

# Бактериофаготерапия на современном этапе

Профессор В.М. Делягин

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Введение

Человек живет в постоянном контакте и сложнейшем взаимодействии с неисчислимым множеством микроорганизмов. Жить без микробов невозможно, но и с многими из них – тоже. Ежегодно, по самым скромным оценкам, не учитывающим недоступные для статистики ВОЗ данные многих развивающихся стран, погибает от пневмонии 3,9 млн человек, от диареи – 1,6 млн, от туберкулеза – 1,6 млн [1].

По данным Департамента здравоохранения г. Москвы за 2007–2008 гг., заболеваемость пневмонией на 100 тыс. населения составляла у взрослых 59,3, у подростков 15–17 лет – 327,3, у детей – 420,5. Длительность пребывания на койке для взрослых достигала 16,2 дня, для детей до 17 лет – 11,7. Летальность (в %) от пневмонии остается высокой: взрослые – 4,8, дети до 17 лет – 0,2<sup>1</sup>. В условиях социальной и экономической нестабильности распространенность пневмонии среди детей младше 5 лет составляет 26. Несмотря на широкое применение антибиотиков и в амбулаторных, и в стационарных условиях, инфекционные заболевания (в т. ч. синуситы, бронхиты, пневмонии и др.) занимают первое место в структуре заболеваемости. Наиболее подверженными заболеванию оказываются дети, старики и иммунокомпрометированные пациенты. Поэтому в современных условиях увеличилось число работ по экспериментальному и клиническому применению лечения бактериофагами, в т. ч. и в педиатрии, где оно по образному выражению W. Fortuna et al. [2] «переживает ренессанс».

С учетом нарастающей резистентности флоры к антибиотикам, вероятности аллергических и токсических реакций возникает проблема: что применять вместо антибиотиков или в комплексе с ними?

В авторитетном журнале *Science* [3] сказано следующее: «Терапия бактериофагами, впервые использованная в России в сталинскую эру, вновь привлекла внимание на Западе как вероятное оружие против лекарственно устойчивых и резистентных в лечении инфекций».

История наших знаний о фагах начинается с российского микробиолога-долгожителя Н.Ф. Гамалея, сообщившего в 1897 г. о лизисе сибиреязвенной палочки<sup>2</sup> неизвестным перевиваемым агентом. Спустя 18 лет англичанин F. Twort описал аналогичный феномен на примере стафилококков. F. D'Herelle в 1917 г. сформулировал понятие бактериофаг («невидимый микроб, являющийся антагонистом дизентерийного»), изучая лизис кишечной палочки [4].

## Строение и микробиология фага

Бактериофаги – древнейшие вирусы, наиболее распространенный в биосфере биологический объект. Чис-

тая природная вода содержит в 1 мл  $2 \times 10^8$  фагов, т. е. на каждую бактериальную единицу приходится не менее 10 фаговых [5, 6].

Длительное время фаги изучали на примере фагов T1–T7, размножающихся на *Escherichia (E.) coli* штамма B. Внедрение и совершенствование электронной микроскопии позволили говорить о разнообразии форм фагов. Принципиально фаг вне зависимости от вида построен из белковой или липопротеиновой оболочки, внутри которой заключены ДНК (2-спиральная чаше, 1-спиральная реже), еще реже 1- или 2-спиральная РНК и ферменты. Выделяют головку фага (возможны нитчатая, сферическая, полигональная, плеоморфная формы фага), где и заключены генетическая информация и ферменты, и хвост фага, прикрепляющийся за счет специфических рецепторов на поверхности клетки. Фаг является obligatным внутриклеточным паразитом, он растворяет оболочку клетки, впрыскивает в клетку свой геном. Последний полностью за счет транскриптаз переключает метаболизм клетки, и начинается синтез ДНК или, соответственно, РНК фага, и капсида. За 1–24 ч образуется 100–300 новых фагов. Клетка разрушается, выделившись в окружающее пространство фаги инфицируют новые клетки. Экспоненциальное размножение фагов завершается только после уничтожения специфических для них клеток. Во внешней среде фаги способны переживать десятилетия [7].

## Принципы выбора терапии бактериофагами

В многочисленных отечественных и зарубежных публикациях продемонстрирована эффективность применения бактериофагов, в т. ч. генетически модифицированных, в лечении поверхностной и системной инфекций [8, 9]. Лечение фагами привлекательно по следующим причинам:

1. Бактериофаги высокоспецифичны и лизируют только «вредные микробы». Специфичность фагов варьирует от крайне избирательной к определенным бактериям (используется в типировании микробов) до относительно широкого спектра лизируемых бактерий. Но даже в этом случае широта воздействия не достигает широты действия антибиотиков. Поэтому, например, при лечении фагами не изменяется естественная flora кишечника, а для лечения инфекций требуется препарат, содержащий несколько фагов (по аналогии с поливалентным препаратом Секстафаг® (пиобактериофаг поливалентный)).

2. Бактериофаги – естественные природные средства. Бактериофаг не может длительно циркулировать в макроорганизме – длительность его жизни лимитирована наличием микробы-субстрата.

<sup>1</sup> Сборник среднемосковских основных показателей деятельности лечебно-профилактических учреждений Департамента здравоохранения г. Москвы за 2007–2008 гг. М., 2009. 87 с.

<sup>2</sup> Выбор инфекционного агента для опытов не был случайным: отец Н.Ф. Гамалея был известным микробиологом, написавшим монографию по сибиреязвенной палочке, переведенной и на немецкий язык.

3. Бактериофаги эффективны против лекарственно устойчивых микробов. Частота выделения мультирезистентной флоры варьирует, по данным разных клиник, от менее 1 до 42% [10, 11], что определяется, по нашему мнению, только профилем клиники и контингентом пациентов. В условиях нарастающей резистентности бактериальной флоры к антибиотикам многие авторы рассматривают фаготерапию как решение проблемы. Бактериофаги «чисты», безопасны в применении.

При применении бактериофагов следует учитывать, что специфичность фагов может ограничивать их применение в острых случаях.

Соотношение бактериофаго- и антибиотикотерапии представлено в таблице 1.

### **Фаготерапия покровных и барьерных структур тканей**

В эксперименте [14, 15] была показана эффективность фагов в лечении кожных инфекций и внутримышечных абсцессов (*Pseudomonas (Ps.) aeruginosa*, *Staphylococcus (S.) aureus*). В клинической практике эффективность лечения инфекций ран, инфицированных пострадиационных некрозов была продемонстрирована K. Markoishwili et al. [16] и другими представителями школы грузинского ученого Г. Элиавы.

В нашей стране для наружного применения используют комплексные фаговые препараты. Препарат пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг®) для приема внутрь (20 мл 3 р./сут, 7–15 дней), местно или наружно способен лизировать стафило- и стрептококки, патогенные кишечные и синегнойные бактерии (*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*). Это позволяет применять его при гноино-воспалительных заболеваниях уха, горла, носа, дыхательных путей, легких и плевры (воспалении пазух носа, среднего уха, ангине, фарингите, ларингите, трахеите, бронхите, пневмонии, плеврите). Секстафаг®, являясь эффективной альтерна-

тивой антибиотикам, может также применяться с ними комплексно. Крайне важно, что препарат может применяться при гноино-септических заболеваниях у новорожденных и детей грудного возраста (омфалит, гастроэнтероколит), беременных и рожениц. Все это подчеркивает безопасность препарата.

Также, существует гель с бактериофагами, производства НПЦ «МикроМир» – Отофаг. Гель Отофаг содержит 32 вида бактериофагов, лизирующих *Bacteroides spp.*, *E. coli spp.*, *Haemophilus influenzae spp.*, *Klebsiella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria spp.*, *Proteus vulgaris spp.*, *Providencia rettgeri spp.*, *Ps. aeruginosa spp.*, *S. aureus spp.*, *Streptococcus pyogenes spp.*. Таким образом, препарат эффективен по отношению к большой группе гноеродных бактерий и используется местно для профилактики бактериальных воспалительных заболеваний уха (наружный и средний отит) и их рецидивов, заболеваний носа (гайморит, ринит), горла (фарингит, абсцессы, ангина, хронический тонзиллит) и других респираторных заболеваний (бронхит, эпиглottит, грипп, ОРВИ), а также для профилактики бактериальных осложнений при хирургических вмешательствах и других лечебных манипуляциях в области ЛОР-органов. Очень важно применение препарата при наличии хорошего дренажа пораженного участка: быстрый лизис бактерий при отсутствии оттока может привести к обострению воспаления. Показано применение препарата с целью профилактики инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, при иммунокомпрометации.

Гель Отофаг применяют местно в дозировке 1–2 мл: для профилактики рецидивов заболеваний 2–3 р./сут в течение 7–10 дней, при наличии бактериального воспалительного заболевания ЛОР-органов – 2–3 р./сут в течение 7–14 дней.

Применение фагов как профилактического, лечебного и противорецидивного средства продемонстрировало свою эффективность в самой частой педиатриче-

**Таблица 1. Сравнительные возможности терапии фагами и антибиотиками (по [11])**

Бактериофаги	Антибиотики
Фаги бактерицидны и высокоэффективны по отношению к микробам-мишениям	Многие антибиотики бактериостатичны, т. е. блокируют рост бактерий в большей степени, чем уничтожают их
Специфичность фага требует идентификации возбудителя для выбора терапевтически активного фага. Возможно назначение поликомпонентного препарата до определения фагочувствительности	Антибиотики необходимо назначать после определения резистентности возбудителя к препаратам
Фаги размножаются в бактериях-мишениях до момента их полной гибели, после чего выводятся из организма	Метаболизируются в организме, после чего выводятся. Абсолютной концентрации в микробы нет
Фармакокинетика фагов оригинальна: инициальная доза при наличии бактерий-мишени увеличивается экспоненциально до тех пор, пока существует бактерии-мишени. При их наличии нет необходимости в дополнительном введении специфических бактериофагов	Для лечения заболевания требуется повторное введение антибиотиков
Высокая специфичность бактериофагов позволяет им воздействовать на патоген-мишень, не изменяя другую флору и не колонизируя макроорганизм	Антибиотики оказывают бактерицидный или бактериостатический эффект на любую флору в организме, в т. ч. и на аутотонную, что чревато нежелательными эффектами
Специфичность фагов не позволяет формировать устойчивость к фагам у других возбудителей	Широкий спектр antimикробной активности антибиотика может быть причиной устойчивости многих патогенов
Человек контактирует с фагами на протяжении всей жизни, но побочных эффектов не описано	При контакте с антибиотиками описаны аллергия, желудочно-кишечные расстройства, вторичные грибковые инфекции
Распространенность фагов – причина того, что селекция новых фагов, специфичных к ранее устойчивой флоре, занимает недели – дни	Создание новых антибиотиков против резистентной флоры занимает годы
Фаги можно рассматривать как альтернативу антибиотикам при сенсибилизации пациента	Аллергия на антибиотик существенно затрудняет подбор препарата

ской группе: пациенты с инфекционной патологией верхних дыхательных путей (риносинуситы, тонзиллиты, ларингиты, фарингиты). Обычно эти инфекции трактуются как вирусные, хотя достаточно часто причиной бывают и бактерии, или бактериальная флора активируется в процессе манифестации вирусной инфекции.

Подавляющее большинство всех случаев острых заболеваний детей, особенно младшего возраста, вызваны острой респираторной инфекцией (ОРИ). Первичная заболеваемость детей и подростков по г. Москве за 2004–2008 гг. колебалась от 1680,2% до 1763,6%<sup>3</sup>. Заболеваемость болезнями органов дыхания за этот же период составила 1147,4–1188,8%. Общий экономический ущерб от заболеваний гриппом детей и взрослых в 2008 г. составил 375,2 млрд руб. Заболеваемость ОРВИ детей и подростков до 17 лет в 8,3 раза выше, чем взрослых. Так, при совместных исследованиях с М.А. Мельниковой [17] было показано, что на первом году жизни частота эпизодов ОРИ составляет 1535,9:1000, у 3-летних детей достигает 3796,29:1000. Даже если первоначально заболевание разворачивается как вирусное, то впоследствии часто присоединяется бактериальная флора или активируется собственная, что требует взвешенного решения о выборе препарата или сочетании антибиотиков с иными препаратами, в т. ч. – бактериофагами.

Инфекционный ринит дебютирует первоначально, как правило, как вирусный с типичным водянистым или водянисто-слизистым отделяемым. Появление слизисто-гнойного отделяемого, лихорадки, боли в области придаточных пазух говорит о присоединении бактериальной флоры. В качестве профилактики такого развития заболевания можно обсуждать местное применение поливалентного бактериофага.

Присоединение бактериальной инфекции с ее распространением на придаточные пазухи носа приводит к синуситу. Любые нарушения цилиарного клиренса, вентиляции, местного или системного иммунного ответа создают условия для хронизации синусита, вылечить который без воздействия на первоначальные причины невозможно. Признаки синусита:

- сохранение симптомов респираторной инфекции на протяжении 7–10 дней;
- дневной кашель и ринорея;
- заложенность носа;
- нередко низкий субфебриллит;
- средний отит (у 60–70% больных);
- беспокойство;
- головные боли.

К признакам тяжелого течения синусита или его осложнений относятся гнойная ринорея, лихорадка выше 39°C и периорбитальный отек. При остром и подостром синусите чаще обнаруживают *Streptococcus pneumoniae*, реже – *Haemophilus (H.) influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический). Хронический синусит чаще полимикробный, вызывается α-гемолитическим стрептококком, *S. aureus*, коагулазонегативными стафилококками, не-типичными *H. influenzae*, а также *Moraxella catarrhalis* и анаэробными бактериями (*Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium spp.*), после многих курсов антибиотиков (или у иммунокомпрометированных пациентов) – *Pseudomonads*. Эти сведения еще раз заставляют оценить место и роль поливалентных бактериофагов в комплексном лечении синуситов.

При лечении риносинуситов препаратом пиобакте-

<sup>3</sup> Департамент здравоохранения г. Москвы. Доклад о состоянии здоровья населения г. Москвы в 2008 г.

риофаг путем его местного введения в пазухи отмечено значительное улучшение, нормализовались показатели завершенности фагоцитоза, что указывало на снижение интенсивности воспаления с восстановлением адекватного иммунного ответа слизистых оболочек носа. Таким образом, препарат пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг<sup>®</sup>), обладает противовоспалительными и иммунорегуляторными свойствами, что проявляется нормализацией показателей местного иммунитета. В то же время, применение антибиотиков при лечении больных хроническим гнойным риносинуситом сопровождается сохранением признаков воспаления в виде активации нейтрофильного звена иммунной системы, увеличением внеклеточной пероксидазной активности и угнетения процесса фагоцитоза с нарушением механизмов завершенности в клетках [18]. Пиобактериофаг при местном введении в пазухи улучшает показатели завершенности фагоцитоза, что свидетельствует о снижении интенсивности воспаления с восстановлением адекватного иммунного ответа слизистых оболочек носа [19].

Большой проблемой педиатрии являются тонзиллофарингиты, аденоидиты. За 1 год не менее 10% всей детской популяции переносят тонзиллофарингит, из них у 25–50% причиной является стрептококк группы А. 20% здоровых детей являются носителями стрептококка А [20, 21]. Хроническая гипертрофия аденоидных вегетаций может приводить к нарушению естественного дренирования евстахиевых труб и восхождению инфекции в среднее ухо. Рецидивирующий аденоидит – самая частая причина кашля у детей: стекающая с воспаленной поверхности небной миндалины слизь («постназальная капель») раздражает верхние дыхательные пути и вызывает кашель. Чаще всего на аденоидных вегетациях обнаруживают *H. influenzae*, *Streptococcus (S.) β-hemolytic* гр. A, *S. aureus*, *Moraxella (M.) catarrhalis*, *Streptococcus (S.) pneumoniae* (по убывающей). При аденоидитах причинами среднего отита и риносинусита у детей чаще бывают антибиотикорезистентные *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* [22]. Безусловно, это служит основанием для топического применения специфических фагов, хотя и отечественные авторы, с надеждой указывающие на это направление, ссылаются на недостаточную доказательность фаготерапии хронического аденоидита в детской практике [23]. Другие исследователи более оптимистичны. Показано, что введение в комплекс терапии при хроническом аденоидите местного бактериофага приводило к существенному улучшению результатов [24]. Но непосредственный эффект лечения и отдаленные последствия, видимо, во многом определяются генетически. В сравнительном исследовании по проверке гипотезы положительного влияния хирургического удаления аденоидов и миндалин на вероятность развития осложнений, связанных со стрептококковой инфекцией, показано, что значительной разницы в титре антистрептококковых антител, связанных со *S. β-hemolytic* гр. A детских аутоиммунных нейропсихиатрических нарушений, обсессивно-компульсивных расстройств и тиков между оперированными и неоперированными детьми нет [25].

При обследовании пациентов с компенсированной формой хронического тонзиллита *S. aureus* выделен у 92,5%. Чувствительность культур золотистого стафилококка к стафилококковому бактериофагу оказалась очень высокой (97,4%). По результатам монотерапии специфическим бактериофагом и комбинированного лечения зарегистрированы клиническое улучшение и уменьшение высыпаемости *S. aureus* слизистой оболочки миндалин [26].

Обострения хронического ларингита сопровожда-

ется обсеменением слизистой гортани патогенной микрофлорой. Использование в комплексном лечении таких пациентов специфического бактериофага в виде инстилляций в гортань, а в случае тяжелого обострения – в виде приема внутрь, позволяет существенно сократить продолжительность лечения, значительно повышая его качество, достичь более длительной ремиссии болезни и снизить частоту обострений [27].

Эффективность бактериофаготерапии у иммуно-компрометированных пациентов доказана в зарубежных исследованиях [28].

Бактериофаги продемонстрировали эффективность при лечении инфекции, находящейся под биопленкой. Биопленка – плотная колония микроорганизмов на поверхности биологических или небиологических сред, окружающих себя секретируемым экстрацеллюлярным полимером, практически непроницаемым для антибиотиков. Способность бактерий образовывать биопленку – важнейшее условие их выживания на поверхности тканей или медицинских объектов (катетеры, имплантаты). Структурно-физиологические свойства биопленок позволили выдвинуть идею о кооперированных микробных группах как аналогах многоклеточных организмов и социобиологических общностей [29]. Разрушение биопленки возможно при применении фагов [30]. В частности, обработка катетеров перед их постановкой коагулонегативными фагами резко снижает вероятность образования биопленки *Staphylococcus epidermidis* [31].

Применение бактериофагов известно также при собственно кишечных инфекциях [32] и при сепсисе, вызванном кишечной инфекцией *Ps. aeruginosa* [33]. При этом в эксперименте прием бактериофага *per os* привел к 67% выживаемости в экспериментальной группе животных и к 0% в контрольной.

Особое внимание привлекает возможность бактериофаготерапии при внутренних и системных инфекциях. Большинство таких исследований принадлежит отечественным ученым. Показано, что совместное применение бактериофагов и антибиотиков в лечении детей с осложненной инфекцией мочевыводящих путей значительно эффективней, чем изолированная антибиотикотерапия [34].

А.Г. Баляновой [35] пролечено 36 детей в возрасте от 14 дней до 3 лет с тяжелыми гнойно-воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы с наличием в мокроте синегнойной и кишечной палочек, клебсиеллы, энтерококка, стафилококка, которые, будучи нозокомиальной флорой, в большинстве случаев были нечувствительны к большинству известных антибиотиков. Путем ингаляций вводили моно- или поливалентные бактериофаги, в т. ч. пиобактериофаг. Курс антибактериальной терапии сократился с 13–17 до 8–11 дней. Элиминация возбудителя и уменьшение воспаления в трахеобронхиальном дереве подтверждалась контрольным бактериологическим посевом и цитологическим исследованием мокроты: клинико-бактериальная эффективность составила 88,8%. Использование поливалентных фагов явились более оправданным, по сравнению с монофагами, т. к. на фоне элиминации основного бактериального агента в меньшей мере происходила параллельная контаминация другими, не менее вирулентными, микробами. Таким образом, применение небулайзеротерапии бактериофагами в комплексном лечении острых и хронических обструктивных бронхолегочных заболеваний, включая муковисцидоз, показало высокую клиническую эффективность, позволило сократить сроки лечения дорогостоящими антибиотиками широкого спектра, уменьшить риск развития кандидоза. В эксперименте на

животных, моделируемом лечение муковисцидоза, введение бактериофага при тяжелой пневмонии, вызванной *Ps. aeruginosa*, сопровождалось резким повышение выживаемости в подопытной группе [36].

Есть много нерешенных проблем, которые сводятся к организации многоцентровых исследований по принципам доказательной медицины, соотношению антибиотиков и бактериофагов при лечении.

В любом случае можно утверждать, что это направление перспективно и достаточно обнадеживающе, особенно при инфицировании резистентными штаммами.

Разнообразие лекарственных форм бактериофагов (таблетки, гели, растворы) позволяет применять их как перорально, так и наносить на раневые поверхности, вводить в полости организма. Препараты бактериофагов широко применяются в педиатрии, акушерстве и гинекологии, офтальмологии и т. д. Например, назначение по поводу кесарева сечения препарата Секстафаг®, предварительно адаптированного к флоре, циркулирующей в конкретном учреждении, приводило к снижению гнойно-септических осложнений (18,7%) в большей степени (26,7%), чем в группе женщин, получавших антибиотикопрофилактику.

## Заключение

История изучения бактериофагов и анализ их применения в медицине позволяют с уверенностью сказать, что бактериофаги могут оказаться чрезвычайно востребованными в лечении самых разнообразных инфекционных заболеваний человека, особенно при антибиотико-резистентных возбудителях. Каждый препарат, тем более обладающий качествами живого и вводимый в организм человека, имеет свои положительные и вероятностные отрицательные эффекты. В частности, лизический эффект фагов, приводящий к разрушению клеточной стенки микроба, сопровождается выбросом в кровь большого количества эндотоксинов, что приводит к эффекту септицемии. Обсуждается необходимость приема активированного угля или иных адсорбентов. Более перспективным направлением кажется генетическая инженерия фага, которая сохраняла бы свой киллинг-эффект, но был бы лизис-дефективным. Такой фаг мог бы использоваться в клинической практике как эффективный антимикробный агент, лишенный побочных эффектов [37]. Кроме того, бактериофаги, как и любые другие вирусы, способны переносить гены вирулентности от одной бактерии к другой [38].

В настоящее время в большинстве публикаций указывается на безопасность фаготерапии; хорошо организованные двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования позволяют определить безопасность и эффективность фагов как альтернативы антибиотикам при инфекциях с полирезистентной флорой [39]. Дальнейшее изучение возможностей бактериофаготерапии будет зависеть от объективной заинтересованности медицинского сообщества, проведения многоцентровых независимых исследований, развития вирусологии с ее возможностями получения новых чистых препаратов фагов.

## Литература

- Mattey M, Spencer J. Bacteriophage therapy – cooced goose or Phoenix rising? Current Opinion in Biotechnol., 2008; 19: 608-612.
- Fortuna W, Miedzybrozki R, Weber-Dambrowska B, Gorski A. Bacteriophage therapy in children. Facts and prospects. Med Sci Monit 2008; 14 (8): 126-132.
- Stone R. Stalin's forgotten cure Science, 2002; 298: 728-731.
- Twort F. An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses. Lancet 1915; ii: 1241.
- Berg O, Borsheim K, Bratbak G. et al. High abundance of viruses found in aquatic environments Nature 1989; 340: 467-468.
- Skurnik M, Strauch E. Phage therapy: facts and fiction. Int J Med Microbiol 2006; 296 (1): 5-14.
- Kurtboke L. (Ed.) Bacteriophages. InTech, 2012, 268 p.
- Мубаракшина О.А. Применение препаратов бактериофагов для лечения и профилактики бактериальных ЛОР-инфекций. Фарматека, 2011; № s1-11: 10-14.
- Westwater C, Kasman L, Schofield D et al. Use of genetically engineered phage to deliver antimicrobial agents to bacteria: an alternative therapy for treatment of bacterial infections. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47 (4): 1301-1307.
- EARSS: Annual report 2006: on-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. ISBN-13: 978-90-6960-183-0. www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def\_tcm61-44176.pdf.
- Gould I. MRSA bacteraemia. Int J Antimicrob Agents 2007; 30S: S66-S70.
- Inal J. Phage therapy: a reappraisal of bacteriophages as antibiotic Arch Imm et Therapy Experim 2003; 51: 237-244.
- Nadell C, Xavier J, Foster K. The sociobiology of biofilms. FEMS Microbiol Rev. 2009; 33 (1): 206-224.
- Soothill J. Bacteriophage prevents destruction of skin grafts by *Pseudomonas aeruginosa*. Burns 1994; 20: 209-211.
- Wills Q, Kerrigan C, Soothill J. Experimental bacteriophage protection against *Staphylococcus aureus* abscesses in a rabbit model. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1220-1221.
- Markoishvili K, Tsitlanadze G, Katsarava et al. A novel sustained-release matrix based on biodegradable poly(ester amide)s and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. Int J Dermatol 2002; 41: 453-458.
- Мельникова М.А. Острые респираторные инфекции с синдромом бронхобструкции у детей первых 3 лет жизни и показатели их рецидивирования. Автореферат к.м.н., Москва, 2010, 28 с.
- Султанов Н.М. Антбактериальная активность и клиническая эффективность препарата пиобактериофа гомогенного очищенного при лечении хронического гнойного риносинусита. Автореферат дисс. к.м.н., Уфа, 2007, 25 с.
- Арефьева Н.А., Азnableva Л.Ф., Воронкова Н.Н. и соавт. Сравнительное изучение способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа при хроническом гнойном риносинусите. Фундаментальные исследования, 2007; 4: 7-10.
- Guideline. Michigan Quality Improvement consortium. Acute pharyngitis in children. Southfield (MI), 2009.
- Simon H. Pediatric pharyngitis. eMedicine.medscape.com/article/967384-overview. Update 31.01.2014.
- McClay J. Adenoidectomy. eMedicine, Updated: Jul 23, 2013 http://emedicine.medscape.com/article/872216-overview
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Хронический аденоидит у детей. Пособие для врачей. РМАПО, Москва, 2009, 53 с.
- Murphy T, Lewin A, PhD, Parker-Athill C, Storch E et al. Tonsillectomies and Adenoidectomies Do Not Prevent the Onset of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Group A Streptococcus. Pediatr Infect Dis J. 2013; 32(8): 834-838.
- Тулупов Д.А. Диагностика и лечение хронического аденоидита у детей с патологическим гастросфагеальным рефлюксом. Автореферат к.м.н. Москва, 2009. – 27 с.
- Худоногова З.П., Евстропов А.Н., Васильева Н.Г. и соавт. Эффективность использования стафилококкового бактериофага в топической терапии хронического тонзиллита. Российская оториноларингология, 2011; 6 (55): 175-180.
- Зарипова Т.Н., Мухина В.И., Чуйков К.Н. Обоснование использования бактериофага в лечении больных с обострением хронического ларингита – лиц голосоречевых профессий. Оториноларингология, 2013; 14: 1008-1014.
- Borowski J, Gorski A. Is phage therapy acceptable in the immunocompromised host? Int J Infect Dis, 2008; 12: 466-471.
- Donlan R. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. Trends in Microbiology 2009; 17: 66–72.
- Curtin J, Donlan (2006). Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2006; 50 (4): 1268-1275.
- Dalmasso M, Holl C, Ross P. Exploiting gut bacteriophages for human health. Trends in Microbiology 2014; 22 (7): 399-405.
- Бехтерева М.К., Иванова В.В. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. Педиатрия, 2014; 2: 36-40.
- Watanabe R, Matsumoto T, Sano G. et al. Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. Antimicrob agents Chemother 2007; 51: 446-452.
- Зоркин С.Н., Шахновский Д.С. Возможности бактериофаготерапии при лечении больных с осложнённой инфекцией мочевыводящих путей. Педиатрическая фармакология, 2013; 10 (4): 51–56.
- Балаянова Е.Г. Лечение бронхобструктивных заболеваний у детей младшего возраста с использованием бактериофагов. Наука о человеке. Сборник статей молодых учёных и специалистов (под. Ред. Л.М. Огородниковой и Л.В. Капилевича). Томск. – СГМУ. – 2003. – 268 с.
- Sansereau M., Maura D., Huerre M. et al. Pulmonary bacteriophage therapy in *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention // PLoS ONE. 2011. Vol. 6 (2). e16963.
- Borysowski J, Miedzybrozki R., Gorski A. (Eds.) Phage Therapy: Current Research and Application. Warsaw, 2014. 378 p.
- Penades J., Chen I., Quilles-Puchalt N. et al. Bacteriophages-mediated spread of bacterial virulence genes // Current Opinion in Microbiology. 2014. Vol. 23. P. 171–178.
- Knoll B., Mylonakis E. Antibacterial bioagents based on principles bacteriophages biology: an overview // Clin Infect Dis. 2014. № 58 (4). C. 528–534.