

Бактериофаги в терапии и профилактике атопического дерматита и дерматозов, осложненных вторичной бактериальной инфекцией

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Е.И. Касихина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

М.Н. Острецова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

А.А.М. Немер¹, <https://orcid.org/0000-0002-0909-482X>, dr.alaa.nemer@gmail.com

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Бактериофаги – большая группа вирусов, способных избирательно воздействовать на бактерии. Бактериофаги и их способность регулировать рост и активность патогенной микрофлоры были обнаружены учеными в начале XX в. Дальнейшие исследования особенностей бактериофагов привели к построению современной концепции активности вирусов и в значительной степени легли в основу молекулярной генетики и биологии. На сегодняшний день известно более 6 000 видов фагов, которые распространены повсеместно, однако обязательным условием для их существования является наличие бактериальной клетки-хозяина, белки и энергоресурсы которой служат основой для дальнейшей репликации вируса. Способность бактериофагов избирательно разрушать бактериальную клетку-хозяина имеет особое значение для терапии и профилактики дерматозов с потенциальным присоединением вторичной бактериальной инфекции или патогенетически отягощенной активностью бактериальной флоры. Среди подобных дерматозов атопический дерматит, акне, экзема, псориаз, пиодермии. В статье освещены основные преимущества и особенности бактериофагов, приведены данные некоторых доступных на сегодняшний день исследований, посвященных применению фагов в дерматовенерологии. С целью клинической иллюстрации возможности применения бактериофагов в дерматологии приведен пример успешного купирования обострения IgE-независимого атопического дерматита с высоким риском развития бактериальных осложнений у ребенка 8 лет. В качестве дополнительной к рекомендованной стандартной наружной противовоспалительной терапии в данной случае назначался гель для наружного применения на основе комплекса из более чем 70 вирулентных бактериофагов, способных подавлять рост актуальных штаммов бактерий, среди которых *Staphylococcus spp.*, в т. ч. *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *S. pyogenes*, *Cutibacterium acnes* и др. Спектр применения бактериофагов в дерматовенерологии может быть расширен ввиду постоянного роста антибиотикорезистентности. Использование бактериофагов в рутинной дерматологической практике требует дальнейших клинических испытаний.

Ключевые слова: бактериофаги, антибиотикорезистентность, инфицированные дерматозы, атопический дерматит, наружная терапия, пиодермии

Для цитирования: Жукова О.В., Касихина Е.И., Острецова М.Н., Терещенко Г.П., Немер А.А.М. Бактериофаги в терапии и профилактике атопического дерматита и дерматозов, осложненных вторичной бактериальной инфекцией. *Медицинский совет.* 2022;16(13):36–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13->

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bacteriophages in the treatment and prevention of atopic dermatitis and dermatoses complicated by secondary bacterial infection

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

Alaa A. M. Nemer¹, <https://orcid.org/0000-0002-0909-482X>, dr.alaa.nemer@gmail.com

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Bacteriophages are a large group of viruses that can selectively affect bacteria. Bacteriophages and their ability to regulate the growth and activity of pathogenic microorganisms were discovered by scientists at the beginning of the 20th century. Further studies of the properties of bacteriophages led to the construction of the modern concept of virus activity and formed the ground

of molecular genetics and biology. To date, more than 6 000 phage species are known to be ubiquitous, but a prerequisite for their existence is the presence of a bacterial host cell, proteins and energy resources serve as the basis for further viral replication. The ability of bacteriophages to selectively destroy bacterial host cells is of particular importance for the therapy and prevention of dermatoses with a potential risk of bacterial infection or pathogenetically aggravated by the activity of the bacterial flora. Such dermatoses include atopic dermatitis, acne, eczema, psoriasis, pyoderma. The article highlights the main advantages and features of bacteriophages, presents data from some of the currently available studies on the use of phages in dermatovenereology. To illustrate the possibility of using bacteriophages in dermatology, a clinical case of successful relief of exacerbation of IgE-independent atopic dermatitis with a high risk of secondary infection in an 8-year-old child is presented. In this case, as an additional to the recommended standard external anti-inflammatory therapy, a gel for external use was prescribed based on a complex of more than 70 virulent bacteriophages capable of inhibiting the growth of actual bacterial strains, among them *Staphylococcus spp.* (including *S. aureus*), *Streptococcus spp.* (including *S. pyogenes*), *Cutibacterium acnes*, etc. The range of bacteriophages in dermatovenereology can be expanded due to the constant growth of antibiotic resistance. The use of bacteriophages in routine dermatological practice requires further clinical trials.

Keywords: bacteriophages, antibiotic resistance, infected dermatoses, atopic dermatitis, topical therapy, pyoderma

For citation: Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Nemer A.A.M. Bacteriophages as therapy and prevention for atopic dermatitis and other infected dermatoses. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(13):36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кожа представляет собой сложную и динамичную экосистему, населенную бактериями, археями, грибами и вирусами. Все микроорганизмы, вместе именуемые микробиотой кожи, имеют основополагающее значение для физиологии кожи и иммунитета человека. Взаимоотношения между кожной микробиотой и хозяином могут находиться в любой точке континуума между мутуализмом и патогенностью, а также зависят от множества факторов, включая состояние иммунного баланса, генетической предрасположенности хозяина, целостности кожного барьера, взаимодействия микроорганизмов между собой. Патогенетические механизмы, развивающиеся в системе «хозяин – микроб» при инфекционных процессах, всегда привлекали внимание ученых. Каноническое взаимодействие хозяина и патогена в коже включает однозначное сопоставление микроба с заболеванием и легко идентифицируемый фенотип воспаления. Очевидно, что большая часть сведений об иммунных процессах в коже была исторически получена при изучении такого рода взаимодействий, что подчеркивает полезность этой упрощенной парадигмы, но не объясняет современных проблем, например формирование биопленок, антибиотикорезистентности. Пороговым примером является тот факт, что традиционные патогены часто бессимптомно обитают на поверхности кожи [1]. Одним из распространенных и важных патогенов кожи является *S. aureus*. Примерно 30% здоровых людей бессимптомно колонизированы *S. aureus* [2]. *S. aureus* может провоцировать развитие широкого спектра инфекционных заболеваний: фурункула, целлюлита, остеомиелита, бактериального сепсиса, бактериального эндокардита [3–6]. Избыток *S. aureus*, сопровождающийся сопутствующим снижением микробного разнообразия (особенно сапрофитных стафилококков), связан с патогенезом атопического дерматита (АД) [3–8].

S. aureus является универсальным патогеном с широким набором факторов вирулентности, включая токсины,

ингибиторы хемотаксиса, антифагоцитарные поверхностные молекулы, суперантигены [7–10]. У пациентов с АД изоляты *S. aureus* растут в виде биопленок на коже и продуцируют протеазы, которые разрушают антимикробные полипептиды хозяина, такие как кателицидин LL-37 [10, 11]. В процессе эволюции у человека сформировались механизмы для предотвращения вторжения *S. aureus* на всех уровнях кожи и подкожной клетчатки. Хотя некоторые элементы вирулентности и отклонения от иммунитета сохраняются у всех видов *S. aureus*, существуют важные различия на уровне штаммов. Например, катаболический подвижный элемент аргинина (ACME) способствует свойству USA300, устойчивого к метициллину штамма *S. aureus*, существовать в кислой среде кожи человека и противостоять полиаминам хозяина, что помогает объяснить распространенность этого штамма при инфекциях кожи и мягких тканей [12]. Работа A. Byrd продемонстрировала, что некоторые штаммы *S. aureus* не только связаны с более тяжелым АД, но также могут вызвать воспаление кожи у мышей независимо от генетической предрасположенности хозяина [3]. Можно сказать, что *S. aureus* и другие микробы, которые обитают на коже хозяина, проявляют контекстуальную патогенность. Микроорганизмы могут не проявлять агрессивного поведения (колонизация) или демонстрировать в основном вирулентные инвазивные свойства. В связи с этим важной задачей является понимание того, какие факторы хозяина и окружающей среды управляют переключением экспрессии гена микроорганизма между его пассивным и агрессивным поведением. Экспрессия генов вирулентности и межмикробные взаимодействия также могут подтолкнуть микробное поведение к мутуалистическому или патогенному. В мутуалистических отношениях «хозяин – микроб» хозяин обеспечивает питательными веществами, в то время как микроб способствует эпителиальному и иммунному гомеостазу, а также формирует устойчивость к патогенам посредством конкуренции за метаболические ниши. В патогенных отношениях микроб проникает через эпителий, вызывая воспаление, а иногда

также извлекая выгоду из воспалительной реакции хозяина. К современным методам коррекции межмикробных взаимодействий относят бактериофаги, которые способны целенаправленно регулировать рост и активность патогенной микрофлоры, что особенно важно для решения проблемы антибиотикорезистентности.

Бактериофаги – целая группа вирусов, способных избирательно воздействовать на бактерии. На сегодняшний день известно более 6 000 видов фагов, которые распространены повсеместно, однако обязательным условием для их существования является наличие бактериальной клетки-хозяина, энергоресурсы которой служат основой для дальнейшей репликации вируса [13]. Получается, по своей сути бактериофаги – хищники-паразиты, большинство из которых проявляет свою активность строго в отношении одного вида или только штамма бактерий [14]. Взаимодействовать с бактериальной клеткой бактериофаг может двумя путями: путем лизиса, разрушая ее (такие фаги называются вирулентными, или литическими) или встраивая свой генетический материал в геном клетки и сохраняясь в нем неопределенно долгое время (такие фаги называются умеренными, а бактерии – лизогенными). Именно вирулентные фаги нашли активное применение в различных отраслях современной медицины. Использование умеренных фагов в лечебных целях на протяжении многих лет считалось крайне нежелательным ввиду их потенциальной возможности способствовать эпидемическому распространению инфекции клональных линий антибиотикорезистентных бактерий. Однако не было зафиксировано ни одного случая передачи фагом гена резистентности, а актуальные технологии секвенирования и синтетической биологии позволяют обеспечить новые возможности применения умеренных фагов в терапии инфекционных заболеваний [15].

С незапамятных времен фаги контролировали популяции бактерий на нашей планете, участвуя в эволюционной гонке вооружений со своими хозяевами (состоящей из повторяющегося появления новых инфекционных фагов и защитных мутаций бактерий). Именно способность бактериофагов быстро преодолевать бактериальную резистентность делает их пригодными для гибкого терапевтического применения в различных областях медицины, в т. ч. в дерматовенерологии и косметологии [16].

История обнаружения и изучения бактериофагов берет свое начало во втором десятилетии XX века. В 1917 году Феликс Дэрелль назвал бактериофагами «некоторые объекты, способные лизировать бактериальные клетки» и был первым, кто удачно применил фаги для лечения детей с тяжелой дизентерией [16]. Первые успешные попытки применения бактериофагов для борьбы с инфекциями были предприняты в 1919 г., но в целом в течение нескольких последующих десятилетий фаготерапия была эмпирической – без должного понимания специфики взаимодействия бактериофагов и бактерий. Постепенно интерес к фаготерапии среди ученых западных стран начал угасать, однако работы по использованию фагов для лечения целого ряда заболеваний продолжали проводиться в СССР, Польше и Румынии [17].

Временному забвению бактериофагов также способствовало открытие антибиотиков, ставших главным универсальным средством борьбы с инфекцией. Однако наступившая в 50–60-х гг. эра антибиотиков продлилась совсем не долго. Их широкое и порой нерациональное применение в терапии бактериальных инфекций привело к резкому снижению эффективности антибиотикотерапии и появлению новых резистентных штаммов микроорганизмов. Между тем качество исследований по биологии бактериофагов постепенно возрастало. Развитие молекулярно-биологических технологий способствовало всестороннему изучению многих бактериофагов, которые послужили биологическими моделями и способствовали успешному развитию молекулярной биологии и генетики. Как следствие, в течение последних десятилетий, наряду с поиском перспективных подходов к борьбе с антибиотикорезистентностью, началось возрождение интереса к фаготерапии, которая получила новые возможности благодаря применению и разработке новых молекулярно-биологических технологий [18–20].

К преимуществам терапии бактериальных инфекций бактериофагами относятся:

- строгая избирательность в отношении конкретного штамма бактерий, при этом нормальная микрофлора и окружающие клетки не повреждаются, а риск развития вторичной инфекции и токсичность минимизируются [14];
- бактериофаги способны реплицироваться до тех пор, пока для этого есть субстрат – бактериальная клетка-хозяин, после уничтожения которой фаговые частицы не сохраняются в организме [21];
- фаги могут эффективно инфицировать и лизировать клетки бактерий, присутствующих в биопленках, значительно снижающих эффективность традиционной антибиотикотерапии [22]. Комбинированный подход «бактериофаг + антибиотик» показал свою эффективность в отношении метициллин-резистентного *S. aureus* [23];
- появление резистентных форм – основная проблема при антибиотикотерапии – менее значимо в случае фагов, т. к. всегда могут быть использованы другие фаги с той же специфичностью в отношении хозяев, преодолевающие эту резистентность. Кроме того, образование фагорезистентных бактерий развивается значительно реже, чем резистентных к антибиотикам бактерий [25–27];
- бактериофаги повышают адаптивные возможности организма, благоприятно влияя на факторы специфической и неспецифической иммунной защиты [28, 29], «что может быть особенно ценно при лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний кожи, осложненных вторичной инфекцией» [30].

В зарубежной и отечественной медицинской практике на протяжении многих десятилетий используются как моно-, так и поливалентные коммерческие и адаптированные препараты фагов. Эффективность бактериофагов была продемонстрирована при лечении ожогов и трофических язв нижних конечностей [30]. В дерматологической практике была показана эффективность бактериофагов в преодолении антибиотикорезистентности и терапии таких заболеваний, как пиодермии,

акне, АД, различные вторично инфицированные дерматозы [32–36].

Недавние исследования с использованием моделей кожных инфекций у мышей показали, что фаговая терапия эффективна для лечения кожных инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Mycobacterium ulcerans* [32, 33].

Результаты изучения T. Brown et al. десяти бактериофагов, выделенных из микробиоты кожи человека и способных лизировать *S. acnes*, подтвердили их терапевтический потенциал и высокую специфичность к штаммам *S. acnes*, т. е. эти бактериофаги не показывали свою активность в отношении других бактерий семейства *Cutibacterium* [34].

Как уже было упомянуто выше, бактериофаги активны в отношении *S. aureus*, в т. ч. и его метициллин-резистентных штаммов. Этот факт имеет особое значение для поиска альтернативных решений в профилактике и терапии бактериальных инфекций кожи и АД, что подтверждается также результатами исследований Y. Shimamori et al., в которых была подтверждена активность бактериофагов в отношении *S. aureus*, выделенного с кожи пациентов с АД [35, 36].

Наиболее перспективным и обоснованным на сегодняшний день считается применение комплекса поликлональных высоковирулентных бактериофагов (в зарубежной научной литературе широко распространен термин «фаговые коктейли»), специально подобранных против наиболее часто встречающихся групп возбудителей бактериальных инфекций. Использование нескольких фагов к одному штамму бактерий позволяет снизить вероятность образования резистентных форм [37]. В отечественной медицине поливалентные бактериофаги присутствуют в формах как для системного, так и для наружного использования. Очевидно, что для дерматологии особый интерес представляют именно наружные формы препаратов, наиболее удобными в применении и эстетически приемлемыми для пациентов являются средства в гелевой форме.

Гель для наружного применения Фагодерм содержит комплекс из 72 видов вирулентных бактериофагов коллекции НПЦ «МикроМир», способных подавлять рост актуальных штаммов следующих бактерий: *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus cereus*, *Citrobacter freundii*, *Cutibacterium acnes*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, в т. ч. *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *S. pyogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*. При этом для бактериофагов, входящих в состав геля Фагодерм, характерна толерантность к резидентной микробиоте кожи. Результаты клинических испытаний, проведенных Т. Припутневич и соавт., показали выраженное противовоспалительное и ранозаживляющее действие геля Фагодерм [38]. Применение геля при акне способствовало элиминации патогенов на обрабатываемой поверхности и санации очага воспаления от патогенов в 45% случаев, снижению количества возбудителей до уровня нормофлоры кожи в 55% случаев [30, 39]. Имеются данные об эффективности применения геля Фагодерм в качестве профилактического средства у пациентов с рецидивиру-

ющим течением пиодермий, а также для профилактики инфицирования очагов при хронических дерматозах, в т. ч. при АД, после различных косметологических манипуляций, когда существует риск контаминации патогенными бактериями [39].

Составляющие компоненты Фагодерма нетоксичны, не обладают канцерогенными и мутагенными свойствами, т. к. каждый входящий в состав геля бактериофаг взаимодействует только с одним определенным бактериальным штаммом и безвреден для клеток человека и его нормальной микробиоты. Фагодерм не содержит спирта, поэтому отсутствуют ограничения для его применения при нарушенной целостности кожных покровов. Дополнительный противовоспалительный и антиоксидантный эффект препарата достигается за счет входящего в его состав экстракта календулы.

С точки зрения авторов, особое внимание необходимо уделить необходимости и возможности применения геля у пациентов с АД, в патогенезе которого важную роль играет *S. aureus*, находящийся в спектре активности бактериофагов Фагодерма.

Приводим выписку из истории болезни пациентки, находившейся под нашим наблюдением в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии». Пациентка Р., 8 лет, обратилась с жалобами на высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождавшиеся приступообразным зудом, преимущественно в вечернее и ночное время. Девочка не контролирует себя при расчесывании. Настоящее обострение в течение месяца, со слов матери, наружная терапия топическими глюкокортикостероидами была малоэффективной. Использование анилиновых красителей категорически отвергалось по эстетическим соображениям.

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии. Грудное вскармливание до 6 мес. Ребенок наблюдался у педиатра и врача-дерматовенеролога с первого года жизни с диагнозом «атопический дерматит». Со слов матери, высыпания на коже не зависели от времени года и периодически возникали при нарушении диеты (на продукты молочного ряда: мороженое, конфеты, шоколад). Девочка посещала первый класс общеобразовательной школы, учеба давалась с трудом. В анамнезе задержка психомоторного развития. Проконсультирована специалистами: оториноларингологом, неврологом, гастроэнтерологом. Рекомендован прием лактулозы, препаратов магния, аминифенилмасляной кислоты гидрохлорида, гопантевой кислоты. Прививочный календарь согласно возрасту. Аллерго- и наследственный анамнез были неотягощены.

Общее состояние ребенка было удовлетворительным, телосложение нормостеническое; носовое дыхание было затруднено в связи с заложенностью носа. Фототип по Фицпатрику I.

Локальный статус при обращении: патологический процесс на коже имел подострый воспалительный характер с симметричной локализацией на коже в области тыла

- **Рисунок 1.** Клиническая картина до лечения
- **Figure 1.** Clinical picture before treatment



кистей, разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, лучезапястных, локтевых и подколенных сгибов (рис. 1). На коже лица – периорбитальная гиперпигментация. Высыпания на туловище, верхних и нижних конечностях были представлены множественными разнообразными эритематозно-папулезными очагами неправильных и округлых очертаний, сочного розово-красного цвета, с нечеткой границей со здоровой кожей, на поверхности очагов – явления мацерации и эрозии с тенденцией к образованию чешуе-корок желтоватого цвета. На тыле кистей и пальцах рук – биопсированные папулы и глубокие эрозии, покрытые серозно-гнойно-геморрагическими корочками. В области сгибов отмечались очаги лихенификации кожи с множественными линейными эксфолиациями, покрытыми плотно сидящими геморрагическими корочками, и участками мелкопластинчатого шелушения. Осмотрена под лампой Вуда, свечения не было. Дермографизм стойкий, белый. Волосы, ногтевые пластины, слизистые оболочки не поражены. Периферические лимфатические узлы не пальпировались.

Данные лабораторных исследований. При обращении в клинический анализ крови Hb – 123 г/л, эритроциты – $5,35 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $389 \times 10^9/л$, лейкоциты – $10,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные – 3%, нейтрофилы 37,2%

лимфоциты – 41,7%, моноциты – 8,4%, базофилы – 0,7%. Эозинофилы составляли 9,0%, после лечения их количество снизилось до 5,6%. Общий анализ мочи без патологии. Общий уровень IgE в сыворотке крови в пределах возрастной нормы – 67,9 МЕ/мл (при норме 0–199 МЕ/мл). При дополнительном аллергологическом обследовании аллерген-специфических IgE не выявлено. В биохимическом анализе крови повышен уровень щелочной фосфатазы 217 ЕД/л (при норме до 105 ЕД/л), остальные показатели в пределах физиологической нормы. При бактериологическом исследовании отделяемого с очагов был получен умеренный рост *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii*.

Клинический диагноз. IgE-независимый АД, осложненный вторичной инфекцией, детский период, распространенная форма, стадия обострения, среднетяжелое течение. Функциональные кишечные нарушения. Запор. Гипертрофия аденоидов. Нарушение активности и внимания.

Лечение. Пациентка получала препараты, рекомендованные смежными специалистами, антигистаминные первого и второго поколения, наружную мазевую терапию комбинированными топическими глюкокортикостероидами, аппликации Фагодермом три раза в день после гигиенической обработки пораженной кожи.

- **Рисунок 2.** Клиническая картина через 10 дней от начала лечения
- **Figure 2.** Clinical picture on day 10 from the start of treatment



Наиболее выраженная динамика регресса основных симптомов заболевания была зарегистрирована в первую неделю лечения. Снижение интенсивности зуда отмечено на 4–6-й день терапии, а к началу второй недели интенсивность зуда по сравнению с данными до начала лечения уменьшилась на 80%. Заметное уменьшение эритемы, экссудации и мокнутия отмечалось к 7–10-му дню терапии (рис. 2). Полное разрешение в очагах лихенизации и папулезной инфильтрации отмечалось нами спустя 2,5 нед. от начала терапии (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы были достигнуты значительные успехи в изучении микробиома кожи в норме и патологии: изменений и интеракций в бактериальных, вирусных и грибковых сообществах, которые связаны или иногда предшествуют кожным воспалительным заболеваниям, таким как АД, экзема, акне, пиодермии, микозы. Тем не менее белые пятна в знаниях о микробиоме все еще существуют. В частности, недостаточно исследована функциональная основа коммуникации между микробом и хозяином на поверхности и в разных слоях кожи. Несомненно, что такое перспективное направление в современной медицине, как терапия бактериофагами, заслуживает особого внимания врачей различных специ-

● **Рисунок 3.** Клиническая картина через 18 дней от начала лечения

● **Figure 3.** Clinical picture on day 18 from the start of treatment



альностей, в т. ч. и дерматовенерологов. Новые препараты, содержащие бактериофаги, а не только традиционные пробиотические штаммы бактерий, нуждаются в качественных клинических испытаниях, результаты которых смогут доказать или опровергнуть правомочность их широкого применения в клинической практике.

Поступила / Received 01.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2022
Принята в печать / Accepted 18.07.2022

Список литературы / References

- Chen Y.E., Fischbach M.A., Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature*. 2018;24:553(7689):427–436. <https://doi.org/10.1038/nature25177>.
- Tótté J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M., van Belkum A., van Zuuren E.J., Pasmans S.G. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687–695. <https://doi.org/10.1111/bjd.14566>.
- Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Ng W.I., Conlan S., NISC Comparative Sequencing Program, Belkaid Y., Segre J.A., Kong H.H. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397):eaal4651. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal4651>.
- Huang J.T., Abrams M., Tlougan B., Rademaker A., Paller A.S. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009;123(5):e808–e814. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2217>.
- Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Haruhiko Akiyama D.H., Kong H.H. et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*. 2015;42(4):756–766. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.014>.
- Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1974;90(5):525–530. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x>.
- Kwon S., Choi J.Y., Shin J.W., Huh C.H., Park C., Du M.H. et al. Changes in lesional and non-lesional skin microbiome during treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:284–290. <https://doi.org/10.2340/00015555-3089>.
- Kong H.H., Oh J., Deming C., Conlan S., Grice E.A., Beatson M.A. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>.
- Otto M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol*. 2010;64:143–162. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134309>.
- Sonesson A., Przybyszewska K., Eriksson S., Mörgelin M., Kjellström S., Davies J. et al. Identification of bacterial biofilm and the *Staphylococcus aureus* derived protease, staphopain, on the skin surface of patients with atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2017;7(1):8689. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08046-2>.
- Chen C., Krishnan V., Macon K., Manne K., Narayana S.V., Schneewind O. Secreted proteases control autolysin-mediated biofilm growth of *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem*. 2013;288(41):29440–29452. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.502039>.
- Thurlow L.R., Joshi G.S., Clark J.R., Spontak J.S., Neely C.J., Maile R. et al. Functional modularity of the arginine catabolic mobile element contributes to the success of USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Cell Host Microbe*. 2013;13(1):100–107. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.11.012>.
- Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J. Bacteriophages: Protagonists of a Post-Antibiotic Era. *Antibiotics (Basel)*. 2018;7(3):66. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030066>.
- Ильина Т.С., Толордава Э.Р., Романова Ю.М. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019;37(3):103–112. <https://doi.org/10.17116/molgen201937031103b>.
- Ilyina T.S., Tolordava E.R., Romanova Yu.M. Looking at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2019;37(3):103–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/molgen201937031103>.
- Monteiro R., Pires D.P., Costa A.R., Azeredo J. Phage Therapy: Going Temperate? *Trends Microbiol*. 2019;27(4):368–378. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.10.008>.
- Pirnay J.P., Blasdel B.G., Bretaudeau L., Buckling A., Chanishvili N., Clark J.R. et al. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharm Res*. 2015;32(7):2173–2179. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1617-7>.
- Wittebole X., De Roock S., Opal S.M. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence*. 2014;5(1):226–235. <https://doi.org/10.4161/viru.25991>.
- Chanishvili N. Phage therapy-history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res*. 2012;83:3–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3>.
- Murugalyan J., Kumar P.A., Rao G.S., Iskandar K., Hawser S., Hays J.P. et al. Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):200. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020200>.
- Ofir G., Sorek R. Contemporary Phage Biology: From Classic Models to New Insights. *Cell*. 2018;172(6):1260–1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.045>.
- 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;25(2):219–232. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.014>.

22. Nilsson A.S. Phage therapy – constraints and possibilities. *Upsala journal of medical sciences*. 2014;119(2):192–198. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.902878>.
23. Parasion S., Kwiatek M., Gryko R., Mizak L., Malm A. Bacteriophages as an alternative strategy for fighting biofilm development. *Polish J Microbiol*. 2014;63(2):137–145.
24. Kebriaei R., Lev K.L., Shah R.M., Stamper K.C., Holger D.J., Morrisette T. et al. Eradication of Biofilm-Mediated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections *In Vitro*: Bacteriophage-Antibiotic Combination. *Microbiology spectrum*. 2022;10(2):e0041122. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00411-22>.
25. Hanlon G.W. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(2):118–128. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.04.006>.
26. Lenneman B.R., Fernbach J., Loessner M.J., Lu T.K., Kilcher S. Enhancing phage therapy through synthetic biology and genome engineering. *Curr Opin Biotechnol*. 2021;68:151–159. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.11.003>.
27. Oechslin F. Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses*. 2018;10(7):351. <https://doi.org/10.3390/v10070351>.
28. Jarrah R.O.A., Hakim M.S. Interaction of phages, bacteria, and the human immune system: Evolutionary changes in phage therapy. *Rev Med Virol*. 2019;29(5):e2055. <https://doi.org/10.1002/rmv.2055>.
29. Leung C.Y., Weitz J.S. Modeling the synergistic elimination of bacteria by phage and the innate immune system. *J Theor Biol*. 2017;429:241–252. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.06.037>.
30. Круглова Л.С. Поливалентные бактериофаги: перспективы применения в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(1):79–84. <https://doi.org/10.17116/klinderma2015179-84>.
31. George S., Muhaj F.F., Nguyen C.D., Tying S.K. Part I Antimicrobial resistance: Bacterial pathogens of dermatologic significance and implications of rising resistance. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(6):1189–1204. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.11.066>.
32. Raz A., Serrano A., Hernandez A., Euler C.W., Fischetti A. Isolation of phage lysins that effectively kill *Pseudomonas aeruginosa* in mouse models of lung and skin infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7):e00024-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00024-19>.
33. Trigo G., Martins T.G., Fraga A.G., Longatto-Filho A., Castro A.G., Azeredo J., Pedrosa J. Phage therapy is effective against infection by *Mycobacterium ulcerans* in a murine footpad model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2183. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002183>.
34. Brown T.L., Petrovski S., Dyson Z.A., Seviour R., Tucci J. The Formulation of Bacteriophage in a Semi Solid Preparation for Control of *Propionibacterium acnes* Growth. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151184>.
35. Shimamori Y., Pramono A.K., Kitao T., Suzuki T., Aizawa S.I., Kubori T. et al. Isolation and Characterization of a Novel Phage SaGU1 that Infects *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates from Patients with Atopic Dermatitis. *Curr Microbiol*. 2021;78(4):1267–1276. <https://doi.org/10.1007/s00284-021-02395-y>.
36. Shimamori Y., Mitsunaka S., Yamashita H., Suzuki T., Kitao T., Kubori T. et al. Staphylococcal Phage in Combination with *Staphylococcus Epidermidis* as a Potential Treatment for *Staphylococcus Aureus*-Associated Atopic Dermatitis and Suppressor of Phage-Resistant Mutants. *Viruses*. 2020;13(1):7. <https://doi.org/10.3390/v13010007>.
37. Zurabov F., Zhilenkov E. Characterization of four virulent *Klebsiella pneumoniae* bacteriophages, and evaluation of their potential use in complex phage preparation. *Viral J*. 2021;18(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01485-w>.
38. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Игнатъева А.А., Карапетян Т.Э., Чубаров В.В., Зурабов А.Ю. и др. Оценка эффективности и безопасности гелей для местного применения «Фагогин» и «Фагодерм», содержащих бактериофаги для профилактики раневых осложнений у родильниц. *Акушерство и гинекология*. 2019;6(1):126–131. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.126-131>.
39. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Игнатъева А.А., Карапетян Т.Э., Чубаров В.В., Зурабов А.Ю. et al. Evaluation of the efficiency and safety of topical application of the bacteriophage-containing gels "Fagodin" and "Fagoderma" for the prevention of wound complications in puerperas. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2019;6(1):126–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.126-131>.
40. Зурабов А.Ю., Жиленьков Е.Л., Попов Д.В., Попова В.М., Панова О.С., Гурочкина Л.П. Фаговый препарат «Фагодерм» и перспективы его использования в дерматологии и косметологии. *Вестник эстетической медицины*. 2012;11(3):56–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18079355>.
41. Зурабов А.Ю., Жиленьков Е.Л., Попов Д.В., Попова В.М., Панова О.С., Гурочкина Л.П. Фагодерм фаге подготовка и его применение perspectives in dermatology and cosmetology. *Vestnik Esteticheskoi Meditsiny*. 2012;11(3):56–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18079355>.

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru

Немер Алаа А.М., аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; dr.alaa.nemer@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Alaa A.M. Nemer, Postgraduate Student of Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; dr.alaa.nemer@gmail.com