альтернативных антибиотикам антимикробных средств [5].

Для обеспечения реализации национального плана действий в РФ была разработана «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» (<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>). Целью Стратегии является повышение эффек-

тивности профилактики и лечения инфекций, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами микроорганизмов. Пятая задача национальной Стратегии, направленная на создание новых альтернативных антибиотикотерапии методов лечения и профилактики инфекционных болезней, открывает серьезные рыночные перспективы для новых классов антибактериальных средств.

Одним из инновационных подходов к уничтожению патогенных бактерий практически во всех без исключения отраслях производственной деятельности человека, включая, конечно же, и медицину, являются вирулентные бактериофаги с широким спектром литической активности, элиминирующие как чувствительные к антибиотикам, так и лекарственно-устойчивые штаммы бактерий.

Учитывая остроту проблемы распространения антибиотикоустойчивых возбудителей инфекций, на базе МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского сформирован Научно-методический центр по изучению и идентификации бактериофагов Роспотребнадзора (далее – Центр), где в сотрудничестве с представителями медицинской, фармацевтической, ветеринарной, пищевой и парфюмерно-косметической отраслей проводятся перспективные исследования по следующим направлениям использования бактериофагов: 1) бактериофаг-опосредованный биоконтроль 2) фаговый биопроцессинг 3) косметика и средства личной гигиены; 4) фаговый дисплей и доставка лекарственных средств; 5) лечение и профилактика острых кишечных инфекций и декомпенсированных форм дисбактериоза, а также гнойно-воспалительных заболеваний бактериального генеза; 6) фаг-опосредованная биодезинфекция помещений, оборудования и инструментария пищевых производств и медицинских организаций; 7) фаг-диагностика потенциально опасных микроорганизмов; 8) высокотехнологичная медицинская помощь на основе фаготерапии, включающая в себя индивидуализированный алгоритм подбора штаммового состава бактериофагов с учетом быстрого изменения циркулирующих штаммов-возбудителей и формирования антифагового иммунитета, создание новых лекарственных форм и методов фаготерапии. В настоящий момент коллектив Центра в сотрудничестве с Национальным медицинским исследовательским центром нейрохирургии имени академика Бурденко, Городской клинической

больницы № 67 имени Л.А.Ворохобова, а также производителем фаговых препаратов НПО «Микроген» разрабатывает новые алгоритмы эффективной фаготерапии и фагопрофилактики, в том числе и для борьбы с антибиотикорезистентными возбудителями ИСМП, персистирующими в ОРИТ.

Производитель при серийном выпуске зарегистрированного ранее и разработке нового лекарственного средства на основе бактериофагов должен на сегодняшний день руководствоваться «Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» [<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446406/>], в которых отражены современные принципы производства, качества, доклинических и клинических исследований лечебно-профилактических препаратов бактериофагов. Ниже перечислены наиболее важные позиции, обозначенные в Правилах.

1. Каждый из фаговых штаммов, используемых в препарате, должен быть изучен с помощью молекулярно-генетических методов (полногеномного секвенирования) для определения его полной нуклеотидной последовательности ДНК с последующим биоинформационным анализом.

2. Необходимо включение в досье на препарат данных, касающихся бактериального штамма-хозяина, на котором проводится культивирование бактериофага в производственных условиях.

3. Требуется применение дополнительных методов очистки (ультрафильтрации, аффинной хроматографии и т.д.) в технологическом процессе, с помощью которых обеспечивается освобождение фаголизатов от продуктов жизнедеятельности бактерий, эндо- и экзотоксинов, продуктов фаголизиса бактериальных клеток.

В этом же документе приведены критерии определения лечебной и микробиологической эффективности препаратов бактериофагов, на основании которых врач может объективно оценить результат проведенной фаготерапии:

лечебная эффективность предполагает полное исчезновение всех субъективных и объективных клинических признаков заболевания, уменьшение клинических проявлений или отсутствие прогрессирования по данным объективных методов исследования;

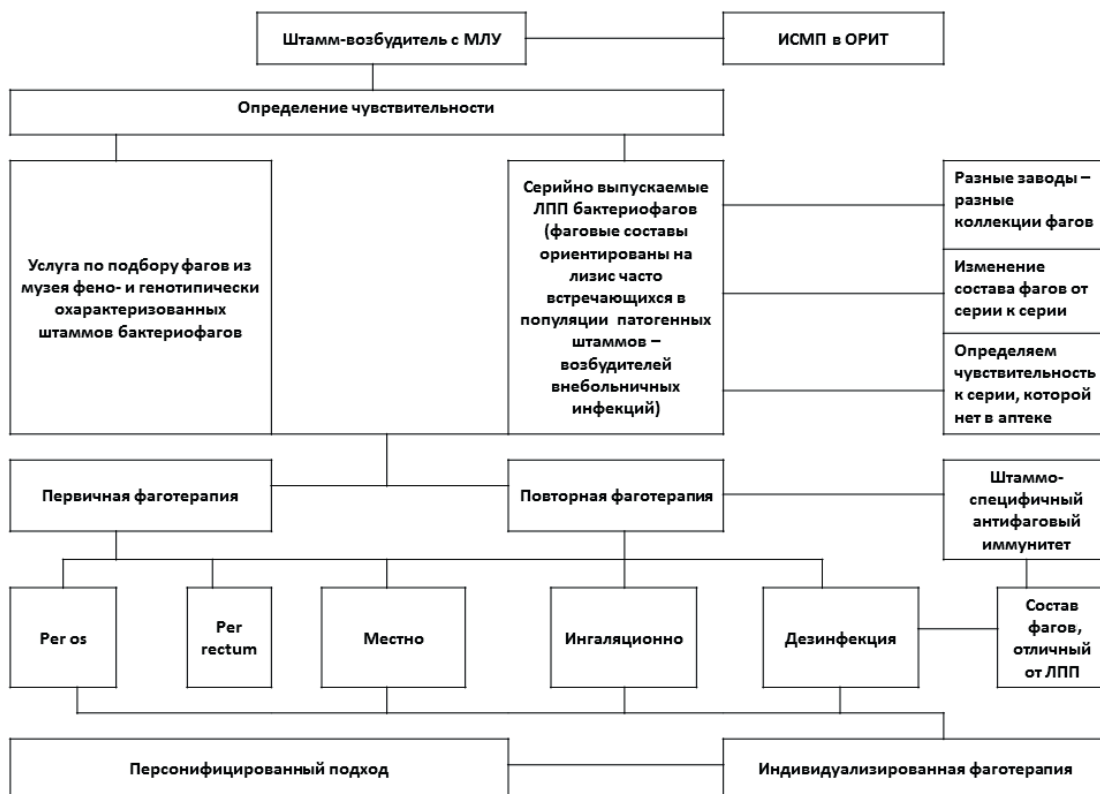
микробиологическая эффективность оценивается после завершения курса фаготерапии и

через 3-4 недели после проведения курса лечения и определяется как элиминация возбудителя – прекращение высева (выявления) возбудителя из очага первичной локализации инфекции.

На основании приведенных критериев эффективности, а также четырехлетнего опыта сотрудничества с клиническими учреждениями нами разработан алгоритм персонализированного подхода к фаготерапии ИСМП в ОРИТ стационаров Российской Федерации. Как видно из представленной схемы (**рисунок 1**), реаниматологи обращаются к препаратам бактериофагов только в случае инфекции, вызванной полирезистентным возбудителем, что уже отражает эксклюзивность фаготерапии как метода лечения пациентов ОРИТ. При этом назначение бактериофагов без предварительного определения чувствительности к ним возбудителя обречено на провал. На данном этапе мы в своей практике достаточно часто сталкиваемся с различием в составах препаратов, тестируемых в лаборатории медицинской организации и приобретаемых клиникой для непосредственного проведения фаготерапии. Коллекции трех заводов, выпускающих препараты бактериофагов, отличаются, ежесерийная смена фагов в коктейлях повышает их эффективность в отношении внебольничных патогенов, но снижает вероятность совпадения тестируемого в бактериологической лаборатории и назначаемого пациенту в ОРИТ препарата. В этой ситуации не представляется возможным учесть возникновение штамм-специфического антифагового иммунного ответа при повторном курсе бактериофагов, назначаемом пациентам, длительно находящимся в стационаре, при развитии рецидива или нового инфекционного процесса. Сложности возникают и с самой лекарственной формой, первично ориентированной на пероральный прием, требующей не только банального изменения консистенции и вспомогательных компонентов состава для иных путей введения, но и проведения фармакокинетических исследований. Зачастую нам удается пройти весь представленный алгоритм подбора бактериофагового препарата на серийно-выпускаемой продукции НПО «Микроген», но этот процесс уже ничем не отличается от услуги по индивидуализированному подбору бактериофагов для персонализированной фаготерапии. Для подтверждения представленной схемы ниже приведены конкретные примеры, иллюстри-

Рисунок 1.
Алгоритм персонализированной фаготерапии пациентов ОРИТ, страдающих ИСМП

Figure 1.
Algorithm of personalized phage therapy for patients with healthcare-associated infections in intensive care units



рующие необходимость персонализированного подхода на каждом из перечисленных этапов.

Первый этап – определение чувствительности штамма-возбудителя ИСМП к бактериофагу. От грамотного учета результатов *in vitro* исследований во многом зависит эффективность проводимой в дальнейшем *in vivo* фаготерапии. В нашем Центре данные исследования проводятся следующим образом: на первой стадии чувствительность предварительно идентифицированной бактериальной культуры к препаратам бактериофагов проверяют методом спот-теста. В случае частичного лизиса бактериального газона в зоне пятна разрешить сомнения можно с помощью модифицированного метода Грация, позволяющего оценить эффективность фаговой инфекции, т.е. удостовериться в возможности размножения фаговых частиц на штамме-возбудителе при их попадании *in vivo* в очаг воспаления в титре, соизмеримом с концентрацией вирионов в испытуемом препарате. Культуру считают чувствительной, а фаг (с обязательным указанием номера серии препарата) рекомендуют для лечения при обнаружении на секторе чашки негативных колоний, субъективность в восприятии которых исключена.

Второй этап – разные заводы-производители бактериофагов обладают разными коллекция-

ми фагов. Ниже представлен одномоментный эксперимент по определению чувствительности стафилококковых штаммов-возбудителей ИСМП, выделенных из клинического материала пациентов, проходивших лечение в стационарах Москвы, к конкретным сериям препаратов НПО «Микроген». Из **таблицы 1** видно, что чувствительность бактериальных культур к препаратам, которые в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лизируют *Staphylococcus aureus*, но выпущены на разных филиалах (Уфимском и Пермском), различна. Иногда чувствительность не совпадает и между препаратами, выпущенными на одном заводе, что обусловлено пополнением коллекции фагов НПО «Микроген» для повышения эффективности своей продукции против персистирующих в человеческой популяции в настоящий момент патогенных штаммов. Чувствительность может не совпадать из-за логистической проблемы несовпадения закупок лабораторий и аптек. Это приводит к тому, что даже в КДЦ МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского серии одноименных препаратов бактериофагов (т.е. фаговые составы и спектр их литической активности) в аптеке и лаборатории не совпадают.

Следующий пункт представленного алгоритма, обосновывающий необходимость пер-

сонализированного подбора бактериофагов для пациентов ОРИТ, страдающих ИСМП, – это антифаговый иммунный ответ, который имеет принципиальное значение для иммунокомпromетированных больных, длительно находящихся в стационаре, которые подвержены частым рецидивам инфекционного процесса. В опубликованных ранее исследованиях мы продемонстрировали, что нейтрализующие IgG-антитела в значимых тирах обязательно формируются у пациентов, получавших бактериофаги, спустя две-три недели после окончания курса фаготерапии [6].

В продолжение предыдущего исследования мы попытались выяснить, являются ли эти антитела штамм-специфичными. За прошедший период появились предварительные данные по

пациентам, которым назначались синегнойные бактериофаги, относящиеся к различным родам семейства *Myoviridae*. Характеристика бактериофагов *P.aeruginosa*, которые использовались для санации пациентов в последовательных курсах фаготерапии, представлена в **таблице 2** и на **рисунке 2**.

Предварительные результаты наших последних исследований показали, что образующиеся через три недели после первичного курса фаготерапии нейтрализующие IgG-антитела штамм-специфичны. По крайней мере, это касается бактериофагов, относящихся к 4 перечисленным выше родам. Следовательно, мы обязательно должны заменить уже использованный в первом курсе лечения бактериофаг, а для этого необходимо знать, какие фаги входят

Штамм <i>S.aureus</i> <i>S.aureus</i> strain	Полибактериофаг поливалентный (Уфа) Серия УXXX <i>Polyvalent ruobacteriophage</i> <i>(Ufa)</i> <i>UXXX series</i>		Секстафаг (Пермь) Серия ПХХI <i>Sextaphage (Perm)</i> <i>PXXI series</i>		Стафилококковый (Пермь) Серия ПХII <i>Staphylococcal (Perm)</i> <i>PXII series</i>	
	Спот-тест <i>Spot test</i>	Титр по Грациа, БОЕ/мл <i>Gratia's titer,</i> <i>CFU/mL</i>	Спот-тест <i>Spot test</i>	Титр по Грациа, БОЕ/мл <i>Gratia's titer,</i> <i>CFU/mL</i>	Спот-тест <i>Spot test</i>	Титр по Грациа, БОЕ/мл <i>Gratia's titer,</i> <i>CFU/mL</i>
1	+/-	2×10 ⁶	+	2×10 ⁶	+	2×10 ⁶
2	+/-	2×10 ⁶	+	1×10 ⁶	+	2×10 ⁶
3	+	2×10 ⁵	+/-	2×10 ⁵	+/-	5×10 ⁶
4	+/-	4×10 ⁴	-	0	+/-	5×10 ³
5	+	5×10 ⁴	-	0	+/-	4×10 ⁵
6	+/-	5×10 ⁵	+	4×10 ⁴	+	5×10 ⁵
7	+	1×10 ⁴	+/-	2×10 ⁵	+/-	2×10 ⁴
8	+/-	5×10 ⁴	+/-	3×10 ⁴	-	0
9	+	7×10 ⁶	+/-	4×10 ⁵	+	5×10 ⁶
10	+/-	3×10 ⁵	+	6×10 ⁵	+/-	3×10 ⁵
11	+/-	2×10 ⁵	+	1×10 ⁵	-	0
12	-	0	+/-	1×10 ⁵	-	0
13	-	0	+	3×10 ⁶	+/-	3×10 ⁵
14	-	0	+/-	1×10 ⁴	+/-	2×10 ⁵
15	+	8×10 ⁴	+/-	3×10 ⁵	+	1×10 ⁶
16	+/-	7×10 ⁴	-	0	-	0
17	+/-	8×10 ⁴	+/-	7×10 ⁴	-	0
18	+	3×10 ⁶	+/-	5×10 ⁵	+/-	7×10 ⁶
19	-	0	+	2×10 ³	+/-	3×10 ⁵
20	-	0	+/-	2×10 ⁵	+/-	5×10 ⁵

Таблица 1.
Разные коллекции
фагов на трех
филиалах НПО
«Микроген».
Изменение состава
бактериофаговых
препаратов от серии
к серии внутри
одного филиала

Table 1.
Distinct phage
collections collected
from three units
of Scientific
and Production
Association for
Immunological
Preparations
"Microgen". Intergroup
variation of phages
within a single unit

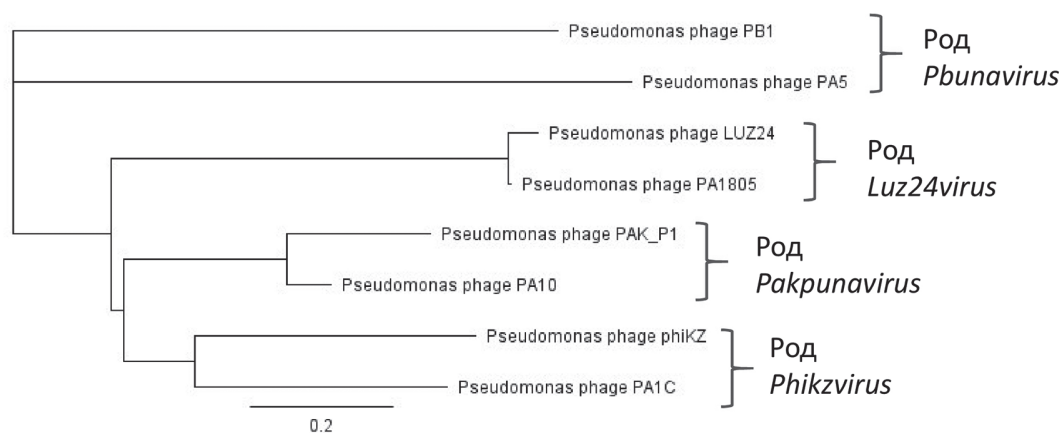
Таблица 1.
Сравнительная характеристика псевдомонадных бактериофагов

Table 1.
Comparison of *Pseudomonas* bacteriophages

Бактериофаг <i>Bacteriophage</i>	PA5	PA10	PA1C	PAV1805
Таксономическая принадлежность <i>Taxonomic classification</i>	Семейство Family <i>Myoviridae</i> Род Genus <i>Pbunavirus</i>	Семейство Family <i>Myoviridae</i> Род Genus <i>Pakpunavirus</i>	Семейство Family <i>Myoviridae</i> Род Genus <i>Phikzvirus</i>	Семейство Family <i>Podoviridae</i> Род Genus <i>Luz24virus</i>
Размер ДНК, п.н. <i>DNA length (base pairs)</i>	66182	91212	304667	45599

Рисунок 1.
Филогенетический анализ полногеномных последовательностей бактериофагов *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 1.
Phylogenetic analysis of *Pseudomonas aeruginosa* phage nucleotide sequences



ли в многоштаммовый коктейль, использованный ранее.

Следующий этап алгоритма – подбор оптимального пути введения бактериофагов в зависимости от локализации инфекционного процесса, требует не только выбора адекватной лекарственной формы, но и фармакокинетического подтверждения рациональности использования тех или иных штаммов фагов с учетом их биологических свойств. В процессе собственных фармакокинетических исследований нами выявлены определенные закономерности в изменении уровня бактериофагов, применявшихся энтерально, в моче, крови и кале, которые могли быть связаны с размером вирусных частиц: фаги, обладающие меньшим размером, быстрее, чем бактериофаги большего размера, проникали из желудочно-кишечного тракта в кровь и далее в мочу. К индивидуальным свойствам бактериофагов относится также и длительность их персистенции в организме [7].

Алгоритм персонализированной фаготерапии, отработанный нами в ОРИТ Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени Бурденко и ГКБ №67, успешно апробирован в отделении кардиоторакальной, трансплантационной и сосудистой хирургии Ганновской медицинской школы. В результате проведенных исследований на данной категории пациентов отмечено кратковре-

менное повышение уровня С-реактивного белка на фоне эффективной эрадикации штаммов-возбудителей ИСМП [8]. Полученные данные являются дополнительным фактором, определяющим необходимость персонализации фаготерапии ИСМП в ОРИТ.

Таким образом, непрерывное изменение штаммов-возбудителей ИСМП в ОРИТ влечет за собой необходимость постоянного мониторинга чувствительности используемых бактериофагов и внесение изменений в штаммовый состав фагового коктейля для поддержания необходимого уровня его спектра литической активности. Высокая вероятность проведения повторных курсов фаготерапии у данной категории пациентов заставляет учитывать образование специфических антифаговых антител к уже использованным фагам. Локализация инфекционного процесса определяет путь введения и лекарственную форму препаратов бактериофагов. При этом персонализированная фаготерапия пациентов ОРИТ повышает эффективность лечения ИСМП, вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), на 40% (относительно данных, представленных в [9]), в среднем составляя более 70%, как за счет индивидуализированного подбора штаммового состава и дозирования вводимого препарата бактериофагов, так и благодаря выбору оптимальной лекарственной формы и пути его введения.

Литература / References:

1. Pokrovskiy VI, Akimkin VG, Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, Kovalishena OV, et al. National Concept Healthcare-associated infection Prevention. Nizhny Novgorod, «Remedium-povolzh'ye»; 2012. – 84p. Russian (Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положению/ Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В. и др., Нижний Новгород, «Ремедиум-Поволжье», 2012, 84с.).
2. Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. Clin Infect Dis. 2009; 49(6): 992-993.
3. Reshedko GK, Ryabkova EL, Kretchikova OI, Sukhorukova MV, Shevchenko OV, Edelstain MV, et al. Antimicrobial Resistance Patterns of Gramnegative Nosocomial Pathogens in Russian ICUs. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2008; 10(2); 96-112. Russian (Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008; 10 (2): 96-112).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
5. G20 Leaders' Declaration: Shaping an interconnected world (Hamburg, 7/8 July 2017). Режим доступа: <https://www.g20.org/en/g20/timeline>.
6. Bochkareva SS, Aleshkin AV, Ershova ON, Novikova LI, Karaulov AV, Kiseleva IA, et al. Anti-phage antibody response in phage therapy against healthcare-associated infections (HAIs). Infectious Diseases. 2017; 15(1): 35–40. (Бочкарева С.С., Алешкин А.В., Ершова О.Н., Новикова Л.И., Караулов А.В., Киселева И.А. и др. Гуморальный иммунный ответ на бактериофаги на фоне фаготерапии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) // Инфекционные болезни. 2017. Т. 15. №1. С. 35-40).
7. Aleshkin AV, Anurova MN, Kiseleva IA, Popova OA. Antibacterial composition as a suppository and approach for its preparation. Patent RU 2622762. Published: 19.06.2017. Bulletin №17. Russian (Алешкин А.В., Анурова М.Н., Киселева И.А., Попова О.А. Патент на изобретение RU 2622762. Антибактериальная композиция в виде суппозитория и способ ее приготовления. Опубликовано: 19.06.2017. Бюл. № 17).
8. Rubalskii E, Aleshkin A, Kühn C, Mashaqi B, Kiseleva I, Bochkareva S, et al. Three cases of ultima ratio bacteriophage therapy in the clinic for cardiothoracic, transplantation and vascular surgery. 1st German Phage Symposium Program and Abstract Book, University of Hohenheim, Stuttgart, P. 92.
9. Tapalskiy DV. Bacteriophage Preparations and Antibiotic Combinations: In vitro Activity Against Extensively Drug-Resistant Isolates of Pseudomonas aeruginosa ST235. 2016; 18(4): 242-248. Russian (Тапальский Д.В. Препараты бактериофагов и комбинации антибиотиков: in vitro активность в отношении изолятов Pseudomonas aeruginosa ST235 с экстремальной антибиотикорезистентностью. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18. №4. С. 242-248).

Сведения об авторах

Алешкин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, профессор РАН, руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, Россия
Вклад в статью: разработка дизайна исследования, тестирование эффективности фаготерапии, написание статьи.

Селькова Евгения Петровна, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, Россия
Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи.

Ершова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по эпидемиологической работе Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко Минздрава России, г. Москва, Россия
Вклад в статью: разработка дизайна исследования, тестирование эффективности фаготерапии, написание статьи.

Савин Иван Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Москва, Россия
Вклад в статью: тестирование эффективности фаготерапии.

Authors

Prof. Andrey V. Aleshkin, BSc, PhD, Professor of RAS, Head of the Laboratory for Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study; tested bacteriophage efficiency; wrote the manuscript.

Dr. Evgeniya P. Selkova, MD, PhD, Head of the Laboratory for Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases, Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Dr. Olga N. Ershova, MD, PhD, Associate Professor, Deputy Chief Physician on Epidemiology, Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study; tested bacteriophage efficiency; wrote the manuscript.

Prof. Ivan A. Savin, MD, PhD, Professor, Head of Intensive Care Unit, Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russian Federation
Contribution: tested bacteriophage efficiency.

Dr. Andrey S. Shkoda, Head of the Vorokhobov Municipal Clinical Hospital #67, Moscow, Russian Federation
Contribution: wrote the manuscript.

Dr. Svetlana S. Bochkareva, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Applied Immunobiology, Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Шкода Андрей Сергеевич, главный врач, Городская клиническая больница №67 им. Л.А.Ворохобова, г. Москва, Россия

Вклад в статью: написание статьи.

Бочкарева Светлана Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

Вклад в статью: оценка иммунологического ответа на фаготерапию.

Митрохин Сергей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической фармакологии, городская клиническая больница №67 им. Л.А.Ворохобова, г. Москва, Россия

Вклад в статью: тестирование эффективности фаготерапии.

Киселева Ирина Анатольевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

Вклад в статью: получение бактериофагов.

Орлова Ольга Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заведующая микробиологической лабораторией Городской клинической больницы №67 им. Л.А.Ворохобова, г. Москва, Россия

Вклад в статью: тестирование эффективности фаготерапии.

Рубальский Евгений Олегович, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

Вклад в статью: полногеномное секвенирование и биоинформационный анализ фаговых ДНК.

Зулькарнеев Эльдар Ринатович, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

Вклад в статью: получение бактериофагов.

Корреспонденцию адресовать:

Алешкин Андрей Владимирович,
ул. Адмирала Макарова, д. 10, г. Москва,
125212, Россия
E-mail: andreialeshkin@googlemail.com

Contribution: evaluated the immunological response of phage therapy.

Prof. Sergey D. Mitrokhin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Vorokhobov Municipal Clinical Hospital #67, Moscow, Russian Federation

Contribution: tested bacteriophage efficiency.

Dr. Irina A. Kiseleva, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Contribution: isolated the bacteriophages.

Dr. Olga E. Orlova, MD, PhD, Head of Microbiology Laboratory, Vorokhobov Municipal Clinical Hospital #67, Moscow, Russian Federation

Contribution: tested bacteriophage efficiency.

Dr. Evgeniy O. Rubal'skiy, PhD, Junior Researcher, Laboratory for Applied Immunochemistry, Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Contribution: whole genome sequencing and bioinformatic analysis of phage DNA.

Dr. Eldar R. Zul'karneev, PhD, Junior Researcher, Laboratory for Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Contribution: tested bacteriophage efficiency.

Corresponding author:

Dr. Andrey V. Aleshkin,
10, Admirala Makarova Street, Moscow, 125212,
Russian Federation
E-mail: andreialeshkin@googlemail.com

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Статья поступила: 03.03.18 г.

Принята к печати: 31.05.18 г.