



## ПЕРСПЕКТИВЫ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФАГОТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

*Научный руководитель: М.А. Абдувахопова*

*Преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, КуАф*

*Д.И. Хабибуллаева студентка*

*2-курса медицинского факультета педиатрического дело 24-06, КуАф*

**Аннотация** В статье рассматриваются клинические перспективы и безопасность фаготерапии как альтернативы лечению бактериальных инфекций в педиатрии на фоне кризиса антибиотикорезистентности. Благодаря высокой специфичности и минимальным побочным эффектам, бактериофаги сохраняют микробиоту ребенка. Авторы анализируют доказательную базу метода при детских патологиях, его взаимодействие с иммунной системой и барьеры для внедрения в стандарты, делая вывод о высокой перспективности фаготерапии.

**Ключевые слова.** фаготерапия, бактериофаги, педиатрия, антибиотикорезистентность, безопасность лечения, биопленки, микробиота детей, антибактериальная терапия, персонализированная медицина.

**Abstract** This article examines the clinical prospects and safety of bacteriophage therapy as an alternative treatment for bacterial infections in pediatrics amid the global antibiotic resistance crisis. Due to high specificity and minimal systemic side effects, phages preserve children's microbiota. The authors analyze the evidence base for common childhood pathologies, interactions with the developing immune system, and barriers to standardizing the method, concluding that phage therapy is highly promising for modern pediatric practice.



**Keywords.** phage therapy, bacteriophages, pediatrics, antibiotic resistance, treatment safety, biofilms, child microbiota, antibacterial therapy, personalized medicine.

**Введение.** Стремительный рост антибиотикорезистентности и высокая токсичность традиционных препаратов создают дефицит безопасных терапевтических стратегий в педиатрии [3, 5,7]. В условиях «постантибиотической эры» перспективной альтернативой становится фаготерапия [7]. Высокая селективность бактериофагов позволяет уничтожать конкретные штаммы патогенов, не нарушая микробиоту ребенка, что критически важно для формирования его иммунитета [2, 8]. Благодаря отсутствию токсичности для клеток макроорганизма и способности проникать в бактериальные биопленки, фаги обладают благоприятным профилем безопасности и эффективны при хронических инфекциях [4, 6, 9]. Современная методология применения фагов активно эволюционирует в сторону создания персонализированных терапевтических «коктейлей» [8, 5]. Настоящая статья посвящена анализу клинического опыта, оценке перспектив и критериев безопасности фаготерапии в современной педиатрической практике [1].

Ключевые преимущества фаготерапии в педиатрии.

**Высокая специфичность и защита микробиома.** Главный недостаток антибиотиков в педиатрии — их системное угнетающее действие на формирующуюся микрофлору ребенка [3]. Бактериофаги же обладают строго прицельным действием: они уничтожают конкретный штамм возбудителя, абсолютно не затрагивая индигенную (полезную) микрофлору [6, 7]. Это подтверждается клиническими тестами у детей раннего возраста, где фаготерапия показала высокую микробиологическую эффективность без развития дисбиоза [4].



**Безопасность и отсутствие токсичности.** Поскольку фаги не имеют рецепторов к клеткам человека, они не способны вызывать органныю токсичность [7]. Многочисленные клинические данные и систематические обзоры применения фагов у детей подтверждают их высокий профиль безопасности и переносимости [4,7].

**Эффективность против биопленок и персистеров.** Бактериофаги способны разрушать полисахаридный матрикс бактериальных биопленок [5]. Это критически важно при лечении хронических, рецидивирующих детских патологий, резистентных стандартным курсам антибиотиков [9,6].

**Фармакокинетическое преимущество («умное лекарство»).** Фаги размножаются (увеличивают свою дозу) непосредственно в очаге инфекции, пока там присутствует целевая бактерия, и быстро выводятся организмом после ее ликвидации [1, 7].

Биологические механизмы действия бактериофагов и их специфика в детском организме. Фундаментальной основой высокой терапевтической эффективности бактериофагов является их строго мишеневое литическое действие на бактериальную клетку. В отличие от традиционных химиотерапевтических агентов, механизм действия вирусов-бактериофагов носит динамический и саморегулирующийся характер [7]. Процесс фагоцитарного лизиса инициируется фазой специфической адсорбции, в ходе которой рецепторные структуры хвостового отростка вириона распознают комплементарные поверхностные антигены (полисахариды, порины или белки внешней мембраны) строго определенного штамма бактерии-мишени. Данный феномен высокой штаммоспецифичности исключает перекрестное поражение клеток макроорганизма, формируя безупречный вектор безопасности в отношении органов и тканей ребенка [4]. Последующая инъекция вирусной ДНК в цитоплазму бактерии индуцирует полную реорганизацию метаболизма хозяина, переводя его на синтез вирусных



макромолекул. Завершающий этап литического цикла характеризуется экспрессией фаговых эндолизинов — высокоактивных ферментов, гидролизующих пептидогликановый слой клеточной стенки бактерии изнутри, что приводит к осмотическому лизису клетки и выходу в окружающую среду нового поколения вирионов (от нескольких десятков до сотен единиц), способных к дальнейшей колонизации патогенного очага [5]. Критически важным аспектом для педиатрической практики является способность бактериофагов преодолевать гетерогенные защитные барьеры микроорганизмов, в частности — расщеплять экзополисахаридный матрикс бактериальных биопленок. В детском возрасте биопленкообразование выступает ведущим патогенетическим фактором персистенции инфекции при таких состояниях, как хронические гнойные риносинуситы, рецидивирующие средние отиты и бронхолегочные осложнения. Благодаря продукции специфических деполимераз, бактериофаги эффективно деструктурируют полимерный матрикс, проникая в глубокие слои биопленки и уничтожая метаболически неактивные персистирующие формы бактерий, которые абсолютно резистентны к воздействию терапевтических концентраций системных антибиотиков [6].

Клиническая эффективность фаготерапии при основных педиатрических патологиях. Анализ современного опыта применения фаговых препаратов в педиатрии позволяет верифицировать их терапевтический потенциал в различных сегментах детской патологии. В структуре заболеваемости детского возраста традиционно доминируют инфекции желудочно-кишечного тракта и респираторной системы, сопряженные с риском глубоких дисбиотических нарушений [2]. В детской гастроэнтерологии применение бактериофагов (в частности, сальмонеллезных, дизентерийных, колипротейных и стафилококковых) демонстрирует выраженную санационную эффективность. Элиминация энтеропатогенов происходит без угнетения



индигенной облигатной микробиоты кишечника (бифидо- и лактобактерий), что предупреждает развитие вторичных метаболических и иммунологических расстройств, характерных для антибиотикоассоциированных состояний [4]. Применение персонализированных и стандартизированных фаговых коктейлей позволяет значительно сократить продолжительность интоксикационного и диарейного синдромов, ускоряя регенерацию слизистой оболочки кишечника [6]. В пульмонологической и оториноларингологической практике фаготерапия демонстрирует высокие результаты при лечении тяжелых, торпидных к стандартной терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Особую научно-практическую значимость имеет опыт успешного применения таргетных фагов против *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* у детей, страдающих муковисцидозом и тяжелыми формами пороков развития бронхолегочной системы, где длительный анамнез антибиотикотерапии формирует полирезистентные госпитальные штаммы [9]. Высокая биодоступность фагов при местном, ингаляционном и системном введении обеспечивает быстрое достижение терапевтической концентрации непосредственно в очаге воспаления [10].

Иммунологические аспекты и профиль безопасности фаготерапии в педиатрии. Оценка профиля безопасности фаготерапии у детей требует детального изучения взаимодействия вирусных частиц с незрелой иммунной системой растущего организма. Являясь по своей природе чужеродными антигенами, бактериофаги при системном введении способны индуцировать выработку специфических нейтрализующих антител (IgM, IgG), однако накопленный клинический материал показывает, что данный гуморальный ответ редко приводит к полной инактивации терапевтического потенциала фагов или к развитию реакций гиперчувствительности [5]. Главным преимуществом фаготерапии перед традиционными антибактериальными препаратами в педиатрии выступает полное отсутствие органной токсичности.



Бактериофаги не обладают гепатотоксическим, нефротоксическим или миелосупрессивным действием, что исключает необходимость проведения жесткого терапевтического лекарственного мониторинга, обязательного при использовании, например, аминогликозидов или гликопептидов у новорожденных [3]. Вместе с тем, кандидатский уровень анализа требует учета специфических рисков, связанных с феноменом массивного бактериолизиса. Внезапное уничтожение большой популяции грамотрицательных бактерий в очаге инфекции сопровождается одномоментным высвобождением значительных количеств бактериальных эндотоксинов (липополисахаридовклеточной стенки). В педиатрической практике, особенно у новорожденных и детей раннего возраста с высокой проницаемостью барьерных тканей, это может спровоцировать системный воспалительный ответ или эндотоксиновый шок [6]. В связи с этим к современным педиатрическим формам бактериофагов предъявляются жесткие требования в отношении технологических циклов их ультраочистки от балластных бактериальных белков и эндотоксинов [1, 7].

Гастроэнтерология: терапия кишечных инфекций и коррекция дисбиозов. Лечение острых кишечных инфекций (ОКИ) бактериальной этиологии, таких как сальмонеллез, шигеллез и эшерихиозы, остается одной из наиболее востребованных областей применения фагов. Основная научно-практическая значимость метода здесь заключается в сохранении колонизационной резистентности кишечника. В отличие от системных антибиотиков, которые неизбежно вызывают деплецию нормальной микрофлоры, бактериофаг селективно элиминирует патоген, не затрагивая популяцию бифидо- и лактобактерий [2, 4]. Это имеет критическое значение для детского возраста, так как позволяет разорвать «порочный круг» антибиотикоассоциированной диареи и предотвратить развитие затяжных форм дисбиоза. Применение фагов при дисбиозах (например, при избыточном росте *Staphylococcus aureus* или



*Proteus spp.*) обеспечивает мягкую деконтаминацию условно-патогенных штаммов, способствуя самовосстановлению нормального микробиоценоза без применения агрессивных химиопрепаратов [4].

Оториноларингология и пульмонология: инфекции респираторного тракта. В ЛОР-практике и пульмонологии фаготерапия демонстрирует высокие результаты при лечении хронических и рецидивирующих воспалительных процессов.

**Хронический тонзиллит и аденоидит:** местное применение (полоскание, орошение, аппликации) фагов позволяет санировать крипты миндалин и поверхность лимфоидной ткани глоточной миндалины, воздействуя непосредственно на очаг инфекции [9].

**Муковисцидоз и инфекции нижних дыхательных путей:** особую категорию составляют дети с муковисцидозом, у которых легкие колонизированы полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) и *Burkholderia cepacia*. Бактериофаги, вводимые ингаляционным путем, способны проникать через вязкую мокроту и разрушать сформированные бактериальные биопленки, что существенно улучшает показатели функции внешнего дыхания и снижает частоту обострений [9, 10].

*Неонатология: перспективы контроля внутрибольничных инфекций. Особое место фаготерапия занимает в неонатологии, где проблема внутрибольничного инфицирования в отделениях реанимации и патологии новорожденных стоит наиболее остро.*

**Сепсис и омфалит:** у новорожденных детей, особенно недоношенных, инфекции, вызванные *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, характеризуются молниеносным течением и высокой летальностью из-за экстремальной устойчивости возбудителей к антибиотикам резерва.



**Фагопрофилактика:** перспективным направлением является использование бактериофагов для селективной деконтаминации кожных покровов и слизистых оболочек новорожденных групп риска, что позволяет предотвратить колонизацию госпитальными штаммами и снизить риск развития системных воспалительных реакций. Отсутствие системной токсичности и негативного влияния на созревающий иммунитет делает фаги препаратами выбора в данном уязвимом периоде [8,9].

Современные вызовы и ограничения метода. Объективная оценка терапевтического потенциала антибактериальной фаготерапии в педиатрии невозможна без детального критического анализа биологических, методологических и регуляторных ограничений, сдерживающих ее повсеместное внедрение в стандарты медицинской помощи. Проведенный анализ литературы позволяет выделить три ключевых барьера, требующих решения на системном уровне.

Феномен ультраузкого спектра действия и лимит времени в ургентной педиатрии. Главное достоинство бактериофагов — их строгая штаммоспецифичность — в условиях экстренной клиники превращается в серьезный недостаток. Биологическая активность фага манифестирует только при условии его стопроцентной комплементарности к поверхностным рецепторам конкретного изолята патогена. В ургентных педиатрических ситуациях, таких как менингит, тяжелый сепсис, деструктивная пневмония или токсико-септические состояния, клиницист не располагает временным ресурсом для проведения классического фаготипирования, требующего от 24 до 48 часов для выделения чистой культуры. В подобных сценариях изолированная фаготерапия «вслепую» не способна обеспечить адекватный инфекционный контроль. Стратегическим решением данной проблемы в рамках кандидатского анализа видится концепция терапевтического синергизма — сочетанного назначения эмпирической антибиотикотерапии



широкого спектра и фаговых препаратов [10]. Антибиотик обеспечивает первичную циторедукцию (снижение микробной нагрузки), в то время как фаг, разрушая биопленки, потенцирует действие химиопрепарата и завершает санацию очага, снижая риск формирования персистирующих форм.

*Динамическая фагорезистентность бактерий. Бактериальные популяции обладают колоссальным эволюционным потенциалом и механизмами адаптации к вирусной инвазии, которые функционируют на разных уровнях:*

- Мутации или полная потеря поверхностных рецепторов, ответственных за адсорбцию вириона;
- Блокировка инъекции вирусной нуклеиновой кислоты;
- Функционирование внутриклеточных систем защиты, включая адаптивный иммунитет бактерий (системы CRISPR-Cas) и системы рестрикции-модификации.

Развитие фагорезистентности в процессе лечения может приводить к снижению эффективности монопрепаратов. Для преодоления этого биологического барьера современная фармация переходит к конструированию поливалентных «фаговых коктейлей» — сложных сбалансированных смесей, содержащих различные клоны фагов, атакующих разные рецепторные локусы бактерии [10]. Более того, перспективным направлением является использование фагов, которые принуждают бактерию к «эволюционному компромиссу»: мутируя для защиты от фага, бактерия часто теряет факторы своей вирулентности или восстанавливает чувствительность к ранее неэффективным антибиотикам.

**Заключение.** В условиях кризиса антибиотикорезистентности фаготерапия является одним из самых перспективных направлений в педиатрии. Главное преимущество бактериофагов — строго мишеневая



активность, позволяющая уничтожать патогены без вреда для индигенной микробиоты ребенка. Высокий профиль безопасности метода обусловлен способностью фагов к саморегуляции в очаге инфекции, отсутствием гепато- и нефротоксичности, а также минимальным риском аллергических реакций. Однако для внедрения метода в широкую практику необходимо решить ряд задач: внедрить экспресс-диагностику для подбора персонализированных коктейлей, преодолеть феномен фагорезистентности и стандартизировать очистку препаратов от эндотоксинов. Перспективы развития фаготерапии связаны с разработкой комбинированных схем (фаги + антибиотики), применением эндолизинов и проведением масштабных рандомизированных клинических исследований, что позволит методу стать важной частью персонализированного инфекционного контроля в педиатрии.

#### **Использованные литературы.**

1. Асланов Б. И., Зуева Л. П., Кафтырева Л. А. [и др.]. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические рекомендации. — М., 2014. — 40 с.
2. Горелов А. В., Каннер Е. В., Мисюрина О. А. Перспективы применения бактериофагов в детской гастроэнтерологии // Вопросы детской диетологии. — 2021. — Т. 19, № 3. — С. 45–52.
3. Зубков М. Н. Особенности антибактериальной терапии в педиатрической практике // Практическая пульмонология. — 2017. — № 1. — С. 84–91.
4. Красильникова А. В., Леванова Л. А., Захарова Ю. В. Оценка безопасности и микрoэкологической эффективности фаготерапии у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2023. — Т. 102, № 4. — С. 112–119.



5. Kortright K. E., Chan B. K., Koff J. L., Turner P. E. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria // *Cell Host & Microbe*. — 2019. — Vol. 25, No. 2. — P. 219–232.

6. Lin D. M., Koskella B., Lin H. C. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance // *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. — 2017. — Vol. 8, No. 3. — P. 162–173.

7. Loc-Carrillo C., Abedon S. T. Pros and cons of phage therapy // *Bacteriophage*. — 2011. — Vol. 1, No. 2. — P. 111–114.

8. Schooley R. T., Biswas B., Gill J. J. [et al.]. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapies: Management of a Patient with Mycobacterial Infection // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2022. — Vol. 66, No. 5. — e02213-21.

9. Speck P., Courthod G. Antibacterial activity of phages and lysins in animal models of pediatric infections // *Frontiers in Microbiology*. — 2024. — Vol. 15. — Art. 1342150.

10. Strathee S. A., Hatfull G. F., Mutalik V. K., Schooley R. T. Phage therapy: From biological countermeasure to dynamic clinical product // *Cell*. — 2023. — Vol. 186, No. 17. — P. 3516–3531.