

ბაქტერიოფაგების გამოყენების თავისებურებები კლინიკურ პრაქტიკაში

ი.გ კორინთელი¹, ე.ფაღავა², ყ.ფაღავა¹

¹-თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა და მოზარდთა მედიცინის დეპარტამენტი

²-თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ეპიდემიოლოგიისა და ბიოსტატისტიკის დეპარტამენტი

ინფექციებით გამოწვეული დაავადებები მსოფლიოს მოსახლეობის ავადობის ერთ-ერთი ხშირი მიზეზია. მიუხედავად 21-ე საუკუნის სამეცნიერო და ტექნოლოგიური მიღწევებისა, კვლავ მაღალია ინფექციებით სიკვდილობის მაჩვენებელი. ჯანმო-ს 2016 წლის მონაცემებით, ავადობის სტრუქტურაში ინფექციებით გამოწვეული ავადმყოფობები მე-4-ე ადგილს იკავებს. ამავე წელს, მსოფლიოს მასშტაბით 3 მილიონამდე პაციენტისთვის, ქვედა სასუნთქი გზების ინფექცია ლეტალური გამოსავლით დასრულდა [1]. ეტიოლოგიურ ფაქტორებს შორის, ბაქტერიულ ინფექციებს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია და მათი მკურნალობის დღემდე არსებულ უალტერნატივო მეთოდი ანტიბიოტიკების გამოყენებაა, თუმცა ბოლო წლებში ანტიბიოტიკების არამიზნობრივმა გამოყენებამ განსაკუთრებით გაზარდა ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული შტამების რიცხვი, რამაც ხელი შეუშალა ბაქტერიული ინფექციების მკურნალობას და გაზარდა არასასურველი გამოსავლის რისკი [2].

ანტიბიოტიკრეზისტენტობის მზარდი საფრთხიდან გამომდინარე, მსოფლიოში აქტიურად მიმდინარეობას სხვადასხვა სახის კვლევები, რომელიც მიმართულია ანტიბიოტიკების გამოყენების ოპტიმიზაციის და მათი შესაძლო ალტერნატივის შემუშავების და დანერგვისთვის. ამ მხრივ განსაკუთრებით გაზრდილია ინტერესი ბაქტერიოფაგების მიმართ. ბაქტერიოფაგი წარმოადგენს ვირუსს, რომელსაც აქვს უნარი დააინფიციროს და გაანადგუროს ბაქტერიის უჯრედი. აქვს სპეციფიურობა ბაქტერიების გარკვეული შტამების წინააღმდეგ, მათ შორის ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტულ შტამებზე [3].

ბაქტერიოფაგის გამოყენებას ხანგრძლივი ისტორია აქვს, ანტიბიოტიკების შექმნამდე იგი წარმოადგენდა ინფექციური დაავადებების სამკურნალო ძირითად საშუალებას, თუმცა მოგვიანებით ანტიბიოტიკებმა შეამცირა მათი გამოყენება და გარკვეულ წილად მივიწყებული იქნა. ბოლო წლებში ანტიბიოტიკების რეზისტენტობის გაზრდილმა საფრთხემ კვლავ გამოიწვია ინტერესი ბაქტერიოფაგების მიმართ. ამჟამად აქტიურად მიმდინარეობს სხვადასხვა კვლევები ბაქტერიოფაგების გამოყენების ეფექტურობის დასადგენად, როგორც საქართველოში ასევე მის ფარგლებს გარეთ [4,5,6].

ბაქტერიოფაგი განიხილება, როგორც სხვადასხვა ინფექციის სამკურნალო საშუალებებად, განსაკუთრებით რეზისტენტული შტამებით გამოწვეული ინფექციების დროს [7]. შესაბამისად მათი გამოყენება დიდ ინტერესს იწვევს პრაქტიკოს ექიმებში. საქართველოში, ბაქტერიოფაგების სამკურნალწამლო ფორმის წარმოებას ხანგრძლივი ისტორია აქვს, ჩვენს ქვეყანას მათი წარმოების და ექსპორტის მხრივ მოწინავე ადგილი უკავია. 2017-2018 წლებში საქართველოდან საშუალოდ 100000 კოლოფი სხვადასხვა ფაგი იყო ექსპორტირებული სხვადასხვა ქვეყანაში [8]. აღნიშნული ფაქტი ცხადყოფს, რომ ფაგოთერაპია აქტუალურია დღევანდელი მსოფლიოსთვის და მნიშვნელოვანია საქართველოს, როგორც ბაქტერიოფაგის ყველაზე დიდი მწარმოებლის გამოცდილება. ამ საკითხის უკეთ შესასწავლად ძალზედ ინფორმატიული იქნება კლინიკურ პრაქტიკაში ბაქტერიოფაგების გამოყენების თავისებურებების დადგენა.

კვლევის მიზანს წამოადგენდა საქართველოში, სხვადასხვა სპეციალობის ექიმების მიერ, კლინიკურ პრაქტიკაში ბაქტერიოფაგების გამოყენების ძირითადი თავისებურებების შესწავლა. გამოვლენდა, რამდენად ხშირად ხდება მათი გამოყენება, რომელი სპეციალობის ექიმები იყენებენ

უმეტესად და რა დაავადებების დროს, როგორია ექიმების საერთო შეხედულება ფაგოთერაპიის მიმართ და როგორ შეიძლება შევუწყოთ ხელი ფაგოთერაპიას ანტიბაქტერიული მკურნალობის ოპტიმიზაციის პროცესში.

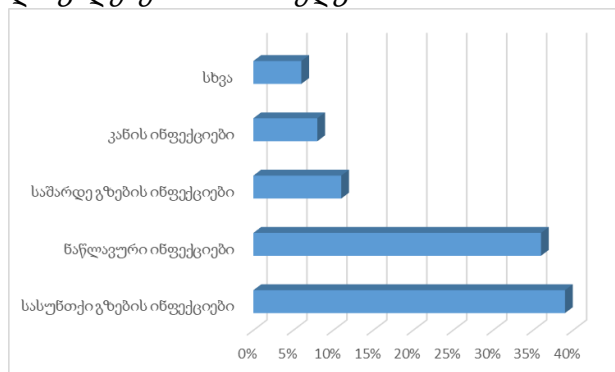
კვლევის მეთოდოლოგია: კლინიკურ პრაქტიკაში ბაქტერიოფაგების გამოყენების თავისებურებების შესწავლა ჩატარდა ანონიმური გამოკითხვის საშუალებით. კითხვარი მოიცავდა წინასწარ შერჩეულ 12 დახურულ შეკითხვას. კვლევაში მონაწილეობდნენ თბილისსა და რეგიონებში მულტიპროფილური კლინიკების ექიმები. გამოკითხვა იყო ანონიმური და გამოკითხულთა არცერთი მაიდენტიფიცირებელი მონაცემი არ აღრიცხულა.

კვლევის შედეგები: კვლევა ჩატარდა 2019 წლის ივნისის თვეში 8 მულტიპროფილურ კლინიკაში შიდა და ქვემო ქართლის, კახეთის, იმერეთის და სამცხე-ჯავახეთის რეგიონში. გამოკითხულ იქნა აღნიშნულ კლინიკებში მომუშავე 200 სხვადასხვა სპეციალობის ექიმი. მათგან 90 იყო მოზრდილთა თერაპიული მიმართულების სპეციალისტი, 84 პედიატრი და 26 ქირურგი.

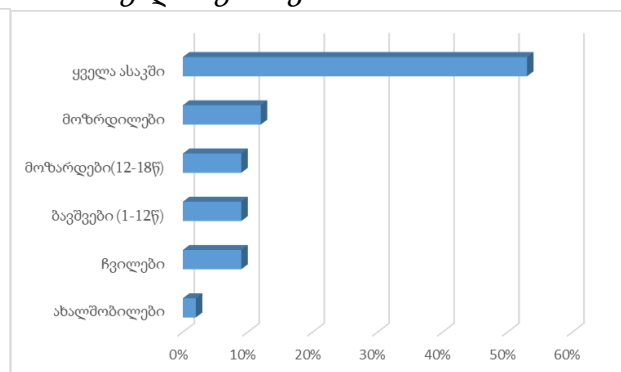
გამოკითხულთაგან უმრავლესობა (71.2%) იყენებს ბაქტერიოფაგს სამედიცინო პრაქტიკაში და შემთხვევათა 97% მას ნიშნავს ამბულატორიულად. უმეტესად ფაგებს იყენებენ ექიმები, რომელთა ასაკი მერყეობს 45 დან-55 წლამდე (53.4%), ხოლო შედარებით ნაკლებად 25 დან-35 წლამდე ექიმები (11.0%). ძირითადად ფაგს იყენებენ მოზრდილთა თერაპიული პროფილის ექიმები (45.2%). შედარებით ნაკლებად პედიატრები (35.5%), თუმცა პედიატრების უმრავლესობა ბაქტერიოფაგს უნიშნავს თავისი პაციენტების დაახლოებით 21%-30%, თერაპიული მიმართულების სპეციალისტები კი 10%-20%-ს. ქირურგიული მიმართულების ექიმები კი ფაგს ყველაზე დაბალი სიხშირით იყენებენ და თავისი პაციენტების 10%-ზე ნაკლებს უნიშნავენ.

ექიმები ბაქტერიოფაგებს, ყველაზე ხშირად და თითქმის თანაბრად იყენებენ სასუნთქი სისტემის (39.7%) და ნაწლავური ინფექციების (36.2%) დროს. შედარებით ნაკლებად კი საშარდე სისტემის (11.8%) და კანის ინფექციების (8.5%) შემთხვევაში. (დიაგრამა 1). ამასთანავე ექიმების უმრავლესობა (53.1%) თვლის, რომ ფაგების გამოყენება შესაძლებელია ყველა ასაკში (დიაგრამა 2).

დიაგრამა 1 ბაქტერიოფაგების გამოყენება დაავადებების მიხედვით



დიაგრამა 2 ბაქტერიოფაგების გამოყენება სხვადასხვა ასაკში



გამოკითხულთა 47.7% ფაგს იყენებს ანტიბიოტიკის გარეშე. სამკურნალო წამლო ფორმებიდან, ყველაზე ხშირად გამოიყენება პიობაქტერიოფაგი (43.1%) და ინტესტი ფაგი (32.3%). შედარებით ნაკლებად. სტაფილოკოკის ფაგი (16.4%) და სხვა ბაქტერიოფაგები (8.1%).

ექიმების 41.6%, 5 ქულიანი სისტემიდან ბაქტერიოფაგის ეფექტურობას აფასებს 4 ქულით. 38.2%-მა შეაფასა 5 ქულით ხოლო 4.7% ყველაზე დაბალი, 1 ქულით აფასებს. საერთო ჯამში ექიმების მოსაზრებით, საქართველოში ბაქტერიოფაგზე მოთხოვნილებას ფარმაცევტული ფირმები საშუალოდ აკმაყოფილებენ და გამოკითხულთა უმრავლესობა 55.7%, ამ მაჩვენებელს 5 ქულიანი სისტემიდან აფასებს 3 ქულით. მნიშვნელოვანი შედეგები იქნა მიღებული

ფაგოთერაპიის საკითხებზე ექიმების რეკომენდაციების შესწავლისას. ექიმების 23.3% ისურვებს რომ შემცირდეს ბაზარზე ბაქტერიოფაგის ფასი, 24.6% ის აზრით უფრო ხელმისაწვდომი უნდა გახდეს პაციენტებისთვის, 25.1% რეკომენდაციას უწევს, ბაქტერიოფაგის შესახებ ეროვნული გაიდლაინის შემუშავებას და 28.2% ისურვებდა მიეღო უფრო მეტი ინფორმაცია და სიახლე ფაგოთერაპიის საკითხებზე.

დასკვნები და რეკომენდაციები: ჩვენი კვლევის შედეგად შეგვიძლია შევაფასოთ კლინიკურ პრაქტიკაში ბაქტერიოფაგების გამოყენების ძირითადი თავისებურებები. რაც საშუალებას გვაძლევს დავინახოთ რეალური მდგომარეობა და ის ფაქტორები რომელიც გავლენას ახდენს ფაგოთერაპიაზე. შედეგების მიხედვით აღსანიშნავია, რომ სხვადასხვა სპეციალობის ექიმების უმრავლესობა კლინიკურ პრაქტიკაში იყენებს ფაგს. მათგან უმეტესად თერაპიული მიმართულებები გამოირჩევიან. თუმცა როგორც მოსალოდნელი იყო ფაგები პედიატრიაში უფრო მეტი ინტენსივობით გამოიყენება. 45-55 წლის ექიმები უფრო ხშირად ნიშნავენ ფაგებს, რაც მიუთითებს, რომ ხანგრძლივი სამუშაო გამოცდილების მქონე ექიმები უფრო ენდობიან ფაგს. ვაინაიდან ისინი ფლობენ მეტ ინფორმაციას ფაგებზე და ამავე დროს მისი ეფექტურობა გამოცდილი აქვთ კლინიკურ პრაქტიკაში. აღნიშნულიდან გამომდინარე სასურველი იქნებოდა ახალგაზრდა ექიმებისთვის მეტი ინფორმაციის მიწოდება ფაგოთერაპიის შესახებ, როგორც პრე ისე პოსტ დიპლომური სწავლების პროცესში.

უპირატესად ფაგები გამოიყენება სასუნთქი და ნაწლავური ინფექციების სამკურნალოდ, რასაც კიდევ უფრო ამტკიცებს ის ფაქტი რომ ყველაზე ხშირად პიოზაქტერიოფაგი და ინტესტი ფაგი ინიშნება. დადებით ტენდენციად შეიძლება ჩაითვალოს ექიმების მიერ ფაგის დანიშვნის მაღალი მაჩვენებელი ანტიბიოტიკის გარეშე. ეს მიუთითებს, რომ იმფექციური დაავადებების მკურნალობის გარკვეულ ეტაპზე ექიმები ფაგს მიიჩნევენ, როგორც ანტიბიოტიკის ალტერნატივას. ამასთანავე გამოკითხულთა უმრავლესობა ფაგს იყენებს ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, რაც ადასტურებს, ფაგის უსაფრთხოებას და გვერდითი ეფექტების არარსებობას. საერთო ჯამში ფაგის ეფექტურობის შეფასებისას 5 ქულიანი სისტემიდან, ექიმების თითქმის თანაბარმა რაოდენობამ გამოიყენა 4 და 5 ქულა.

ფარმაცევტულ ბაზარზე ფაგის ხელმისაწვდომობის შედარებით დაბალი შეფასება არ შეიძლება ჩაითვალოს დადებითად, რადგან ეს ხელს უშლის პაციენტის მიერ ეფექტური მკურნალობის ჩატარებას და თავის მხრივ გაზრდის ანტიბიოტიკების გამოყენების მაჩვენებელს.

რაც შეეხება ექიმების მოსაზრებებს ფაგოთერაპიის გაუმჯობესების შესახებ, აქ თითქმის თანაბრად გადანაწილდა პოზიციები 4 მიმართულებით. კერძოდ ფარმაცევტულ ბაზარზე ფაგის ხელმისაწვდომობის გაზრდა, ფასის შემცირება, ეროვნული გაიდლაინის შემუშავება და უფრო მეტი ინფორმაციის მიწოდება სიახლეების შესახებ. ყველა ეს საკითხები შესაძლებელია იყოს გამოყენებული ფაგოთერაპიის ოპტიმიზაციის მიზნით.

ფარმაცევტული ფირმების მიერ ფაგის, როგორც სამამულო წარმოების მედიკამენტზე ფასის გადახედვა და ლოჯისტიკის გაუმჯობესება ქვეყნის მასშტაბით, ხელს შეუწყობს ფაგების ხელმისაწვდომობას, ასევე არსებულ გაიდლაინებში ფაგის, როგორც ანტიბიოტიკის შესაძლო ალტერნატივის ან დამხმარე საშუალების შეტანა თუნდაც ექსპერტული მოსაზრების სახით. ფაგების გამოყენების ოპტიმიზაციის მიზნით განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მოხდეს ახალი კლინიკური კვლევების ხელშეწყობა და პოპულარიზაცია. ეს კიდევ უფრო გაზრდის ფაგის როლს ინფექციური დაავადებების მკურნალობაში.

ლიტერატურა:

1 WHO-Global Health Observatory (GHO) data. 10 causes of death, Situation and trends https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/

2 Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. /Versporten A et al/. *The Lancet*, Volume 6, Issue 6, e619-629, June 2018

3 Bacteriophage Therapy: Advances in Formulation Strategies and Human Clinical Trials /Vandenheuevel D et al/. *Annual Review of Virology*, Volume 2, e599-618, Nov 2015

4 Some immunological changes in children with bacterial infections treated with bacteriophages /Pagava K. et al/. *Georgian Medical News*, 2012(212), e64-69, Nov 2012

5 What happens when the child gets bacteriophage per os? /Pagava K. et al/. *Georgian Medical News*, 2011(101-105), e196-197, Jul 2011

6 Per os given bacteriophages changes the clinical course of diseases caused by bacterial agents in children. /Pagava K. et al/. *Georgian Medical News*, 2012(211), e60-66, Oct 2012

7 Design and Preclinical Development of a Phage Product for the Treatment of Antibiotic-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections /Lehman SM et al /. *Viruses* 2019, Volume 11, No. 1, e88, Jun 2019

8 ფარმაცევტული საქმიანობის უწყობრივი რეესტრი, იმპორტ/ექსპორტის ანალიზი <http://pharmacy.moh.gov.ge>

Peculiarities of Bacteriophages Use in Clinical Practice

I. G. Korinteli¹, H. Phagava², K. Pagava¹

¹ -Child and Adolescent Medicine Department, Tbilisi State Medical University

² - Department of Epidemiology and Biostatistics, Tbilisi State Medical University

Infectious diseases are one of the most common causes of morbidity worldwide. Despite the scientific and technological advances of the 21st century, the mortality rate of infections remains high. Inappropriate use of antibiotics in recent years has particularly increased the number of antibiotic-resistant strains. Bacteriophage is a virus, which has an ability to destroy a bacterial cell, including antibiotic-resistant strains. Bacteriophage is considered as an alternative treatment for respiratory and gastrointestinal infections. Therefore, it will be very informative to identify the features of bacteriophage use in clinical practice.

The aim was to study bacteriophage use in clinical practice in Georgia by various physicians. A questionnaire was used to assess the bacteriophage use. Overall 200 acting physicians were interviewed. 71.2% of respondents use phage in clinical practice. Most frequently are being used pyobacteriophage (43.1%) and intestiphage (32.3%) Most of them treat adults. However, as expected, phages are used more extensively in pediatrics. The phages are mainly used for treatment of respiratory and intestinal infections. Commonly doctors prescribe a phage without antibiotic which is a positive trend. 38.2% of physicians assessed the efficiency of the phage as 5 out of 5 (4.7% assessed it as 1 out of 5). It has been shown that in order to improve phagotherapy it is important to increase phage availability, reduce prices, develop national guidelines and provide more information about bacteriophages.

ბაქტერიოფაგების გამოყენების თავისებურებები კლინიკურ პრაქტიკაში

ი.გ. კორინთელი¹, ე.ფაღავა², ყ.ფაღავა¹

¹-თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა და მოზარდთა მედიცინის დეპარტამენტი

²-თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ეპიდემიოლოგიისა და ბიოსტატისტიკის დეპარტამენტი

ინფექციებით გამოწვეული დაავადებები მსოფლიოს მოსახლეობის ავადობის ერთ-ერთი ხშირი მიზეზია. მიუხედავად 21-ე საუკუნის სამეცნიერო და ტექნოლოგიური მიღწევებისა, კვლავ მაღალია ინფექციებით სიკვდილობის მაჩვენებელი. ბოლო წლებში ანტიბიოტიკების არამიზნობრივმა გამოყენებამ განსაკუთრებით გაზარდა ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული შტამების რიცხვი, რამაც ხელი შეუშალა ბაქტერიული ინფექციების მკურნალობას და გაზარდა არასასურველი გამოსავლის რისკი. ბაქტერიოფაგი წარმოადგენს ვირუსს, რომელსაც აქვს უნარი დააინფიციროს და გაანადგუროს ბაქტერიის უჯრედი. აქვს სპეციფიურობა ბაქტერიების გარკვეული შტამების წინააღმდეგ, მათ შორის ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტულ შტამებზე. ამ საკითხის უკეთ შესასწავლად ძალზედ ინფორმატიული იქნება კლინიკურ პრაქტიკაში ბაქტერიოფაგების გამოყენების თავისებურებების დადგენა.

კვლევის მიზანს წამოადგენდა საქართველოში, სხვადასხვა სპეციალობის ექიმების მიერ, კლინიკურ პრაქტიკაში ბაქტერიოფაგების გამოყენების ძირითადი თავისებურებების შესწავლა, რომელიც ჩატარდა ანონიმური გამოკითხვის საშუალებით. გამოკითხული 200 სხვადასხვა სპეციალობის ექიმიდან, 71.2% იყენებს ბაქტერიოფაგს სამედიცინო პრაქტიკაში. ყველაზე ხშირად გამოიყენება პიობაქტერიოფაგი (43.1%) და ინტესტი ფაგი (32.3%). ძირითადად გამოიყენება რესპირატორული და ნაწლავის ინფექციების სამკურნალოდ. უხშირესად, ექიმები ნიშნავენ ფაგებს ანტიბიოტიკის გარეშე, რაც დადებით ტენდენციას წარმოადგენს. ექიმების 38.2% -მა 5 ქულიანი სისტემიდან ფაგების ეფექტურობა შეაფასა 5 ქულით. (4.7% -მა შეაფასა 5-დან 1). ფაგოთერაპიის გასაუმჯობესებლად მნიშვნელოვანია ფაგების ხელმისაწვდომობის გაზრდა, ფასების შემცირება, გაიდლაინის შემუშავება და მეტი ინფორმაციის მიწოდება ბაქტერიოფაგების შესახებ.