

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Н.В. Саперкин<sup>1</sup>, О.В. Ковалишена<sup>1</sup>, Д.В. Квашнина<sup>1</sup>, Э. Раузендал<sup>2</sup>, Р. Схолтен<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> Университет Утрехта, Утрехт, Нидерланды

<sup>3</sup> Университет Утрехта, Кохране Нидерланды, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды

### Efficiency of phage therapy in humans: systematic review

N.V. Saperkin<sup>1</sup>, O.V. Kovalishena<sup>1</sup>, D.V. Kvashnina<sup>1</sup>, E. Ruizendaal<sup>2</sup>, R. Scholten<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Privolzhskiy Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia

<sup>2</sup> Utrecht University, Utrecht, Netherlands

<sup>3</sup> Utrecht University, Cochrane Netherlands, University Medical Center, Utrecht, Netherlands

### Резюме

**Цель:** оценка использования бактериофагов, применяемых для профилактики или лечения бактериальных инфекций у людей.

**Метод:** поиск информации проведен в англо- и русскоязычных базах данных в 2018 г. Критерии отбора оригинальных статей: рандомизированные контролируемые испытания; описан как минимум один исход, значимый для пациента; взрослые и дети, обоюбого пола, с диагнозом бактериальной инфекции или лица с риском заражения. Три автора независимо друг от друга отбирали исследования, извлекали данные и оценивали риск систематической ошибки. Для мета-анализа использована модель случайных эффектов. **Исходы:** выздоровление; клиническое улучшение; изменение числа обострений; рецидив инфекции; качество жизни; элиминация или уменьшение нагрузки патогена в анатомическом локусе.

**Результаты:** после критической оценки литературы мы включили 13 публикаций: исследования лечения ( $n = 9$ ) и исследования профилактики ( $n = 4$ ). Из них 5 исследований были проведены в России и бывшем СССР, 3 – в США, 2 – в Западной Европе, 2 – в Азии. 8 исследований было с участием взрослых пациентов. 5 работ касались инфекций кожи и мягких тканей, 6 – кишечных инфекций, 1 – инфекции дыхательных путей, 1 – болезни уха. Включенные исследования были опубликованы в 1965–2018 гг. По всем видам систематической ошибки 35–90% РКИ имели низкий риск. Мета-анализ был возможен только для побочных явлений, связанных с фагами, и для заживления ран: 0,74 (95% ДИ 0,68–1,2) и 0,91 (95% ДИ 0,68–1,2) соответственно.

**Выводы:** с учетом сформировавшейся доказательной базы, благоприятный эффект фаготерапии не вызывает сомнений. Однако наше исследование позволяет сделать лишь предварительные выводы. Широкое признание бактериофагов мировой наукой для лечения и профилактики требует проведения РКИ должного методологического качества и мощности.

**Ключевые слова:** бактериофаг, лечение, терапия, профилактика, бактериальная инфекция, систематический обзор, мета-анализ, смещение, раны, побочное действие.

### Abstract

**Successful implementation of lytic virulent bacteriophages in clinical practice requires convincing evidence of its safety and efficacy.**

**Design:** We searched in CENTRAL, MEDLINE, Embase, and Russian-language literature databases in May 2018. Original articles must fulfill the following eligibility criteria: randomized controlled trials investigating the effects of phage therapy in people with bacterial infections; at least one patient outcome was reported. Three review authors independently selected studies, extracted data, and assessed risk of bias. We used random-effects models for meta-analysis.

**Participants:** adults and children of both sexes with bacterial infection, including multi-drug resistant variants, or individuals at risk of infection.

**Outcomes:** recovery or resolution of infection; clinical improvement; change in number of exacerbations; recurrence of infection; quality of life; elimination or load reduction of a pathogen in an anatomical compartment.

**Results:** We included 13 trials (issued in 1965–2018) including 9 treatment studies and 4 prevention studies. Overall, eight randomized trials involved adults. Five studies addressed skin and soft tissues infections, six studies concerned intestinal infections, one study addressed respiratory tract infection and one study – ear infection. Across bias domains, 35–90% of trials scored low risk of bias. Meta-analysis for adverse events attributable to phages and for wound healing provided us with pooled relative risks of 0.74 (95% CI 0.68;1.2) and 0.91 (95% CI 0.68;1.2) respectively.

**Conclusions:** Beneficial effect of bacteriophages can be demonstrated and not refuted. However, our study led to tentative conclusions. The conduct of well-designed and sufficiently powered trials would facilitate registration and wide accepting of bacteriophage treatment.

**Key words:** bacteriophage, therapy, prophylaxis, bacterial infection, systematic review, meta-analysis, bias, wound, adverse event.

## Введение

В последние годы значительное внимание уделяется распространению резистентности бактерий к антибиотикам, дезинфектантам и антисептикам. Ограниченный выбор эффективных противомикробных препаратов, а также снижение темпов разработки и внедрения в клиническую практику новых препаратов борьбы с микроорганизмами знаменуют собой начало «постантибиотиковой эры». Эти факты вызывают бурную дискуссию и ставят большое количество крайне актуальных и неотложных вопросов, касающихся медицинских и эпидемиологических рисков [1–3]. ВОЗ определяет бактериофаги как «новый терапевтический подход» в качестве альтернативы в борьбе с возбудителями бактериальных инфекций. Особенности механизма действия фагов в организме человека широко описаны в научной литературе [2–6]. В медицинской практике некоторых стран много десятилетий активно используются как моно-, так и поливалентные коммерческие и адаптированные препараты фагов.

Начиная с 1950–1960-х гг., интерес к использованию бактериофагов в западной медицине заметно уменьшился в результате выдающихся успехов лечения антибиотиками. Тем не менее, научные работы в этой области не прекращались в СССР (особенно в России и Грузии), Польше и Румынии [7, 8]. В течение последнего десятилетия клинико-эпидемиологический потенциал бактериофагов вновь привлек к себе внимание в научных кругах. Более того, в настоящее время этот подход широко освещается в средствах массовой информации, привлекая внимание специалистов в разных областях не только на локальном, но и на национальном уровне [2, 3, 7]. Многочисленные повествовательные обзоры литературы по исследованию бактериофагов иллюстрируют возможности практического применения фагов в сельском хозяйстве, медицине и ветеринарии, а также пищевой промышленности и сфере безопасности пищевых продуктов [2, 5, 8]. В XXI в., вероятно, одной из первых попыток критически применить этот способ терапии в Европе были российские рекомендации по рациональному использованию бактериофагов в клинической и противэпидемической практике [9]. Недавний отчет института RIVM (нидер. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Нидерланды) представляет собой еще один примечательный пример. В этих документах обсуждаются принципы и возможные препятствия на пути применения бактериофагов [1, 10].

Проявление активного интереса мировой научной и медицинской общественности к бактериофагам, несомненно, требует критической и беспристрастной оценки, основанной на принци-

пах доказательной медицины. В настоящее время накоплено много эмпирических знаний в разных странах. Тем не менее, очевидна нехватка хорошо спланированных, с достаточной статистической мощностью, клинических контролируемых исследований терапевтической и профилактической эффективности фагов. Среди публикаций на данную тему, как правило, встречаются описания клинических случаев, неконтролируемые или наблюдательные исследования, к сожалению, не имеющие высокого уровня доказательности в вопросах лечения и профилактики [1, 11]. Перечисленные обстоятельства могут стать серьезными препятствиями для тщательной оценки эффективности фагов и полноценного внедрения бактериофаготерапии за пределами стран Восточной Европы, несмотря на очевидные преимущества этого способа борьбы с микроорганизмами в «постантибиотиковую» эру. В данной статье мы пытаемся преодолеть эти препятствия путем систематического обзора оригинальных исследований, посвященных фаготерапии.

## Цели и задачи

Систематический обзор направлен на оценку эффективности бактериофагов для профилактики или лечения бактериальных инфекций у людей. Для отбора публикаций оригинальных исследований, а также анализа содержащейся в них информации были использованы строгие научные методы. Такой подход к синтезу результатов научных исследований обеспечивает применение предварительно заданных критериев включения и сводит к минимуму риск смещения (систематической ошибки) при формулировании выводов. Необходимо отметить, что такой подход к проведению исследования заранее документируется посредством протокола систематического обзора. В нашем случае протокол был зарегистрирован в международном реестре PROSPERO под номером CRD42018100813.

## Материалы и методы

Для проведения систематического обзора мы рассматривали исследования, удовлетворявшие следующим критериям:

1. Типы исследований. Наиболее объективные и надежные оценки эффективности фаготерапии могут быть получены в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и квази-РКИ. Тем не менее, было предположено, что нерандомизированные сравнительные исследования (ретроспективные и проспективные) станут возможным дополнительным источником информации.

2. Типы участников. В систематический обзор включены различные контингенты: взрослые, дети, обоих полов, с диагнозом бактериальной ин-

фекции (включая вызванную микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью), а также лица с повышенным риском заражения бактериальной инфекцией (например, профессиональные, социальные и другие группы риска).

3. Типы вмешательств. В исследовании сравнивались следующие вмешательства: 1) препарат фагов (любого производителя, в любой дозе и с любой длительностью курса) с лечением антибиотиками, стандартным лечением, плацебо или отсутствием терапии; 2) бактериофаги в сочетании со стандартной терапией (включая антибиотики, обычный уход) в сравнении со стандартной терапией.

4. Типы исходов. Нами были тщательно отображены преимущественно истинные (клинически значимые) исходы: выздоровление или разрешение инфекционно-воспалительного процесса; клиническое улучшение, измеряемое продолжительностью симптоматики, её количественными параметрами с помощью шкал и т.д.; изменение числа обострений. Это позволяло продемонстрировать возможные преимущества и риски фаготерапии. Выбор исходов был основан на видовом составе микроорганизмов, а также анатомических локусах инфекционного процесса. Вторичные исходы были определены с учетом клинических и микробиологических параметров и подразумевали: рецидив инфекции применительно к хронической патологии; качество жизни, измеренное соответствующими оценочными шкалами; устранение или снижение нагрузки (скорости выделения бактерией) патогена в анатомическом локусе.

Низкий риск побочных эффектов, ассоциированных с использованием бактериофагов, является в настоящее время широко признанным. Тем не менее, мы допускали некоторые варианты нежелательных реакций, таких как отклонения в лабораторных анализах (например, необычные изменения гемограммы или биохимического состава крови), аллергические реакции, генерализация инфекционного процесса, повторное возникновение антибиотикорезистентности и токсические реакции.

#### *Методика поиска оригинальных исследований*

Формулировка поискового вопроса, вытекающего из цели исследования, построена в формате PICO. Проведение поиска оригинальных исходов происходило независимо от языка или статуса публикации (опубликовано, не опубликовано или на стадии публикации) как в электронных базах данных MEDLINE (PubMed) (с 1935 по 2018 г.), Embase (с 1935 г. по май 2018 г.), Кокрановского центрального реестра контролируемых испытаний — CENTRAL (с 1999 г. по май 2018 г.), eLibrary (с 1988 по 2017 г.), Российской научной библиотеки диссертаций по медицине, фармако-

логии и ветеринарной медицине (с 1980 г. по июль 2018 г.), Российской государственной библиотеки (с 1980 г. по июль 2018 г.) и Государственного реестра лекарственных средств (с 2000 по 2017 г.), так и в печатных источниках информации. Для этого были использованы основные лексические единицы на английском языке: «bacteriophage», «phage», «treatment», «therapy», «prevention» и их русскоязычные аналоги: «бактериофаг», «лечение», «терапия», «профилактика».

Для каждой базы данных на английском языке была разработана индивидуальная стратегия поиска с использованием MeSH-терминов (так называемые тематические медицинские заголовки), а также произвольных текстов. Списки предметных рубрик, уникальных для каждого источника информации, использовались для создания отдельных частей поисковых стратегий. Мы изучили спектр терминов, используемых для описания бактериофаготерапии/профилактики в литературе, просмотрев случайную выборку из 30 исследований. Все варианты впоследствии использовались как свободные текстовые слова в вышеупомянутых базах данных. В попытке сбалансировать специфичность и чувствительность в поисковой стратегии, по примеру PubMed, нами были определены наиболее надежные сочетания MeSH-терминов, слов из названий статей и их резюме, а также логических операторов. Чтобы учесть совпадения, группы слов объединялись между собой с помощью оператора OR (ИЛИ).

Поскольку термины и словарь, используемые для поиска, не стандартизированы между базами данных, было необходимо адаптировать стратегии поиска для каждой базы данных. Для сравнения цитирований из Medline и Embase и определения совпадений найденные цитаты были загружены в программу EndNote Library. Описания стратегий поиска представлены в приложении.

#### *Сбор и анализ данных*

Данный этап работы проводился в соответствии с классическими Кохрановскими принципами [12]. Согласно протоколу систематического обзора, 3 человека (третий предусматривался для русскоязычных источников) независимо друг от друга просматривали заголовки и резюме, найденные в результате поиска. Были получены полнотекстовые описания исследований всех потенциально приемлемых исследований, и 3 человека независимо друг от друга оценивали их пригодность для включения в систематический обзор. Причины исключения некоторых исследований были детально описаны. Любые разногласия разрешались путем обсуждения. Повторы публикаций отклонялись, а множественные статьи об одном и том же исследовании были сведены воедино. Таким об-

разом, само исследование, а не статья, выступало в качестве единицы систематического обзора. Авторы обзора независимо друг от друга извлекали данные из каждого включенного исследования, а затем тщательно просматривали экстрагированные данные для выявления возможных ошибок.

Оценка риска смещения (систематической ошибки) в оригинальных исследованиях, как известно, является важным шагом при выполнении систематического обзора исследований эффективности бактериофагов. Независимая оценка методологического качества РКИ проводилась с использованием опросника Cochrane [12], а для нерандомизированных исследований – опросника ROBINS-I [13]. Данные методики предполагали оценку риска систематических ошибок (смещений) в нескольких аспектах дизайна эпидемиологического исследования: рандомизация, сокрытие принадлежности пациента к группе исследования, оценка исходов, пропуски данных и др.

Из каждого включенного исследования извлекалась информация об участниках (возраст, пол, нозологическая форма бактериальной инфекции, длительность и степень тяжести заболевания, иммуносупрессивные состояния, степень антибиотикорезистентности, чувствительность микроорганизма к бактериофагам), сравниваемых вмешательствах (описание препарата бактериофага, доза, способ введения, продолжительность фототерапии, прием антибиотиков), исходах лечения, которые были оценены, а также о продолжительности наблюдения. Для каждого исхода описывалось количество участников, включенных в исследование, и количество участников, проанализированных в каждой группе. Для дихотомических исходов эффекты вмешательства выражались в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для непрерывных данных были использованы среднее значение, стандартное отклонение и общее количество участников. Для данных типа «времени до наступления события» мы использовали показатель отношение угроз (hazard ratio, или HR), а для непрерывных исходов рассчитана разница средних величин (РС) с 95% ДИ. Если для измерения одного и того же типа исходов авторами использовались разные подходы, была рассчитана стандартизированная разница средних (СРС).

Для изучения и оценки неоднородности применялся визуальный анализ лесовидных диаграмм, тест  $\chi^2$ , а также статистика  $I^2$ . Потенциальные источники клинической и методологической гетерогенности изучались путем анализа подгрупп и анализа чувствительности соответственно [12].

В некоторых случаях мы связывались с авторами оригинального исследования для получения до-

полнительных данных, касающихся его качества (из 6 запросов ответ был получен на 4). Использовали программное обеспечение R(RStudio) и RevMan 5.3, для управления работой с источниками использовалась онлайн-платформа Covidence.

## Результаты

На рисунке 1 посредством диаграммы PRISMA показан ход исследования. В целом, при работе с источниками было исключено большинство исследований *in vitro* и моделей на лабораторных животных (такие работы изначально были преобладающим типом публикаций на английском языке). После полноценного и многоэтапного скрининга статей (всего 3192) в итоговый вариант систематического обзора вошло 13 рандомизированных исследований лечения бактериофагами и фагопрофилактики, которые были проведены в 7 странах [14–26].



Рис. 1. Блок-схема PRISMA, отражающая работу с источниками данных

### Описание исследований, включенных в систематический обзор

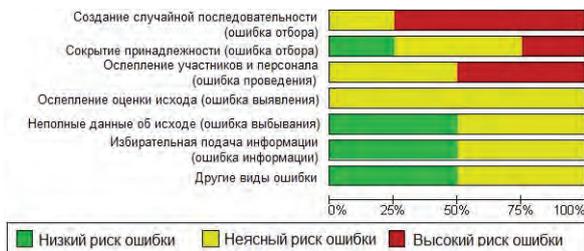
Включенные рандомизированные исследования, опубликованные в период с 1965 по 2018 г., можно разделить на две группы: использование бактериофагов для лечения ( $n = 9$ ) и использование бактериофагов для профилактики инфекционных болезней ( $n = 4$ ). Из них 5 исследований были проведены в России и СССР, 3 исследования – в США, 2 – в Западной Европе и 2 – в Азии. Взрослые лица были задействованы в 8 рандомизированных исследованиях. 5 исследований касались инфекций кожи и мягких тканей, 6 исследований – кишечных инфекций, 1 исследование – инфекций дыхательных путей и еще 1 – инфекции уха.

### Риск смещения (систематической ошибки) в исследованиях

Оценка риска систематической ошибки (далее — ошибка) была дана отдельно для исследований фаготерапии и фагопрофилактики (рис. 2, 3). Что касается ошибки, вызванной неполными данными об исходах, и иных видов ошибки, в большинстве исследований отмечен низкий риск таких смещений ( $n = 7$  (78%) и  $n = 8$  (89%) соответственно). Риски ошибки отбора и ошибки, связанной с выявлением исхода, часто были в исследованиях неясными ( $n = 5$  (55%) и  $n = 4$  (44%) соответственно), что могло быть связано с плохим описанием сокрытия распределения пациентов по группам и ослепления оценки исходов. Две трети исследований имели низкий риск смещения, связанного с проведением рандомизации, а также маскировкой персонала и участников (в равных долях,  $n = 6$  каждое).



**Рис. 2.** Оценка риска систематической ошибки в исследованиях фаготерапии (ось ОХ — процент исследований с определенным риском смещения; ось ОУ — вид систематической ошибки)



**Рис. 3.** Оценка риска систематической ошибки в исследованиях фагопрофилактики (ось ОХ — процент исследований с определенным риском смещения; ось ОУ — вид систематической ошибки)

Среди 4 исследований, рассматривавших фагопрофилактику, 3 работы имели высокий риск ошибки, связанной с проведением рандомизации. В целом, все 4 исследования характеризовались неясным риском ошибки как минимум в 1 из компонентов дизайна. Половина исследований характеризовались неясным риском ошибки, связанной с ходом исследования. Кроме того, все исследования в систематическом обзоре показали неясный риск ошибки, связанной с маскированием исходов лечения.

### Эффект вмешательств: исследования фагопрофилактики

4 исследования были посвящены профилактике бактериальных кишечных инфекций, в частности шигеллеза и сальмонеллеза, путем назначения соответствующих бактериофагов.

2 профилактических исследования в этой группе имели сходный дизайн с точки зрения изучаемого заболевания (бактериальная дизентерия), плацебо в качестве сравнения и сходных участников, коими выступали военнослужащие молодого возраста.

В указанных экспериментах участвовали лица, проходившие военную службу в разных географических эндемичных районах бывшего СССР. Согласно работе Серебрянского В.С. и др. (1978), заболеваемость шигеллезом была высокой у участников, принимавших плацебо, и отношение уровней заболеваемости колебалось от 0,18 до 0,33, что означает меньший риск в экспериментальной группе по сравнению с контрольной [14]. Позднее Анпилов Л.И. и др. (1984) сообщали и о несколько более широком диапазоне значений: от 0,16 до 0,52 [15]. В обоих исследованиях этиологическая доля (т.е. процент случаев, которые могут быть предотвращены путем использования бактериофагов) увеличилась до 82% и  $82,5 \pm 1,4\%$ . Однако из-за недостаточно полного описания полученных результатов в указанных исследованиях не представлялось возможным должным образом количественно оценить результаты.

Эпидемиологическая эффективность фагов также была изучена в двух других крупных исследованиях в СССР с участием детей в возрасте до 7 лет [16, 17]. Полевое исследование Невского М.В. и др. (1965) продемонстрировало значительное влияние сальмонеллезного бактериофага на показатели заболеваемости брюшным тифом в виде 90% снижения риска инфицирования среди фагированных детей,  $OR = 0,1$  (95% ДИ 0,01–0,5). Дизентерийный бактериофаг был изучен в плацебо-контролируемом исследовании Солодовникова Ю.П. и др. (1970) при участии детей, посещающих детские дошкольные учреждения [17]. Установлено, что кумулятивная инцидентность суммарно клинически и бактериологически подтвержденного ( $OR$  равен 0,43) и только бактериологически подтвержденного ( $OR$  0,4) шигеллеза ниже у лиц, получавших фаг. В этом случае максимальный эффект фаготерапии наблюдался в течение первых 3 дней после введения препарата бактериофага (для демонстрации значимости различий авторы привели критерий  $t > 3$ ). Тем не менее, особенности представления результатов, содержащихся в статье, не позволяли провести дальнейший синтез и анализ данных.

Отметим, что в этой группе исследований такие исходы, как качество жизни, время до рецидива инфекции и изменение числа обострений не были описаны ни в одном из исследований, включенных в данный систематический обзор.

#### *Эффекты вмешательств: исследования фаготерапии*

В 4 рандомизированных исследованиях были затронуты проблемы инфекций кожи и мягких тканей, а также инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) [18–21]. Данные нозологические формы были рассмотрены в 2 плацебо-контролируемых исследованиях: Rhoads (2009); Bryant (1965). В первом исследовании [18] с участием взрослых пациентов указано на меньшее количество случаев заживления ожоговых ран среди лиц, принимавших фаги, по сравнению с контрольной группой, но без статистически значимых различий:  $OR = 0,88$  (95% ДИ 0,43–1,78). Эффект фаготерапии был аналогичным и при динамической оценке на 12-й и 24-й неделе наблюдения.

Исследование Bryant (1965) не выявило существенного преимущества стафилококкового фага у детей с рецидивирующим фурункулезом в отношении всех заявленных исходов [19]. Особенностью этого исследования было использование в нем специфических исходов при оценке результатов лечения фурункулеза (например, число детей с наличием фурункулов в течение минимум 5 посещений врача; число детей с единичными или преимущественно единичными фурункулами и пр.). В группах сравнения бактериофаги не уступали альтернативному лечению, хотя авторы не отметили значимых различий в развитии патологических элементов кожи, возникавших при стафилококковой инфекции у детей.

В исследовании Jault et al. (2018), известном также как PhagoBurn, бактериофаги сравнивали с антибиотиками при лечении ожоговых ран у взрослых пациентов [20]. В группе принимавших фаги меньшая доля больных ответила на данное лечение. Иными словами, риск полного заживления был на 40% выше у пациентов, пролеченных препаратами сравнения,  $OR = 0,6$  (95% ДИ 0,3–1,1). Тем не менее, статистически значимых различий с антибиотиками получено не было, а авторы исследования сообщили об использовании фаговых препаратов с заниженной концентрацией, которая отличалась от таковой в исходно приготовленном препарате.

Буданов П.В. и др. (2015) также сравнивали фаги с антибиотиками широкого спектра действия, приводя результаты, полученные в отношении ИОХВ у беременных, которым выполнялось кесарево сечение [21]. Определенный эффект поливалентного бактериофага был продемонстрирован в этом

исследовании: заживление раны первичным натяжением произошло у всех пациентов экспериментальной группы по сравнению с 99% (143 из 144) пациентов контрольной группы,  $OR = 1,01$  (95% ДИ 0,99–1,02). Следует отметить, что сроки оценки исходов лечения в этом клиническом испытании не были указаны.

Влияние бактериофаготерапии на бактериальную нагрузку было изучено в работах Jault (2018) и Wright (2009). В первом исследовании [20] показано более длительное время, необходимое для снижения бактериальной нагрузки в ране у пациентов, принимавших фаги, по сравнению с контрольной группой (отношение рисков 0,29 (95% ДИ 0,1–0,79).

Во втором исследовании (плацебо-контролируемый эксперимент) бактериофаги применялись у взрослых пациентов с хроническим отитом синенозной этиологии. В нем отмечался значительный эффект фаготерапии на концентрацию патогена как в динамике (21-й и 42-й день), так и суммарно за весь период наблюдения ( $P < 0,0001$ ), по сравнению с отсутствием различий в группе плацебо ( $P = 0,835$ ) [22].

2 исследования были посвящены использованию бактериофагов для лечения кишечных инфекций. Эти работы различались по препаратам сравнения, а также по типу включенных в испытание участников. Влияние специфического бактериофага на течение холеры у взрослых пациентов оценивали в работе Marčuk, 1971 [23]. Это исследование не обнаружило превосходства бактериофагов над антибиотиками с точки зрения следующих характеристик диареи: объем выделений, продолжительность диареи и длительность выделения микроорганизма. Аналогичные результаты были получены при сравнении лечения бактериофагами с плацебо.

2 исследования были посвящены применению фаготерапии среди детей (Sarker, 2016 и Marčuk, 1971). Первая работа представляет собой плацебо-контролируемое исследование по изучению пероральных препаратов фагов *E. coli*. Во втором исследовании, меньшем по объему выборки, показана эффективность противохолерных бактериофагов в сравнении с антибиотикотерапией (тетрациклин) [24]. Также следует отметить, что в этих двух исследованиях приняли участие пациенты разных возрастных групп, а именно: дети младшего возраста и дети 7–12 лет соответственно. Несмотря на различия в определениях количественных параметров диарейного синдрома, оба указанных исследования не выявили значимого влияния бактериофагов на улучшение клинического состояния, а также на выздоровление после инфекции в группах сравнения.

В работе Wright (2009) клиническое улучшение у пациентов, получавших бактериофаг, было подтверждено значительным уменьшением симптоматики. Тем не менее, статистических различий в частоте случаев выздоровления не было выявлено, о чем говорит  $OR = 1,2$  (95% ДИ 0,8 – 1,7) [22].

При выполнении систематического обзора не было найдено ни одного подобного исследования с участием детского населения.

Исследование Е.А. Бондаренко (2011) было направлено на изучение патологии полости рта у взрослых [25]. В нем описано влияние лечения поливалентным фагом на улучшение клинической картины у пациентов с гингивитом и пародонтитом. Исходы лечения оценивали с помощью традиционных стоматологических показателей. Среди пациентов с гингивитом разница в средних показателях по всем индексам, кроме одного (индекс зубного налета), свидетельствовала о значительном эффекте фаготерапии по сравнению с лечением антибиотиками. Использованные фаги способствовали улучшению гигиены полости рта, состояние которой определяли по упрощенному индексу гигиены полости рта (УИГР),  $PC = -0,6$  (95% ДИ -0,9; -0,3). Состояние десен оценивали по папиллярно-маргинально-альвеолярному индексу (ПМА) и индексу кровоточивости сосочков (ИКС). Указанные числовые параметры в группе лиц, использовавших фаги, отличались от группы сравнения:  $PC = -4,6$  (95% ДИ -8,3; -0,9) и -0,2 (95% ДИ -0,3; 0,1) соответственно; со статистически незначимыми различиями в последнем случае. Разница в средних значениях пародонтального индекса (СРITN) между группами фаготерапии и контроля равнялась -0,2, т.е. также в пользу лечения фагами. В отличие от больных гингивитом, о значимом влиянии фагов на течение пародонтита говорили только индексы УИГР и СРITN, то есть об улучшении гигиены полости рта и уменьшении потребности в лечении пародонта вследствие применения фаготерапии. Также стоит отметить, что аналогичных РКИ по изучению болезней полости рта с участием детей нами выявлено не было.

Воспалительные заболевания дыхательных путей были рассмотрены в единственном плацебо-контролируемом исследовании [26]. В этой работе не было представлено убедительного доказательства терапевтического эффекта стафилококковых фагов у детей с заболеванием дыхательных путей. В частности, в группе сравнения улучшение наступало на 40% чаще, в отличие от фаготерапии,  $OR = 1,4$  (95% ДИ 1,1-1,8). Кроме того, отношение показателей частоты симптомов простуды также указывало на статистически значимые различия между группами,  $OR = 2,2$  (95% ДИ 2,0 – 2,5).

*Мета-анализ риска побочных эффектов, ассоциированных с бактериофаготерапией*

Для оценки частоты нежелательных явлений, связанных с применением фагов, были рассмотрены результаты 6 исследований, в которых сообщалось об этих исходах. Согласно полученным данным, при раневой инфекции и ИОХВ поливалентные фаги оказались клинически безопасными при сравнении с антибиотиками (рис. 4). В исследовании [20] было зарегистрировано достоверно меньше случаев побочных реакций при использовании поливалентного антисинегнойного бактериофага по сравнению с серебросодержащим антибактериальным препаратом,  $OR = 0,4$  (95% ДИ 0,1 – 1,3). Как и в первом случае, в другом исследовании [21] не было обнаружено существенной разницы между поливалентным фагом и антибиотиками по частоте возникновения нежелательных реакций,  $OR = 0,3$  (95% ДИ 0,01 – 5,8). Это факт подтверждал должный уровень безопасности и переносимости фаготерапии, сопоставимый с таковым при использовании антибиотиков. В исследовании [22] было выявлено несколько больше, однако без достоверных различий, случаев побочных эффектов у людей с хроническим отитом, получавших антисинегнойный поливалентный бактериофаг в сравнении с препаратом контроля,  $OR = 1,2$  (95% ДИ 0,5 – 2,9). Таким образом, проведенный мета-анализ указывает на несущественные различия в профилях безопасности бактериофагов для лечения бактериальных инфекций по сравнению с препаратами сравнения, о чем свидетельствует суммарный показатель 0,74 (95% ДИ 0,38 – 1,43). Отсутствие достоверных различий между группами в данном случае может быть следствием небольшого количества исследований, включенных в анализ, а также недостаточного объема выборки. В свою очередь, это не гарантировало должную статистическую мощность для подтверждения различий между изучаемыми вмешательствами по данному исходу.



**Рис. 4.** Мета-анализ риска нежелательных реакций вследствие фаготерапии (ось ОХ — отношение рисков)

## Обсуждение

В данном обзоре были обобщены результаты имеющихся рандомизированных контролируемых исследований по использованию бактериофагов, произведенных в разных странах и разными производителями, для профилактики или лечения бактериальной инфекции. В анализ вошли 13 РКИ, которые были опубликованы с 1965 по 2018 г. и посвящены различным нозологическим группам заболеваний. 9 работ касались фаготерапии; 6 из них были плацебо-контролируемыми (284 участника), в 3 действие фагов сравнивали с антибиотиками (370 участников). В 4 работах изучалась профилактика кишечной инфекции путем сравнения эффективности специфических фагов и антибиотиков (не менее 11 232 участников; точная оценка численности невозможна по причине отсутствия необходимых данных в некоторых исследованиях). В целом, результаты включенных в систематический обзор испытаний показывают, что с учётом современных требований необходимо уточнение доказательной базы в отношении эффективности использования бактериофагов.

Были выбраны первичные и вторичные исходы, соответствовавшие вероятным преимуществам и рискам использования фагов. Придерживаясь определенной стратегии поиска по всем базам данных, мы попытались минимизировать количество исследований, которые могли бы быть недоступны для изучения. Важно, чтобы систематический обзор полноценно отражал весь опыт использования фагов в медицинской практике. По нашим данным, количество исследований с неясным или высоким риском систематической ошибки несколько превышает таковое с низким показателем риска.

Разными исследователями отмечалась неодинаковая эффективность использования бактериофагов в качестве метода адьювантной терапии, стратегии деколонизации или потенциального средства для биологической дезинфекции [27–29]. Достаточно беглого взгляда на имеющиеся литературные данные, чтобы увидеть изобилие повествовательных обзоров, в которых авторы описывают различные аспекты применения бактериофагов в медицине (по нашим оценкам, 30 из 384 полных текстов, соответствовавшим критериям включения). Как правило, такие привычные широкой аудитории обзоры литературы сопровождаются довольно объемным списком литературы. Тем не менее, опыт систематических обзоров по этой теме достаточно мал, в частности, мы нашли только два протокола систематических обзоров [30, 31]. В них фаготерапия рассматривалась только как возможный компонент более сложного вмешательства (например, стратегия деколонизации) [28, 30] или обобщенные данные

*in vivo* (например, на моделях животных с ослабленным иммунитетом) [31].

Как упоминалось ранее, организация и проведение клинических испытаний эффективности бактериофагов могут столкнуться с рядом препятствий. Все эти обстоятельства следует учитывать при планировании РКИ, должным образом отражать в протоколе исследования, который в дальнейшем может быть опубликован, предваряя само исследование.

## Сильные стороны

Назначение фагов больному с инфекцией, как известно, может быть показано в силу ряда причин. Мы предприняли попытку дать критическую оценку, обобщая информацию и соединяя воедино доказательную базу о лечении бактериальной инфекции фагами у людей. Обширный систематический поиск в электронных базах данных позволил выявить публикации, которые касались изучаемого вмешательства.

Обнаружение «фаговых» исследований может показаться, на первый взгляд, простой процедурой. Исходя из нашего опыта, мы постарались найти нужные рандомизированные исследования независимо от языка публикации или ее статуса (опубликована и не опубликована). Поиск в популярных международных базах данных литературы был дополнен несколькими базами данных на русском языке, а также Государственным реестром лекарственных средств. Мы учитывали некоторые особенности русскоязычных источников информации, с которыми может столкнуться англоязычный исследователь. Ввиду сложившихся «традиций» и специфики представления результатов научных исследований в России и странах бывшего СССР мы также обращали внимание на потенциальные данные, извлеченные нами из текстов диссертаций на соискание ученой степени кандидата или доктора наук. С этой целью мы использовали Научную библиотеку диссертаций по медицине, фармакологии и ветеринарной медицине и Российскую государственную библиотеку. Как правило, диссертации включали в себя полномасштабные описания исследований и многих их нюансов, которые не всегда могут быть отражены в формате журнальной статьи.

Затем мы оценивали методологическое качество каждого исследования, применяя строгие и надежные методические инструменты [12, 13]. Данные о качестве первичных исследований, посвященных использованию бактериофагов, являются первыми в своем роде (см. рис. 2, 3). Кроме того, проведенное исследование расширяет наши представления о неодинаковом риске систематической ошибки в широком спектре отобранных нами рандомизированных исследований. Полу-

ченные данные важно учитывать при разработке будущих исследований, а также при критическом анализе уже проведенных работ.

### *Ограничения*

Однако стоит отметить и некоторые ограничения, которые имеет представленный систематический обзор. Во-первых, в рамках проведенного поиска нам не удалось получить все необходимые полные тексты статей (как на русском, так и на английском языке), что привело к исключению 30 публикаций, которые могли быть использованы в работе. Во-вторых, РКИ оказались непреобладающим типом исследований эффективности фаготерапии. Необходимо отметить, что оценка многочисленных нерандомизированных исследований действия фагов также заслуживает внимания и являлась отдельным фрагментом нашей работы. В-третьих, ограниченное количество существующих РКИ и их гетерогенность не позволили нам провести всесторонний мета-анализ. Тем не менее, была представлена непосредственная оценка риска систематической ошибки, которая отчасти давала возможность предварительного мета-анализа включенных рандомизированных исследований. В-четвертых, хотя наши предварительные результаты указывают, что влияние фагов на иммунологический статус больного было подробно описано в некоторых научных работах, в представленном исследовании мы не сосредотачивались на этом типе исхода, который можно квалифицировать как вторичный. С клинической точки зрения, следует обратить внимание на два возможных вторичных исхода, которые могут представлять дополнительный интерес: воздействие фагов на микробиоту организма человека, а также изменение иммунологического статуса пациента.

Наконец, некоторые технические особенности использования русскоязычных источников данных также заслуживают внимания. Например, eLibrary является быстро развивающейся и ценной базой данных, которая предоставляет пользователю доступ к полным текстам практически всех медицинских журналов, издаваемых в России и за рубежом. Тем не менее, недостаточно функциональная поисковая система представляет собой значительное ограничение для поиска и отбора исследований. Это не умаляет значение eLibrary, но должно учитываться при выполнении систематического обзора.

### **Заключение**

#### *Последствия для практики*

Бактериофаги остаются перспективным и действенным средством воздействия на возбудителя инфекции. Фаготерапия находится в фокусе при-

стального внимания ученых России, Западной Европы, США и пр. Несомненно, организаторам здравоохранения, эпидемиологам и клиницистам в настоящий момент необходима актуальная оценка фактических данных, касающихся преимуществ, эффективности и безопасности бактериофаготерапии, а также использования фагов для контроля и профилактики инфекций (например, в комплексе противоэпидемических мероприятий, биологическая дезинфекция). Наши результаты говорят о безусловном наличии определенной доказательной базы терапевтического потенциала у бактериофагов (хотя для некоторых нозологических форм мы наблюдали противоречивые доказательства эффективности, это не должно быть препятствием на пути дальнейшего изучения и использования бактериофагов).

#### *Перспективы для дальнейших исследований*

Химические противомикробные препараты остаются флагманом лечения большинства важнейших заболеваний бактериального генеза. Безусловно, изучение альтернативных стратегий должно включать бактериофаготерапию, о которой накоплен большой научно-практический опыт. Важное значение для формирования доказательной базы эффективности бактериофагов имеют хорошо спланированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, в которых объективная рандомизация участников может гарантировать скрытие распределения пациентов по группам в соответствии с назначенным лечением. Когда препараты бактериофагов и антибиотиков не могут быть идентичными, имеет смысл предусмотреть контролируемое исследование с помощью двух плацебо, что сохраняет ослепление. Более того, РКИ должны основываться на достаточной выборке и ожидаемой степени выбывания участников из исследования. Испытания, обладающие достаточной мощностью, как известно, способны выявлять эффект определенной величины, что необходимо учитывать при использовании фагов как у взрослых, так и у детей. Анализ по назначенному вмешательству (известный как ITT-анализ) — это предпочтительный вариант обработки данных, потому что такой подход отражает реалистичную клиническую практику. В свете идеи прозрачных и воспроизводимых исследований, целесообразными становятся регистрация и доступность протоколов исследований, с возможным их опубликованием. Кроме того, еще одним важным элементом систематического обзора является выбор ориентированных на пациента исходов (результатов лечения), таких как выздоровление или разрешение инфекции (частота и сроки), клиническое улучшение, рецидив инфекции (частота случаев и время до наступления), качество жизни, а также количественные микробиоло-

гические характеристики, включая снижение бактериальной нагрузки, изменение резистентности возбудителей к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам и потребление антибиотиков. Кроме того, при работе с результатами профилактических исследований важно рассматривать изменения показателей заболеваемости, летальности и, возможно, смертности.

Проведение подобного систематического обзора может показаться амбициозной задачей с учетом современных взглядов на использование бактериофагов и существующих эмпирических знаний. Тем не менее, эта цель может быть вполне достижимой в случае проведения регулярного обновления информации, содержащейся в уже подготовленном нами систематическом обзоре, путем адекватного анализа вновь появляющихся исследований.

### Благодарности

Группа исследователей, задействованная в подготовке протокола и проведении систематического обзора, выражает благодарность за поддержку в осуществлении этого исследования со стороны Университета Утрехта (Нидерланды), библиотеке этого университета, голландскому представительству Кохрановского сообщества (Hoof L.), а также выражает признательность сотрудникам научной библиотеки Приволжского исследовательского медицинского университета (Нижний Новгород) И.А. Ценцовой и Е.И. Прикащевой.

### Приложение

#### Описание стратегий поиска в базах данных

Запрос	MEDLINE
1	therapy[Subheading] OR therapeutic use[Subheading]
2	Bacteriophages[MeSH] AND # 1
3	Phage Therapy[MeSH] OR phage therap*[tiab]
4	# 3 OR # 2
5	(# 4 OR bacteriophage therap*[tiab])
6	# 5 NOT (animals[MeSH Terms] NOT humans[mesh])

Запрос	EMBASE
1	'phage therapy'/exp
2	(phage NEAR/2 therap*):ti,ab,de
3	'bacteriophage'/dm_dt, dm_th
4	(bacteriophage NEAR/5 therap*):ti,ab,kw,de
5	# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4
6	# 5 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)
7	# 6 AND [embase]/lim

Запрос	Кохрановский регистр исследований CENTRAL
1	Phage Therapy:mh,ЕН
2	phage therap*:ti,ab,kw
3	bacteriophage therap*:ti,ab,kw
4	# 1 OR # 2 OR # 3

Запрос	eLIBRARY.RU
A	
1	бактериофаг* или фаг* Тематика: Медицина и здравоохранение Поиск без учета морфологии
2	лечение или терапия или использование или применение
B – ключевые слова и их фрагменты	
1	Бактериофаг
2	Эффективность
3	Профилак
4	Фаготерапия

### Литература

1. Bacteriophage therapy: advances in formulation strategies and human clinical trials / Vandenneuvel D., Lavigne R., Brüßow H. // Annu. Rev. Virol. — 2015. — №2. — P. 599-618. doi: 10.1146/annurevvirol-100114-054915.
2. Abedon, S.T. Phage Therapy: Various perspectives on how to improve the art / S.T. Abedon // Methods Mol Biol. — 2018. — 1734. — P.113-127. doi: 10.1007/978-1-4939-7604-1\_11.
3. Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases / Górski A., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Fortuna W. [et al.] // Front Microbiol. — 2016. -7. — P. 1515. doi: 10.3389/fmicb.2016.01515
4. Bacteriophages: a therapy concept against multi-drug resistant bacteria / Rohde C., Wittman J., Kutter E. // Surgical infections. — 2018. -№19(8). — P. 1-8. doi.org/10.1089/sur.2018.184
5. Оптимизация применения бактериофагов для борьбы с инфекциями по результатам регионального микробиологического мониторинга / Р.Ф. Чаньшева, О.В. Ковалишена, Т.В. Присада // Медицинский альманах. — 2017. — № 4 (49). — С. 33 – 37.
6. Medina C, López-Baena FJ, editor(s). Host-pathogen interactions: methods and protocols, Methods in molecular biology. 2018; 1734. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7604-1\_11
7. Applications of bacteriophages in the treatment of localized infections in humans / Morozova V.V., Vlassov V.V., Tikunova N.V. // Front Microbiol. — 2018. — 9. — P. 1696. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01696
8. Bacteriophages in therapy and prevention of acute intestinal infections in children // Aleshkin A.V., Zeigarnik M.V., Bochkareva S.S Voprosy // Prakticheskoi Pediatrii. — 2016. — №11(1). — P. 52 – 56. doi: 10.20953/1817-7646-2016-1-52-56
9. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике : федеральные клинические (методические) рекомендации / [Асланов Б. И. и др.] ; М-во здравоохранения Российской Федерации, Нац. ассоц. специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. — Нижний Новгород : Ремедиум Приволжье, 2014. — 54 с.

10. Bacteriophagen: huidige kennis, onderzoek en toepassingen / David S. et al. // RIVM Briefrapport 2018-0044. 38 p. Available from <http://hdl.handle.net/10029/621984>
11. A wake-up call: we need phage therapy now / Moeling K., Broecker F., Will C. // *Viruses*. — 2018. — №10. — P. 688. doi:10.3390/v10120688
12. Higgins, J.P., Green, S., editor(s). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011. Режим доступа: [handbook.cochrane.org](http://handbook.cochrane.org)
13. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions / Sterne J.A.C., Hernán M.A., Reeves B.C., Savović J. et al. // *BMJ*; 2016. — S. 355. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
14. Prophylactic effectiveness of a dysentery bacteriophage / Serebrianskiĭ V.S. Sokolovskii A.S. // *Voen Med Zh.* — 1978. — №6. — P. 46-48.
15. Анпилов, Л.И. Профилактическая эффективность сухого поливалентного дизентерийного бактериофага в организованных коллективах / Л.И. Анпилов, А.А.Прокудин // *Военно-медицинский журнал*. — 1984. — №5. — С. 39–40.
16. Фагопрофилактика брюшного тифа у детей дошкольного возраста / М.В. Невский [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 1965. — № 42 (12). — P. 62–63.
17. Профилактическое применение сухого поливалентного дизентерийного бактериофага с пектином в детских дошкольных учреждениях. I. Результаты строго контролируемого эпидемиологического опыта (Ярославль, 1968) / Ю.П. Солодовников [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 1970. — № 5. — С. 131–137.
18. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial / Rhoads D.D., Wolcott R.D., Kusowski M.A., Wolcott B.M. et al. // *Journal of Wound Care*. — 2009. — № 18(6). — P.237-243.
19. Treatment of recurrent furunculosis with staphylococcal bacteriophage-lysed vaccine / Bryant R.E., Sanford J.P., Alcoze T. // *JAMA*. — 1965. — №194(1). — P. 11-14.
20. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial / Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay J.P. et al. // *Lancet Infect Dis*. — 2019. — №19(1). — P. 35-45.
21. Метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения / П.В. Буданов [и др.] // *Медицинский совет*. — 2015. — №20. — С. 78-81.
22. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy / Wright A., Hawkins C.H., Anggård E.E., Harper D.R. // *Clin Otolaryngol*. — 2009. -№34(4). — P.349-357.
23. Clinical studies of the use of bacteriophage in the treatment of cholera / Marčuk L.M., Nikiforov V.N., Scerbak J.F., Levitov T.A. et al. // *Bull World Health Organ*. — 1971. — № 45(1). — P. 77-83.
24. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh / Sarker S.A., Sultana S., Reuteler G., Moine D. et al. // *EBioMedicine*. — 2016. — №4. — P. 124-137.
25. Бондаренко, Е.А. Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения топицической фаготерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта : дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.14 / Бондаренко Елена Артуровна; [Место защиты: Ом. гос. мед. акад.]. — Пермь, 2011. — 147 с.
26. Bacteriophage therapy in infective childhood asthma / Wittig H.J., Raffetto J.F., Bason R. // *JAMA*. — 1966. — №196(5). — P. 435.
27. Application of Bacteriophage-containing Aerosol against Nosocomial Transmission of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit.2016 / Ho Y.H., Tseng C.C., Wang L.S., Chen Y.T., Ho G.J., Lin T.Y., et al. // *PLoS ONE*. — №11(12): e0168380. doi:10.1371/journal.pone.0168380
28. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis / Hurley M.N., Forrester D.L., Smyth A.R. // *Cochrane Database of Systematic Reviews 2013*; 6: Art. No.: CD008037. DOI: 10.1002/14651858.CD008037.pub3.
29. Бактериофаги для купирования вспышки, вызванной *Staphylococcus aureus*, в отделении реанимации новорожденных / Б.И. Асланов [и др.] // *Медицинский альманах*. — 2015. — № 5 (40). — С. 115–118.
30. Decolonisation strategies targeting carriage of multi-drug resistant Gram-negative organisms / Tacconelli E., Torres-Cisneros J.R-B., Eggimann Ph., de Smet A.M. et al. // *PROSPERO 2017 CRD42017082729*. — ([http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42017082729](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017082729))
31. Evaluation of bacteriophage therapy against the multi-drug resistant ESKAPE organisms in an immunocompromised model: a systematic review / El Haddad L., Harb C., Gebara M., Stibich M. et al. *PROSPERO 2018 CRD42018088332*. — ([http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42018088332](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088332))

## References

- Bacteriophage therapy: advances in formulation strategies and human clinical trials / Vandenhuevel D., Lavigne R., Brüßow H. // *Annu. Rev. Virol.* — 2015. — №2. — P. 599-618. doi: 10.1146/annurevvirol-100114-054915.
- Abedon, S.T. Phage Therapy: Various perspectives on how to improve the art / S.T. Abedon // *Methods Mol Biol.* — 2018. — P.113-127. doi: 10.1007/978-1-4939-7604-1\_11.
- Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases / Górski A., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Fortuna W. [et al.] // *Front Microbiol.* — 2016. -7. — P. 1515. doi: 10.3389/fmicb.2016.01515
- Bacteriophages: a therapy concept against multi-drug resistant bacteria / Rohde C., Wittman J., Kutter E. // *Surgical infections*. — 2018. -№19(8). — P. 1-8. doi.org/10.1089/sur.2018.184
- Optimizacija primenjenja bakteriofagov dlja borby s infekcijami po rezultatam regionalnogo mikrobiologicheskogo monitoringa / Chanysheva R.F., Kovalishena O.V., Prisada T.V. // *Medicinskij al'manah*. — 2017. -№4(49). — S. 33-37.
- Medina C, López-Baena FJ, editor(s). *Host-pathogen interactions: methods and protocols*, *Methods in molecular biology*. 2018; 1734. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7604-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7604-1_11)
- Applications of bacteriophages in the treatment of localized infections in humans / Morozova V.V., Vlassov V.V., Tikunova N.V. // *Front Microbiol.* — 2018. — 9. — P. 1696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01696>
- Bacteriophages in therapy and prevention of acute intestinal infections in children // Aleshkin A.V., Zeigarnik M.V., Bochkareva S.S Voprosy // *Prakticheskoi Pediatrii*. — 2016. — №11(1). — P. 52–56. doi: 10.20953/1817-7646-2016-1-52-56
- Racional'noe primeneniye bakteriofagov v lechebnoj i protivojepidemicheskoy praktike : federal'nye klinicheskie (metodicheskie) rekomendacii / [Aslanov B. I. i dr.] ; M-vo zdruvoohranenija Rossijskoj Federacii, Nac. assoc. specialistov po kontrolju infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj po-

moshhi. — Nizhnij Novgorod : Remedium Privolzh'e, 2014. — 54 s.

10. Bacteriophagen: huidige kennis, onderzoek en toepassing / David S et al. // RIVM Briefrapport 2018-0044. 38 p. Available from <http://hdl.handle.net/10029/621984>

11. A wake-up call: we need phage therapy now / Moeling K., Broecker F., Will C. // *Viruses*. — 2018. — №10. — P. 688. doi:10.3390/v10120688

12. Higgins, J.P., Green, S., editor(s). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Режим доступа: [handbook.cochrane.org](http://handbook.cochrane.org)

13. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions / Sterne J.A.C., Hernán M.A., Reeves B.C., Savović J. et al. // *BMJ*; 2016. — S. 355. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>

14. Prophylactic effectiveness of a dysentery bacteriophage / Serebrianskii V.S. Sokolovskii A.S. // *Voen Med Zh.* — 1978. — №6. — P. 46-48.

15. Anpilov, L.I., Prokudin, A.A. Profilakticheskaja jeffektivnost' suhogo polivalentnogo dizenterijnogo bakteriofaga v organizovannykh kolektivah / L.I. Anpilov, A.A. Prokudin // *Voenno-medicinskij zhurnal*. — 1984. — №5. — S. 39-40.

16. Fagoprofilaktika brjushnogo tifa u detej doshkol'nogo vozrasta / Nevskij M.V., Potatueva O.N., Rakhimov A.R., Bgashva V.S. [i dr.] // *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. — 1965. — №42(12). — S 62-63.

17. Profilakticheskoe primenenie suhogo polivalentnogo dizenterijnogo bakteriofaga s pektinom v detskih doshkol'nyh uchrezhdenijah. I. Rezul'taty strogo kontroliruemogo jepidemiologicheskogo opyta (Jaroslavl', 1968) / Solodovnikov Ju.P., Pavlova L.I., Emel'janov P.I., Garnova N.A. [i dr.] // *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. — 1970. — №5. — S. 131-137.

18. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial / Rhoads D.D., Wolcott R.D., Kuskowski M.A., Wolcott B.M. et al. // *Journal of Wound Care*. — 2009. — № 18(6). — P.237-243.

19. Treatment of recurrent furunculosis with staphylococcal bacteriophage-lysed vaccine / Bryant R.E., Sanford J.P., Alcoze T. // *JAMA*. — 1965. — №194(1). — P. 11-14.

20. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial / Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay JP et al. // *Lancet Infect Dis*. — 2019. — №19(1). — P. 35-45.

21. Metod profilaktiki infekcionnyh oslozhnenij kesareva sechenija / Budanov P.V., Novahova Zh.D., Kabisashvili

M.K., Shubina, T.I. // *Medicinskij sovet*. — 2015. — №20. — S. 78-81.

22. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy / Wright A., Hawkins C.H., Anggård E.E., Harper D.R. // *Clin Otolaryngol*. — 2009. -№34(4). — P.349-357.

23. Clinical studies of the use of bacteriophage in the treatment of cholera / Marčuk L.M., Nikiforov V.N., Scerbak J.F., Levitov T.A. et al. // *Bull World Health Organ*. — 1971. — № 45(1). — P. 77-83.

24. Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh / Sarker S.A., Sultana S., Reuteler G., Moine D. et al. // *EBioMedicine*. — 2016. — №4. — P. 124-137.

25. Bondarenko, Elena Arturovna. Kliniko-mikrobiologicheskaja ocenka jeffektivnosti primenenija topicheskogo fagoterapii v kompleksnom lechenii vospalitel'nyh zabojevanij parodontita: dis. ... kandidata medicinskih nauk : 14.01.14 / Bondarenko Elena Arturovna; [Mesto zashhity: Om. gos. med. akad.]. — Perm', 2011. — 147 s.

26. Bacteriophage therapy in infective childhood asthma / Wittig H.J., Raffetto J.F., Bason R. // *JAMA*. — 1966. — №196(5). — P. 435.

27. Application of Bacteriophage-containing Aerosol against Nosocomial Transmission of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit.2016 / Ho Y.H., Tseng C.C., Wang L.S., Chen Y.T., Ho G.J., Lin T.Y., et al. / *PLoS ONE*. — №11(12): e0168380. doi:10.1371/journal.pone.0168380

28. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis / Hurley M.N., Forrester D.L., Smyth A.R. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 6: Art. No.: CD008037. DOI: 10.1002/14651858.CD008037.pub3.

29. Bakteriofagi dlja kupirovanija vspyshki, vyzvannoj *Staphylococcus aureus*, v otdelenii reanimacii novorozhdennyh / Aslanov B.I., Ljubimova A.V., Zueva L.P., Malashenko A.A. [i dr.] // *Medicinskij al'manah*. — 2015. — № 5 (40). — S. 115-118.

30. Decolonisation strategies targeting carriage of multi-drug resistant Gram-negative organisms / Tacconelli E., Torre-Cisneros J.R.-B., Eggimann Ph., de Smet A.M. et al. // *PROSPERO* 2017 CRD42017082729. — ([http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42017082729](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017082729))

31. Evaluation of bacteriophage therapy against the multi-drug resistant ESKAPE organisms in an immunocompromised model: a systematic review / El Haddad L., Harb C., Gebara M., Stibich M. et al. *PROSPERO* 2018 CRD42018088332. — ([http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42018088332](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018088332))

#### Авторский коллектив:

*Саперкин Николай Валентинович* — доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-903-847-45-89, e-mail: [saperkinnv@mail.ru](mailto:saperkinnv@mail.ru)

*Ковалишена Ольга Васильевна* — профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(831)422-13-33, e-mail: [kovalishena@mail.ru](mailto:kovalishena@mail.ru)

*Квашнина Дарья Валерьевна* — ассистент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(831)422-13-33, доб. 3623, e-mail: [daria\\_tsariova@mail.ru](mailto:daria_tsariova@mail.ru)

*Раузендал Эсмеј* — исследователь-микробиолог отдела медицинской микробиологии Университетского медицинского центра Университета Утрехта; тел.: +31-624-11-45-60, e-mail: [E.Ruizendaal@umcutrecht.nl](mailto:E.Ruizendaal@umcutrecht.nl)

*Схолтен Роб* — профессор кафедры эпидемиологии Университета Утрехта; тел.: +31-88-75-555-55, e-mail: [R.J.P.Scholten@umcutrecht.nl](mailto:R.J.P.Scholten@umcutrecht.nl)