

Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование)

Н. В. Белобородова¹, А. В. Гречко¹, М. М. Гуркова², А. Ю. Зурабов², Ф. М. Зурабов², А. Н. Кузовлев^{1*}, А. Ю. Меглей¹, М. В. Петрова^{1,4}, В. М. Попова², И. В. Редкин¹, Н. И. Сергеев³, Е. А. Черневская¹, М. Ю. Юрьев¹, А. А. Яковлев¹

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Научно-производственный центр «МикроМир», Россия, 107031, Москва, Нижний Кисельный пер., д. 5/23, стр.1

³ Российский научный центр рентгенорадиологии, Россия, 117997, г. Москва, Профсоюзная ул., д. 86

⁴ Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Adaptive Phage Therapy in the Treatment of Patients with Recurrent Pneumonia (Pilot Study)

Nataliya V. Beloborodova¹, Andrey V. Grechko¹, Marina M. Gurkova², Alexander Yu. Zurabov², Fedor M. Zurabov², Artem N. Kuzovlev^{1*}, Anastasiya Yu. Megley¹, Marina V. Petrova^{1,4}, Valentina M. Popova², Ivan V. Redkin¹, Nicolay I. Sergeev³, Ekaterina A. Chervenskaya¹, Mikhail Yu. Yuriev¹, Alexey A. Yakovlev¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., 2 bldg, 10703 Moscow, Russia

² Research and Production Center «MicroMir», 5/23 Nizhny Kiselny lane, bldg 1, 107031 Moscow, Russia

³ Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, 86 Profsoyuznaya Str., 117997 Moscow, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya Str., 117198 Moscow, Russia

Для цитирования: Н. В. Белобородова, А. В. Гречко, М. М. Гуркова, А. Ю. Зурабов, Ф. М. Зурабов, А. Н. Кузовлев, А. Ю. Меглей, М. В. Петрова, В. М. Попова, И. В. Редкин, Н. И. Сергеев, Е. А. Черневская, М. Ю. Юрьев, А. А. Яковлев. Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-4-14> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель. Оценка безопасности и эффективности технологии адаптивной фаготерапии в лечении пациентов с рецидивирующими пневмониями в нейрореаниматологии.

Материал и методы. В клиническое исследование включили 83 пациента в хроническом критическом состоянии с тяжелым повреждением головного мозга. У 43 пациентов ингаляционно применили комплексный препарат бактериофагов, адаптированный к госпитальным штаммам данного учреждения. Группу сравнения составили пациенты ($n=40$), получавшие традиционную антибактериальную терапию. Оценивали динамику клинико-лабораторных, инструментальных показателей, биомаркеров, результаты микробиологических и ПЦР-исследований бронхо-альвеолярного лаважа, в том числе — отдельно в подгруппах «фаготерапия с антибиотиками» ($n=29$) и «фаготерапия без антибиотиков» ($n=14$).

Результаты. Группы были сопоставимы по основным показателям (возраст, пол, диагноз, степень органических дисфункций по АРАСНЕ II, применение вазоактивных препаратов) и уровню бактериальной колонизации дыхательных путей антибиотикорезистентными штаммами. При ингаляционном введении комплексного препарата бактериофагов наблюдали хорошую переносимость, отсутствие клинически значимых побочных эффектов. По данным компьютерной томографии, к 21-му дню выявили значимое снижение степени повреждения легких. У пациентов, получавших лечение бактериофагами без антибиотиков, значительно снизилась потребность в проведении искусственной вентиляции

Адрес для корреспонденции:

*Артём Николаевич Кузовлев
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

*Artem N. Kuzovlev
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

легких. Летальность к 28-м сут. значимо не различалась: при фаготерапии — 2/43 (4,7%), в группе сравнения — 2/40 (5%).

Заключение. Первый опыт применения технологии адаптивной фаготерапии в лечении хронических реанимационных пациентов в нейрореаниматологии продемонстрировал безопасность ингаляционного введения комплексного препарата бактериофагов. Эффективность технологии подтверждена результатами лечения, полученными в группе фаготерапии, которые не уступали таковым в группе с традиционной антибиотикотерапией, а ряд клинико-лабораторных показателей имел тенденцию к улучшению даже в случаях полного отказа от антибиотиков в пользу бактериофагов.

Ключевые слова: антибиотики; резистентность; пневмония; бактериофаги; персонализация; фаготерапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary

Aim. To evaluate the safety and efficacy of the adaptive phage therapy technique in patients with recurrent pneumonia in neurological critical care.

Material and methods. The clinical study included 83 chronically critically ill patients with severe brain damage. The bacteriophage cocktail selected against specific hospital strains was administered by inhalation to 43 patients. The control group included 40 patients who received conventional antimicrobial therapy. The changes in clinical, laboratory and instrumental parameters, levels of biomarkers, microbiological and PCR tests of bronchoalveolar lavage fluid were assessed, including those in the «phage therapy with antibiotics» ($n=29$) and «phage therapy without antibiotics» ($n=14$) subgroups.

Results. The groups were comparable in terms of basic parameters (age, sex, diagnosis, organ dysfunction according to APACHE II, use of vasoactive drugs) and the level of airway colonization with antibiotic-resistant bacterial strains. Good tolerability and absence of clinically significant side effects were observed during inhaled administration of the bacteriophage cocktail. Computed tomography on day 21 showed a significant reduction in lung damage in patients who received bacteriophages. Patients treated with bacteriophages without antibiotics had significantly lower need for mechanical ventilation. The mortality rate on day 28 did not differ significantly and was 4.7% (2/43) in the bacteriophage-treated group vs 5% (2/40) in the control group.

Conclusion. The first experience of using the adaptive phage therapy technique in chronically critically ill patients in neurological intensive care demonstrated the safety of inhalational administration of the bacteriophage cocktail. The efficacy of the technique was confirmed by the treatment results obtained in the phage therapy group, which were not inferior to those in the group with conventional antibiotic therapy, while several clinical and laboratory parameters tended to improve even in patients who received bacteriophages and did not receive antibiotics.

Keywords: antibiotics; resistance; pneumonia; bacteriophages; personalization; phage therapy

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-6-4-14

Введение

Пациенты в хронических критических состояниях длительно находятся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), требуют проведения комплексного лечения, включающего замещение жизненно-важных функций организма. Все это создает предпосылки для затяжного и рецидивирующего течения пневмоний, связанных с инфицированием госпитальными полирезистентными штаммами бактерий.

На сегодняшний день арсенал антибиотиков для лечения пациентов в хронических критических состояниях практически исчерпан. Лечение инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, в том числе продуцентами карбапенемаз, вызывает значительные

трудности из-за крайне ограниченного выбора эффективных препаратов, их лечение характеризуется рядом негативных последствий, среди которых увеличение сроков госпитализации, ухудшение исходов лечения, а также рост прямых и непрямых затрат [1].

Потенциально многообещающей альтернативой применению антибиотиков может являться лечение и профилактика нозокомиальных инфекций с помощью бактериофагов. По своей природе они являются внутриклеточными облигатными паразитами бактерий и играют важную роль регулятора численности бактериальных популяций в природе. В 30–40-е годы XX века бактериофаги активно применяли в нашей стране в различных областях медицины. Однако начало промышленного производства пенициллина и других антибиотиков, а

также необходимость индивидуального подбора бактериофагов под конкретного возбудителя инфекции приостановили проведение крупномасштабных исследований и широкого применения бактериофагов на долгое время. Развитие молекулярно-биологических методов, а также технологий секвенирования геномов способствовали более рациональному подходу к отбору и применению лечебных бактериофагов, что позволило продолжить научные исследования в этом направлении [2, 3].

Накопленный клинический опыт демонстрирует высокую эффективность и безопасность лечебно-профилактических препаратов с бактериофагами при лечении инфекций в оториноларингологии, хирургии, урологии [4–6].

В систематическом обзоре литературы, опубликованном в 2019 году, обобщены результаты 13 исследований, проведенных в России, США, странах Западной Европы и Азии, в которых бактериофаги применены для лечения и профилактики инфекций у людей. В заключении обзора авторы признают, что благоприятный эффект фаготерапии не вызывает сомнений [7].

Традиционно бактериофаги используют для лечения инфекций, которые вызваны так называемыми «дикими» штаммами с природной антибиотикочувствительностью. В последние годы все больше исследователей и разработчиков противомикробных препаратов сообщают о возможности создавать и применять бактериофаги, активные в том числе против антибиотикорезистентных штаммов, в частности, против широкого ряда клинических изолятов *Staphylococcus aureus*. Экспериментальные работы на лабораторных животных подтверждают эффективность бактериофагов против антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, вызывающих пневмонию и сепсис [8–11]. В клиническом исследовании коллег из Австралии, опубликованном в журнале *Nature Microbiology* в 2020 году, эффективность препарата бактериофагов оценена у 13 пациентов с тяжелыми стафилококковыми инфекциями, включая инфекционный эндокардит и септический шок [12]. Препарат, созданный из трех бактериофагов, вводился внутривенно дважды в день в течение 14 дней под тщательным контролем гематологических и биохимических параметров; отмечена хорошая переносимость, высокая степень безопасности, отсутствие местных и системных побочных реакций. Однако для современных ОРИТ характерна циркуляция нескольких «проблемных» грамтрицательных и грамположительных штаммов одновременно. Более того, в условиях постоянного использования антибиотиков самых последних поко-

лений, с непредсказуемой периодичностью происходит селекция панрезистентных возбудителей, что угрожает вспышками госпитальных инфекций. В этих условиях необходим такой комплексный препарат, который будет содержать набор бактериофагов, активных в отношении всего перечня проблемных возбудителей конкретного ОРИТ. Кроме того, периодически необходимо контролировать активность подобного препарата, и, в случае селекции устойчивых штаммов, дополнять комплексный препарат новыми бактериофагами, другими словами — адаптировать к изменению микробного «пейзажа».

Решение этой непростой задачи осуществляется совместно коллективами ФНКЦ РР и НПЦ «МикроМир». На основе коллекции госпитальных бактерий в количестве 66 антибиотикорезистентных штаммов, выделенных от 40 реанимационных пациентов ФНКЦ РР, разработан комплексный препарат бактериофагов для ингаляционного введения и предложена технология адаптивной фаготерапии.

Комплексный препарат включает около 50 бактериофагов, активных в отношении возбудителей бактериальной инфекций дыхательных путей, преимущественно госпитальных полирезистентных штаммов, таких как *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*. В составе препарата содержится от 3 до 4 вирулентных бактериофагов к каждому из вышеперечисленных возбудителей.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности технологии адаптивной фаготерапии в лечении пациентов с рецидивирующими пневмониями в нейрореаниматологии.

Материал и методы

Вид клинического исследования: проспективное нерандомизированное открытое параллельное исследование.

Место проведения исследования: отделения реанимации и интенсивной терапии ФНКЦ РР, в которых проходит лечение пациентов с тяжелым повреждением головного мозга, преимущественно с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), черепно-мозговой травмы (ЧМТ), хирургического лечения опухолей головного мозга, аноксии и др. В данное исследование включали пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, переведенных из реанимационных отделений других лечебных учреждений в ФНКЦ РР для продолжения интенсивной терапии.

Термин «хроническое критическое состояние» применяется для описания пациентов, которые пережили острый период критического состояния (независимо от этиологии), но на длительный период остались пациентами, нуждающимися в методах интенсивного мониторинга и временного замещения жизненно важных функций [13].

Протокол исследования был рассмотрен и утвержден Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР №4/20 от 22.09.2020.

Группы пациентов. В соответствии с Протоколом в исследование проспективно включали взрослых пациентов, поступавших в ФНКЦ РР, при соответствии критериям включения:

1. Возраст пациента >18 лет.
2. Хроническое критическое состояние, лечение в ОРИТ более 2 недель, предшествующая антибиотикотерапия.
3. Перенесенная ранее пневмония с риском рецидива, клинические показания к антимикробной терапии (по данным КТ и др.)
4. Информированное согласие от пациента или ближайших родственников.

Критерии исключения:

1. Низкий шанс на выживание, по шкале SAPS II более 65 баллов.
2. Лечение иммуносупрессорами/кортикостероидами.
3. Признаки острой инфекции/сепсиса (критерии Sepsis-3).
4. Уровень прокальцитонина более 2 нг/мл.
5. Кандидемия.

Набор пациентов осуществляли поэтапно.

На первом этапе исследования последовательный набор пациентов, соответствующих критериям, осуществляли пассивно, без вмешательства в лечебный процесс, с фиксацией показателей клинико-лабораторного и микробиологического мониторинга в четырех точках (1-й день поступления, 7, 14-й дни и исход к 28 дню).

На втором этапе пациентам, включенным в исследование, дополнительно к традиционной антимикробной терапии, назначали комплекс бактериофагов (оценка безопасности).

На третьем этапе части пациентов при концентрации прокальцитонина не более 0,5 нг/мл назначали только комплекс бактериофагов без применения антибиотиков.

В исследование включили 83 пациента.

Основную группу 1 составили 43 пациента, получавших комплекс бактериофагов. Эту группу разделили на 2 подгруппы: «фаготерапия с антибиотиками» (антибиотики + комплекс бактериофагов, 1А), $n=29$ и «фаготерапия без антибиотиков» (только комплекс бактериофагов, 1Б), $n=14$.

В группу 2 включили пациентов, получавших традиционную антибактериальную терапию, $n=40$.

Пациентам проводили комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий: поддержание функций жизненно важных органов и систем, медикаментозную коррекцию уровня сознания, нутриционно-метаболическую терапию, симптоматическое лечение и др. Лечебные и реабилитационные мероприятия проводились специалистами, не владеющими информацией о включении пациентов в данное исследование.

Для анализа результатов компьютерной томографии органов грудной клетки использовали методику автоматического расчета объема поврежденной легочной ткани по типу матового стекла с помощью программного обеспечения «Ground glass». Проводили сегментацию правого и левого легких и трахеи с порогом -250HU. Внутри легких выделяли области повреждения с плотностями в пользовательском диапазоне (по умолчанию от -785HU до 150HU). С помощью морфологической операции «закрытие» исключили мелкие сосуды, которые были приняты за повреждение.

В ходе исследования пациенты находились под постоянным клинико-лабораторным мониторингом с оценкой объективных показателей состояния сердечно-сосудистой системы, неврологического статуса, функции органов дыхания, печени, почек, степени органной дисфункции по шкале SOFA. В динамике измеряли содержание биомаркеров сыворотки крови (СРБ, РСТ). Определение концентраций альбумина, мочевины, креатинина и СРБ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе AU 480 (Beckman Coulter; США) с применением оригинальных реагентов. Определение концентрации прокальцитонина осуществляли на иммунологическом анализаторе VIDAS (bioMerieux SA, Франция).

Независимыми врачами лабораторной диагностики проводились микробиологические исследования бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) с применением культуральных и ПЦР-методов. Для микробиологического исследования забирали утреннюю порцию мокроты в стерильные пробирки с соблюдением правил асептики. Временной интервал после последнего введения антибиотиков и забора мокроты составлял 8–12 часов. Транспортировку нативного клинического образца в бактериологическую лабораторию осуществляли незамедлительно. Идентификацию микроорганизмов и определение антибиотикочувствительности проводили на автоматизированной системе BD Phoenix-100 (США).

Для оценки таксономического состава БАЛ использовали набор реагентов для выделения ДНК из клинического материала «РИБО-преп» и наборы реагентов для выявления и количественного определения ДНК *Pseudomonas aeruginosa*, ДНК энтеробактерий (семейства *Enterobacteriaceae*), стафилококков (*Staphylococcus* spp.) и стрептококков (*Streptococcus* spp.). Качественную оценку генов антибиотикорезистентности проводили с использованием наборов реагентов для выявления генов приобретенных карбапенемаз групп KPC и OXA48-подобных (типы OXA48 и OXA162), генов приобретенных карбапенемаз класса МБЛ групп VIM, IMP и NDM («Amplisens»; Россия) методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени». Измерения проводили на амплификаторе планшетного типа CFX 96 (BioRad; США).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10.0. Применяли общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Шапиро–Уилка. Для анализа

Таблица 1. Общая характеристика пациентов.

Показатели	Значения показателей в группах				p 1А+1Б vs. 2
	1, n=43		2, n=40		
	1А, n=29	1Б, n=14	1А+1Б		
Возраст, медиана	62 (39–71)	50 (32–74)	60 (38–72)	64 (54–72)	0,177
Пол муж/ жен, n	20/9	10/4	30/13	21/19	0,120
Диагноз, n (%)					
Последствия:					
ОНМК	16 (55)	6 (43)	22 (51)	26 (65)	0,267
ЧМТ	9 (31)	4 (29)	13 (30)	7 (18)	0,206
операции на мозге	1 (4)	2 (14)	3 (7)	4 (10)	0,706
аноксии	3 (10)	2 (14)	5 (12)	3 (7)	0,714
Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II, 1-е сут., медиана	12 (8–15)	11 (10–16)	12 (10–15)	10 (8–14)	0,287
Потребность в ИВЛ, в 1-е сут., n (%)	14 (48)	5 (36)	19 (44)	24 (60)	0,189
Число антибиотикорезистентных бактерий в первом образце БАЛ, суммарно (в среднем на 1 пациента)	46/29 (1,6)	25/14 (1,8)	71 (1,7)	72 (1,8)	—

Примечание. Для табл. 1–6, рис. 1, 2: «1А» — антибиотики + комплекс бактериофагов; «1Б» — только комплекс бактериофагов; «2» — антибактериальная терапия без комплекса бактериофагов.

ненормально распределенных переменных использовали тест Манна–Уитни. Для сравнительного анализа количественных переменных применили критерий Уилкоксона. Для сравнения долей (частот) использовали точный критерий Фишера. Для сравнения долей в разные моменты времени использовали критерий Мак-Нимара (Табл. 4). Данные представили в виде медианы ± 25 –75 перцентилей (25–75 IQR). Критический уровень значимости установили на уровне 0,05, при наличии множественных попарных межгрупповых сравнений использовали поправку Бонферрони.

Результаты

В табл. 1 представили общие характеристики пациентов, включенных в исследование.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии повреждения головного мозга, тяжести состояния по шкалам и потребности в ИВЛ.

Оценку безопасности и эффективности применения комплексного препарата бактериофагов проводили с использованием клинических и лабораторных методов мониторинга.

Оценка клинических показателей. Неврологический статус всех пациентов в хроническом критическом состоянии динамики не претерпел. Не регистрировали различий между группами по степени выраженности острой дыхательной недостаточности, также не выявили статистически значимой динамики соотношения PaO_2/FiO_2 в группах. В группе 1А отмечали статистически значимую положительную динамику выраженности повреждения легких по данным компьютерной томографии легких (КТ) (табл. 2). В группе 1Б подобной динамики не наблюдали.

В группе 1Б за время наблюдения на самостоятельное дыхание перевели 1 пациента (6,7%), в группе 1А — 1 пациента (3,1%). Оценка степени органной дисфункции по шкале SOFA в группах не превышала 4–5 баллов во всех группах в течение исследования. Статистиче-

ски значимых различий между группами по частоте применения вазоактивных препаратов не выявили. В рамках исследования не регистрировали каких-либо клинически значимых побочных эффектов применения комплексного препарата бактериофагов. Летальность к 28-м сут. была сопоставима, в группе 1 — 5% (2/43), в группе 2 — 5% (2/40) ($p=1$), следует отметить, что в подгруппе 1Б летальных случаев не было.

В табл. 3 показано, что потребность в проведении ИВЛ имела тенденцию к росту у пациентов, получавших антибиотики (группа 2 и подгруппа 1А) и, напротив, снижалась в подгруппе 1Б, где применяли только бактериофаг. При мониторинге биохимических показателей в группе 2 выявили также статистически значимое снижение концентрации альбумина на 7-е сутки.

В табл. 4 привели сравнение групп по числу выявленных случаев, когда биохимические показатели печеночной или почечной дисфункции у пациентов превышали референсные значения.

Выявили, что в группе 2 и подгруппе 1А, где применяли антибиотики в течение 2-х недель, доля пациентов с повышенными значениями сохранялась или даже возрастала по сравнению с исходной точкой отсчета. В то же время в подгруппе 1Б, где пациентов лечили только бактериофагами без антибиотиков, такой закономерности не наблюдали, напротив, имела место тенденция к снижению числа случаев с повышенными биохимическими показателями, например АЛТ, АСТ, креатинин.

Динамика содержания биомаркеров. Одним из маркеров, позволяющих обоснованно отказаться от назначения антимикробной терапии, является прокальцитонин.

У большинства пациентов в хроническом критическом состоянии концентрация прокальцитонина была ниже референсных значений (0,25–0,50 нг/мл) в течение всего периода

Таблица 2. Динамика степени повреждения легких по данным компьютерной томографии легких.

Показатель	Сутки	Значение показателей в подгруппах		<i>p</i> (1A vs.1B) сравнение независимых групп Манна-Уитни
		1A, <i>n</i> =22*	1B, <i>n</i> =12*	
Объем легких, мл ³	1	3198 (2524–4221)	3125 (2580–3441)	0,510
	21	3844 (2341–4503)	2983 (2336–3705)	0,292
<i>p</i> (1 vs 21 сутки) сравнение парных выборок по критерию Уилкоксона		0,485	0,530	—
Объем повреждения легких, %	1	33 (16–40)	30 (18–37)	0,683
	21	22 (10–38)	30 (4–56)	0,736
<i>p</i> (1 vs 21 сутки) сравнение парных выборок по критерию Уилкоксона		0,027	0,859	—

Примечание. * — данные по КТ легких приведены не у всех пациентов, а лишь у 34 из 43 (80%) в связи с тем, что на некоторых снимках метод автоматического расчета объема поврежденной легочной ткани оказался неприменим.

Таблица 3. Динамика ряда клинико-лабораторных показателей в первые две недели лечения в группах сравнения.

Клинико-лабораторные показатели	Значения показателей в группах			<i>p</i> 1A+1B vs. 2	
	1, <i>n</i> =43		2, <i>n</i> =40		
	1A, <i>n</i> =29	1B, <i>n</i> =14	1A+1B		
ИВЛ, 1 сутки, <i>n</i> (%)	14/29 (48)	5/14 (36)	19/43 (44)	24/40 (60)	0,189
ИВЛ, 7 сутки, <i>n</i> (%)	18/29 (62)	3/14 (21)	21/43 (49)	25/40 (63)	0,270
ИВЛ, 14 сутки, <i>n</i> (%)	15/27 (56)	2/14 (14)	17/41 (41)	25/39 (64)	0,048
Альбумин, 1 сут., г/л	30 (27–33)	31 (25–35)	30 (26–32)	28 (24–35)	0,549
Альбумин, 7 сут., г/л	30 (28–32)	29 (27–37)	29 (27–31)	26 (24–29)	0,001
Альбумин, 14 сут., г/л	29 (27–31)	31 (25–34)	29 (26–32)	26 (24–30)	0,071

Таблица 4. Число случаев повышения лабораторных показателей печеночной или почечной дисфункции выше референсных значений к 14 дню лечения по сравнению с данными в 1-й день наблюдения.

Число случаев превышающих норму биохимических показателей	Число пациентов, <i>n</i> (%)							
	Группа 1				Группа 2			
	1A		1B		<i>p</i> *	1 день	14 дней	<i>p</i> *
1 день	14 дней	1 день	14 дней	1 день		14 дней		
Билирубин	0/29	0/27	0/14	0/14	—	1/40 (2)	1/39 (3)	0,900
АЛТ	7/29 (24)	8/27 (30)	6/14 (43)	2/14 (14)	0,804	10/40 (25)	14/39 (36)	0,424
АСТ	5/29 (17)	4/27 (15)	2/14 (14)	0/14	0,900	6/40 (15)	7/39 (18)	0,900
Мочевина	11/29 (38)	5/27 (18)	4/14 (29)	4/14 (29)	0,021	12/40 (30)	9/39 (23)	0,791
Креатинин	5/29 (17)	5/27 (18)	2/14 (14)	0/14	0,625	12/40 (30)	8/39 (20)	0,424

Примечание. * — критерий Мак-Нимара. Сравнивали доли пациентов с повышенными лабораторными показателями на 1-е и 14-е сутки в обобщенной группе 1 (1 сутки vs. 14 сут., в динамике); аналогично — для группы 2.

Таблица 5. Концентрация прокальцитонина (PCT) в подгруппах 1A и 1B пациентов, получавших комплекс бактериофагов, в динамике, медиана (интерквартильный размах).

Сроки исследования, сутки	PCT (нг/мл) в подгруппах		<i>p</i> 1A vs. 1B
	1A	1B	
1	0,08 (0,05–0,36)	0,11 (0,05–0,35)	0,771
7	0,14 (0,08–0,56)	0,14 (0,05–0,51)	0,866
14	0,12 (0,05–0,80)	0,1 (0,05–0,43)	0,525

наблюдения, лишь менее чем у трети пациентов встречали незначительные превышения (0,51–0,80 нг/мл). По данным лабораторного мониторинга в течение двух недель от момента включения в исследование статистически значимых различий в подгруппах не отмечали (табл. 5).

Содержание С-реактивного белка превышало референсные значения (5 мг/л) в десятки раз у всех пациентов. Динамику СРБ оценивали по дельте снижения на тридцать и более процентов по сравнению с исходными значениями. В группе 1 на 7-е сутки снижение концентрации СРБ наблюдали в 40% случаев, в то время как в группе 2 — только в 30% случаев (рис. 1).

Результаты микробиологического мониторинга. При оценке динамики микробиологических показателей важно отметить, что на момент включения в исследование в образцах БАЛ рост госпитальных грамотрицательных микроорганизмов наблюдали у пациентов разных групп примерно с равной частотой (табл. 6).

К концу первой недели от момента включения в исследование в группе 2 сохранялась персистенция антибиотикорезистентных штаммов, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*. В то же время у пациентов группы 1, получавших комплекс бактериофагов,

наблюдали снижение основных проблемных грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Штаммы *Serratia* spp. встречались реже, но хуже поддавались элиминации, а в группе антибиотикотерапии их количество даже нарастало (табл. 6).

Для отдельных штаммов проблемных госпитальных организмов проводили молекулярно-генетическое типирование методом ПЦР. Результаты определения ДНК *Pseudomonas aeruginosa* и семейства *Enterobacteriaceae* (включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*) в БАЛ были сопоставимы с полученными микробиологическими данными и подтверждали отсутствие значительного увеличения случаев идентификации бактерий к 14-м суткам от начала терапии. Увеличение содержания ДНК семейства *Enterobacteriaceae* отметили к 7-м суткам, что, возможно, отражало процесс лизиса этих бактерий на слизистых дыхательных путей (рис. 2).

Содержание ДНК *Staphylococcus* spp., превышающее 10^3 копий/мл, выявили лишь у 2-х пациентов в 1 сутки в группе 1А, с последующим снижением к 7 суткам до референсных значений.

ДНК генов металлобетаалактамаз (типы VIM и NDM) и карбапенемаз (KPC и OXA48)

обнаружили у 60% пациентов в обеих подгруппах на момент включения в исследование. Тенденция к росту антибиотикорезистентности сохранялась в обеих подгруппах, к 14 суткам в подгруппе пациентов 1А ген KPC выявляли в 100%, то есть у всех пациентов, однако у паци-

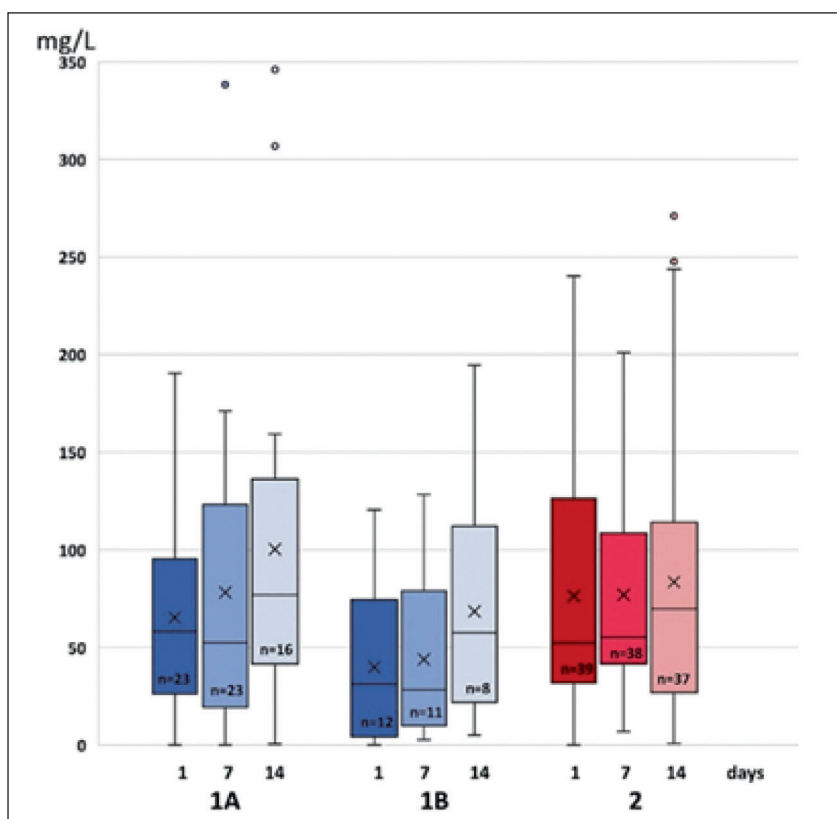


Рис. 1. Содержание С-реактивного белка в подгруппах пациентов, получавших бактериофаг (медиана, интерквартильный размах).

Примечание.

Сроки исследования, сутки	Значения p, при использовании поправки Бонферрони		
	1А vs группа 2	1Б vs группа 2	1А vs 1Б
	1	0,696	0,074
7	0,455	0,049	0,201
14	0,483	0,716	0,452

Таблица 6. Количество случаев выделения микроорганизмов из образцов БАЛ у пациентов в 1-й и 7-й дни от начала лечения в группах сравнения.

Микроорганизмы	Группы					
	1, n=43		2, n=40	1, n=43		2, n=40
	1А, n=29	1Б, n=14		1А, n=29	1Б, n=14	
	1-е сут.			7-е сут.		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	4	11	4	8	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	10	26	16	6	25
<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>	8	3	13	3	2	10
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	—	3	1	—	1
<i>Staphylococcus aureus/haemolyticus</i>	—	—	5	—	—	4
<i>Escherichia coli</i>	5	1	7	3	—	5
<i>Serratia plymuthica/Serratia marcescens</i>	2	3	3	5	4	6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	—	2	2	2	—	3
<i>Proteus mirabilis/vulgaris</i>	2	—	6	5	1	9
<i>Providencia stuartii/alcalifaciens</i>	2	—	4	2	2	2
Другие:						
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	1	—	—	—	—	—
<i>Alcaligenes faecalis</i>	—	1	—	—	—	2
<i>Morganella morganii</i>	—	1	—	—	—	—

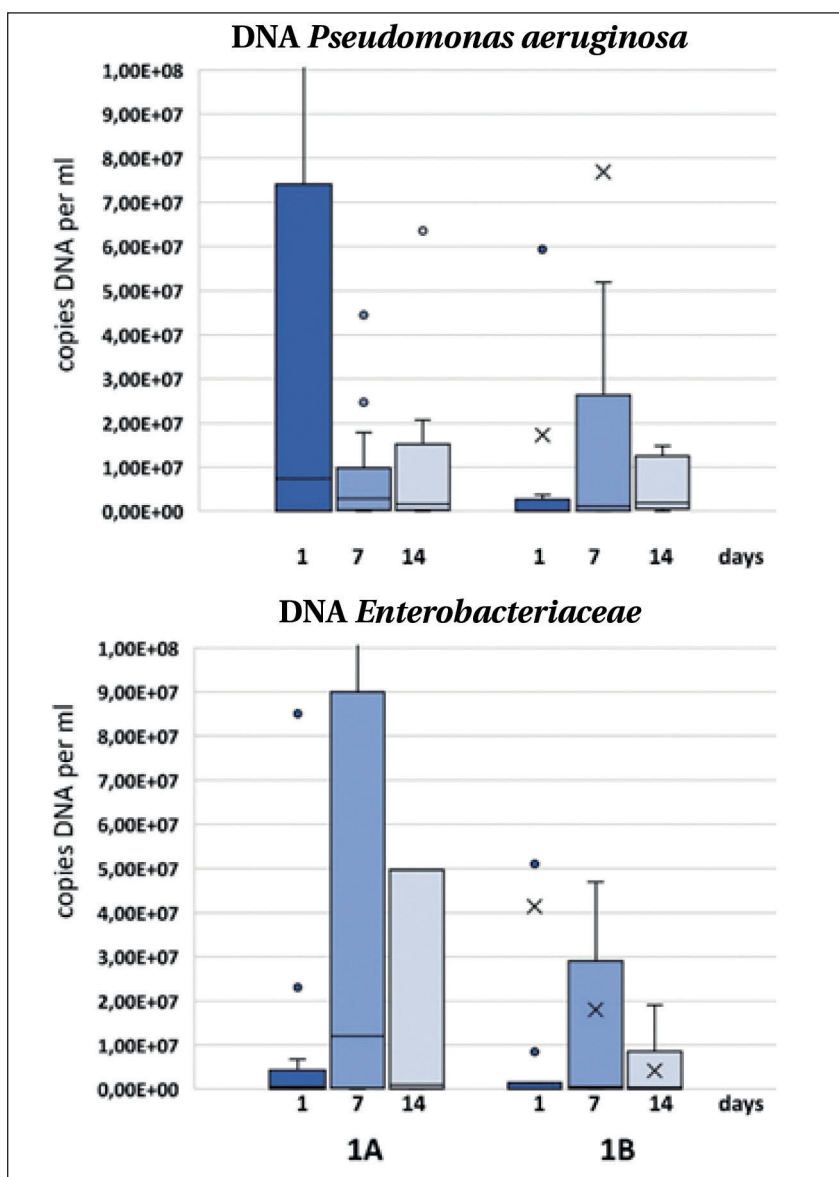


Рис. 2. Содержание ДНК микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa* и семейства *Enterobacteriaceae* в группе пациентов, получавших комплекс бактериофагов (1А и 1В подгруппы) (медиана, интерквартильный размах).

Примечание.

Сутки	<i>p</i> , тест Манна-Уитни	
	1А vs 1В (<i>P. aeruginosa</i>)	1А vs 1В (<i>Enterobacteriaceae</i>)
1	0,122	0,118
7	0,542	0,309
14	0,837	0,595

ентов, получавших только комплекс бактериофагов — в 90%. Детальный анализ в подгруппе пациентов 1А показал, что у пациентов, получающих карбапенемы ($n=10$), наблюдали относительный прирост генов приобретенных карбапенемаз групп КРС и ОХА48 к 7 суткам на 10 и 22%, соответственно. Но у пациентов той же группы, получавших другие антибиотики ($n=13$), происходило снижение частоты выделения генов приобретенных карбапенемаз групп ОХА48 на 22%.

Клиническое наблюдение 1. Пациент П., 38 л., пострадал в ДТП (мотоциклист). Сочетан-

ная травма головного мозга и органов брюшной полости, выполнены операции: лапаротомия, спленэктомия, санация, дренирование брюшной полости. Течение заболевания осложнилось присоединением полиорганной недостаточности (дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночно-клеточной, почечной, белково-энергетической). На 49-е сутки переведен в НИИ Реабилитологии ФНКЦ РР для дальнейшего проведения реабилитационных мероприятий. При поступлении общее состояние пациента крайней степени тяжести, уровень сознания — вегетативное состояние.

За время госпитализации в ФНКЦ РР пациент трижды перенес НП, последний рецидив НП на 70-е сутки с момента травмы, получал повторные курсы антибиотикотерапии, включая антибиотики последних поколений, основным возбудителем тяжелых инфекционных осложнений был антибиотикоустойчивый штамм *Klebsiella pneumoniae*.

На 80-е сутки с целью профилактики рецидива НП применили комплекс бактериофагов, активных в отношении антибиотикоустойчивых бактерий, предварительно адаптированный для ФНКЦ РР на основании микробиологических данных биоматериала пациентов отделения ОРИТ. В связи с тяжестью состояния и высоким риском рецидива

пневмонии назначили длительный курс ингаляционного применения комплекса бактериофагов в течение 4-х недель. За период использования комплекса рецидивов НП не отмечали. Концентрация прокальцитонина оставалась ниже референсных значений (менее 0,25 нг/мл). При исследовании бронхоальвеолярного лаважа в динамике титр *Klebsiella pneumoniae* снизился, причем исходный множественно-устойчивый к антибиотикам штамм был элиминирован, а выделенный штамм после курса лечения оказался чувствителен к широкому спектру антибактериальных препаратов.

Клиническое наблюдение 2. Пациент Ч., 82 года, перенес операцию на головном мозге — удаление опухоли глубинных отделов левой лобной и теменной доли. В послеоперационном периоде развилось осложнение — двусторонняя полисегментарная пневмония, сепсис, септический шок. Получал множественные повторные курсы антибиотикотерапии. На 84-е сутки переведен в НИИ Реабилитологии ФНКЦ РР для дальнейшего проведения реабилитационных мероприятий. При поступлении общее состояние пациента крайней степени тяжести, уровень сознания — минимальное. Клинически и по результатам компьютерной томографии диагностирован рецидив двусторонней полисегментарной пневмонии. Пациенту назначили комбинацию двух антибиотиков — ванкомицина и меропенема. Однако, несмотря на антибиотикотерапию, отмечали отрицательную клиническую динамику, прогрессирование дыхательной недостаточности, пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме ВІРАР. При микробиологическом исследовании БАЛ выявили полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. На 89-е сутки к лечению НП добавили комплекс бактериофагов, активных в отношении антибиотикоустойчивых бактерий (содержащего в том числе фаголизаты *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*), предварительно адаптированный для ФНКЦ РР на основании данных микробиологических исследований биоматериала пациентов. По результатам микробиологического исследования на 96-е и повторно на 102-е сутки (то есть после 7 и 14 дней лечения с применением комплекса бактериофагов) в бронхо-альвеолярном лаваже *Klebsiella pneumoniae* не обнаружили, полирезистентный штамм *Acinetobacter baumannii* сохранялся. Учитывая положительную клиническую динамику, к 10-му дню от начала лечения комплексом бактериофага отменили антибактериальный препарат ванкомицин, к 14-у дню отменили меропенем.

Таким образом, начиная с 104-х суток, пациент получал только комплекс бактериофагов. По результатам КТ отметили положительную динамику. С 107-х суток (19 день с момента начала применения комплекса бактериофагов) пациента перевели на самостоятельное дыхание через трахеостомическую канюлю. Аускультативно определяли положительную динамику, выражавшуюся в исчезновении или уменьшении влажных хрипов. Пациент не лихорадил, уровень воспалительных маркеров не повышался. Изменились качественные и количественные характеристики мокроты: мокрота приобрела слизистую

консистенцию и уменьшилась количественно. Концентрация прокальцитонина была ниже референсных значений (менее 0,25 нг/мл), что подтверждало отсутствие бактериальной инфекции. На 109-е сутки (21 день с момента начала применения комплекса бактериофагов) при микробиологическом исследовании БАЛ получены данные об отсутствии роста бактерий, что подтвердило эффективность комплекса бактериофагов.

Обсуждение

В нашем исследовании применен ингаляционный способ введения препарата, состоящего из десятков бактериофагов, что ранее было практически не изучено. Полученные данные свидетельствуют о том, что комплексный препарат бактериофагов более эффективен, чем отдельные фаги, позволяет расширить бактериолитический спектр и значительно снизить возможность образования фагоустойчивых форм [14]. В ходе исследования при тщательном клинико-лабораторном мониторинге не выявили каких-либо нежелательных явлений при использовании комплекса бактериофагов в режиме ингаляционного введения по 1 дозе 5 мл 2–3 раза в день, не менее 14 дней.

В литературе имеются единичные публикации, в которых описан опыт ингаляционного [15] или внутривенного [12] введения бактериофагов у пациентов с пневмониями, бронхитами, инфекционным эндокардитом и др., авторы которых также констатируют безопасность и отсутствие побочных реакций при применении бактериофагов с лечебной целью.

Практически впервые оценена безопасность применения бактериофагов у тяжелого контингента пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии. Наряду с хорошей переносимостью, отсутствием локальных и общих нежелательных явлений, важно отметить также, что первый опыт применения технологии адаптивной фаготерапии продемонстрировал безопасность в плане риска селекции госпитальных штаммов бактерий. Основные клинические показатели результатов лечения в группе 1 с применением комплекса бактериофагов не уступают таковым при традиционной антибиотикотерапии. Кроме того, в группе комбинированного применения антибиотиков и бактериофагов (1А) отметили снижение выраженности повреждения легких по данным КТ, что отражает эффективность данной лекарственной комбинации в лечении нозокомиальной пневмонии. Характерной особенностью хронического критического состояния является гипертвоявление, характеризующееся высоким уровнем СРБ, превышающим референсные значения более

чем в 10 раз [13, 16]. Одним из эффектов применения бактериофагов может быть уменьшение напряженности воспалительной реакции, сопутствующей бактериальной инфекции, в частности — снижение содержания СРБ [17]. И действительно, в исследовании выявили тенденцию к снижению концентрации СРБ в группе с применением комплекса бактериофагов.

Результаты микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга показали, что у ряда пациентов применение комплекса бактериофагов способствовало элиминации основных полирезистентных грамотрицательных бактерий; однако факт повторного обнаружения *Serratia* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* указывает на необходимость контроля и регулярной адаптации состава бактериофагов в комплексном препарате.

Известно, что участие антибиотикорезистентных бактерий значительно отягощает течение нозокомиальной инфекции, повышает количество осложнений и летальность [18]. В настоящее время молекулярные методы являются «золотым стандартом» обнаружения продуцентов карбапенемаз [19]. Наибольшее распространение у энтеробактерий имеют сериновые карбапенемазы молекулярных типов OXA48 и KPC, а также МБЛ типа NDM. Для *P. aeruginosa* характерна продукция МБЛ типов VIM и в меньшей степени IMP [20]. Микробиологический мониторинг с применением ПЦР в исследовании показал, что гены резистентности к карбапенемам обнаруживаются у более чем 60% пациентов, включенных в исследование, уже начиная с первых суток. Такое высокое распространение резистентных штаммов объясняется тяжестью пациентов, продолжительной госпитализацией и массивной антибиотикотерапией, включающей несколько классов антибиотиков. Результаты проведенного исследования показали, что применение комплекса бактериофагов не сопровождается ростом антибиотикорезистентности, накоплением и распространением генов карбапенемаз и металлобеталактамаз.

В организме человека антибиотики, как известно, связываются с белками, подвергаются конъюгации, метаболизируются, активно выводятся органами, что требует энергетических затрат и создает дополнительную нагрузку на организм длительно болеющего человека. При оценке динамики биохимических показателей крови получили интересные данные: при отказе от применения антибиотиков в подгруппе 1Б в течение двух недель случаи активации печеночных ферментов АЛТ и АСТ отсутствовали. Важное преимущество бактериофагов перед традиционной антибиотикотерапией

состоит в том, что при их использовании вместо антибиотиков антимикробный результат достигается «пассивно», без участия клеток макроорганизма, организм «восстанавливается», что очень важно для пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии и нуждающихся в реабилитации [21].

В работе использовали технологию адаптивной фаготерапии, когда набор бактериофагов в препарате строго соответствует потребностям конкретного ОРИТ. Отсутствие необходимости индивидуального подбора антибактериальных средств в зависимости от результатов микробиологического исследования каждого конкретного пациента, в перспективе, при внедрении в практику, позволит сократить время принятия решения при необходимости начать лечение немедленно, тем самым повышая эффективность терапии пациентов в критическом состоянии.

Заключение

В клиническом исследовании получен первый опыт применения технологии адаптивной фаготерапии в нейрореаниматологии. Продемонстрированы безопасность, отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений при ингаляционном введении комплексного препарата бактериофагов в лечении хронических реанимационных пациентов с рецидивирующими пневмониями. Эффективность технологии подтверждена результатами лечения, полученными в группе фаготерапии, которые не уступали таковым в группе с традиционной антибиотикотерапией, а ряд клинико-лабораторных показателей имел тенденцию к улучшению даже в случаях полного отказа от антибиотиков в пользу бактериофагов.

Результаты микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга показали, что применение комплекса бактериофагов не сопровождалось ростом антибиотикорезистентности, накоплением и распространением генов карбапенемаз и металлобеталактамаз. У ряда пациентов на фоне применения комплекса бактериофагов зарегистрирована элиминация основных полирезистентных грамотрицательных бактерий, в то же время сохранение колонизации дыхательных путей некоторыми проблемными микроорганизмами указывает на необходимость контроля и регулярной адаптации бактериофагов в составе комплекса. Несмотря на сравнительно небольшой объем выборки, результаты, полученные в данном исследовании, указывают на целесообразность дальнейшего изучения эффектов технологии адаптивной фаготерапии как перспективной альтернативы антибиотикам у пациентов в нейрореаниматологии.

Литература

- Rello J, Kalwaje Eshwara V, Conway-Morris A, Lagunes L, Alves J, Alp E, Zhang Z, Mer M, TOTEM Study Investigators. Perceived differences between intensivists and infectious diseases consultants facing antimicrobial resistance: a global cross-sectional survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38: 1235–1240. DOI: 10.1007/s10096-019-03530-1. PMID: 30900056
- Kutter E. Phage therapy: Bacteriophages as natural, self-replicating antimicrobials. *Practical Handbook of Microbiology*, Third Edition. CRC Press; 2015. pp. 883–908.
- Merabishvili M, Pirnay J-P, Verbeke G, Chanishvili N, Tediashvili M, Lashkhi N, Glonti T, Krylov V, Mast J, Parys L.V., Lavigne R., Volckaert G., Mattheus W., Verween G., De Corte P, Rose T, Jennes S., Zizi M., De Vos D., Vanechoutte M. Quality-controlled small-scale production of a well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials. *PLoS One*. 2009; 4: e4944. DOI: 10.1371/journal.pone.0004944. PMID: 19300511
- Перепанова Т.С., Меринов Д.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Бактериофаготерапия урологической инфекции. *Урология*. 2020; 106–114.
- Ooi M.L., Drilling A.J., Morales S., Fong S., Moraitis S., Macias-Valle L., Vreugde S., Psaltis A.J., Wormald P.-J. Safety and Tolerability of Bacteriophage Therapy for Chronic Rhinosinusitis Due to *Staphylococcus aureus*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 145: 723–729. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.1191. PMID: 31219531
- Liu D., Van Belleghem J.D., de Vries C.R., Burgener E., Chen Q., Manasherob R., Aronson J.R., Amanatullah D.F., Tamma PD., Suh G.A. The Safety and Toxicity of Phage Therapy: A Review of Animal and Clinical Studies. *Viruses*. 2021; 13. DOI: 10.3390/v13071268. PMID: 34209836
- Saperkin N.V., Kovalishena O.V., Kvashnina D.V., Ruizendaal E., Scholten R. Efficiency of phage therapy in humans: systematic review. *J Infectology*. 2019; 11: 19–30.
- Cheng M., Liang J., Zhang Y., Hu L., Gong P., Cai R., Zhang L., Zhang H., Ge J., Ji Y., Guo Z., Feng X., Sun Ch., Yang Y., Lei L., Han W., Gu J. The Bacteriophage EF-P29 Efficiently Protects against Lethal Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* and Alleviates Gut Microbiota Imbalance in a Murine Bacteremia Model. *Frontiers in Microbiology*. 2017. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00837. PMID: 2853657.
- Yang X., Haque A., Matsuzaki S., Matsumoto T., Nakamura S. The Efficacy of Phage Therapy in a Murine Model of *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia and Sepsis. *Frontiers in Microbiology*. 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.682255. PMID: 34290683
- Takemura-Uchiyama I., Uchiyama J., Osanai M., Morimoto N., Asagiri T., Ujihara T., Daibata M., Sugiura T., Matsuzaki S. Experimental phage therapy against lethal lung-derived septicemia caused by *Staphylococcus aureus* in mice. *Microbes Infect*. 2014; 16: 512–517. DOI: 10.1016/j.micinf.2014.02.011. PMID: 24631574
- Anand T., Virmani N., Kumar S., Mohanty A.K., Pavulraj S., Bera B.C., Vaid R.K., Ahlawat U., Tripathi B.N. Phage therapy for treatment of virulent *Klebsiella pneumoniae* infection in a mouse model. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 21: 34–41. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.09.018. PMID: 31604128
- Petrovic Fabijan A., Lin R.C.Y., Ho J., Maddocks S., Ben Zakour N.L., Iredell J.R., Westmead Bacteriophage Therapy Team. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 465–472. DOI: 10.1038/s41564-019-0634-z. PMID: 32066959
- Парфенов А.Л., Петрова М.В., Пичугина И.М., Лугинина Е.В. Формирование коморбидности у пациентов с тяжелым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 72–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-72-89
- Zurabov F., Zhilenkov E. Characterization of four virulent *Klebsiella pneumoniae* bacteriophages, and evaluation of their potential use in complex phage preparation. *Virol J*. 2021; 18: 9. DOI: 10.1186/s12985-020-01485-w. PMID: 33407669
- Slopek S., Weber-Dabrowska B., Dabrowski M., Kucharewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981–1986. *Arch Immunol Ther Exp*. 1987; 35: 569–583.
- Черневская Е.А., Меглей А.Ю., Буякова И.В., Ковалева Н.Ю., Горшков К.М., Захарченко В.Е., Белобородова Н.В. Таксономический дисбиоз микробиоты и сывороточные биомаркеры как отражение тяжести поражения центральной нервной системы. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020; 5: 58–63. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.053
- Miedzybrodzki R., Fortuna W., Weber-Dabrowska B., Górski A. A retrospective analysis of changes in inflammatory markers in patients treated with bacterial viruses. *Clin Exp Med*. 2009; 9: 303–312. DOI: 10.1007/s10238-009-0044-2. PMID: 19350363
- van Hecke O., Wang K., Lee J.J., Roberts N.W., Butler C.C. Implications of Antibiotic Resistance for Patients' Recovery From Common Infections in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases. Clin Infect Dis*. 2017; 65 (3): 371–382. DOI: 10.1093/cid/cix233. PMID: 28369247
- Popov D.A., Bakulev A. N. National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. Comparative review of the modern methods for carbapenemases detection. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21 (2): 125–133 DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.125-133
- Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3: 15–21. DOI: 10.1177/2049936115621709. PMID: 26862399
- Górski A., Miedzybrodzki R., Zaczek M., Borysowski J. Phages in the fight against COVID-19? *Future Microbiol*. 2020; 15: 1095–1100. DOI: 10.2217/fmb-2020-0082. PMID: 32845164.

Поступила 19.09.21, принята в печать 02.11.21