

## БАКТЕРИОФАГИ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ВСПЫШЕК ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Б.И. Асланов, А.В. Любимова, Л.П. Зуева

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Bacteriophages as effective antiepidemic agents for control of hospital-acquired infection outbreaks**

B.I. Aslanov, A.V. Lubimova, L.P. Zueva

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, являются одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения. Неуклонно растущая устойчивость возбудителей этих инфекций к антибиотикам диктует необходимость использования альтернативных способов борьбы с ними. В качестве таких средств могут выступать бактериофаги.

Цель: оценка противоэпидемической эффективности бактериофагов как средств для купирования вспышек в отделениях реанимации новорожденных.

Материалы и методы. Для фаготерапии использовались моно- или комбинированные препараты бактериофагов ФГУП «НПО «Микроген». Бактериофаги применяли в течение 5 дней местно и перорально путем введения в питательную смесь.

Результаты. Бактериофаги использовали для купирования трех вспышек, вызванных *S. aureus*, и одной вспышки, вызванной *K. pneumoniae*. Частота внутрибольничного инфицирования *S. aureus* в ходе трех вспышек составляла 22,2%, 54,5% и 50,0% соответственно, при вспышке *K. pneumoniae* – 19,0%. После применения бактериофагов по описанной схеме частота инфекций, вызванных данными возбудителями, снизилась до нулевых значений.

Заключение. Результаты данного исследования убедительно свидетельствуют о высокой противоэпидемической эффективности бактериофагов в условиях вспышек внутрибольничных инфекций. Ряд свойств, которыми обладают бактериофаги, в частности высокая специфичность в отношении конкретных возбудителей инфекций, дает им преимущество перед другими антибактериальными средствами.

**Ключевые слова:** бактериофаг, фаготерапия, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, отделение реанимации новорожденных.

### Введение

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Глобальный рост устойчивости возбудителей

### Abstract

Antibiotic resistance threatens the effective prevention and treatment of healthcare associated infections which are the most frequent adverse event in health-care settings worldwide. There is an urgent need to investigate alternative preventive and treatment options while there are still a few antibiotics left. Bacteriophage (phage) therapy has been championed as a promising alternative to antibiotics.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of a therapeutic bacteriophages to control of *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* outbreaks in newborn intensive care units.

Materials and methods. Commercial bacteriophage cocktails targeting these pathogens was orally and locally given over 5 days to patients of neonatal intensive care units in Saint-Petersburg, Russia.

Results. Bacteriophages were used as antimicrobial agents for control of three *S.aureus* outbreaks and one *K.pneumoniae* outbreak. *S.aureus* infection incidence during the three outbreaks were 22.2%, 54.5% and 50.0% accordingly, and *K.pneumoniae* outbreak – 19.0%. After application of the phage cocktails among newborns, the incidence of infections caused by *S.aureus* and *K. pneumoniae* decreased to zero. All treatments were well tolerated. No adverse events were reported.

Conclusion. Presented results clearly demonstrate high efficiency of bacteriophages. Phages have several features that make them potentially attractive antibacterial agents. Bacteriophages are highly specific and very effective in destroying targeted bacteria, have only minimally impact on health-protecting normal flora bacteria, safe and rapidly modifiable to combat the emergence of newly arising bacterial threats.

**Key words:** bacteriophage, phage therapy, healthcare-associated infection, newborn intensive care unit.

ИСМП к антибиотикам неуклонно ведет к выходу ситуации из-под контроля и возврату к эпохе до открытия антибиотиков. В этой связи во всем мире привлекается внимание к необходимости решения проблемы лекарственной устойчивости, в

том числе к разработке новых антибактериальных средств для борьбы с инфекционными заболеваниями в условиях спада темпа разработок новых антибиотиков.

В сложившихся условиях одним из эффективных компонентов борьбы с бактериальными инфекциями, в том числе вызванными антибиотикорезистентными штаммами, может явиться использование бактериофагов.

Бактериофаги как средства для лечения и профилактики инфекционных заболеваний привлекают к себе внимание с момента их открытия. К настоящему времени в отечественной и зарубежной медицинской и научной практике накоплен обширный опыт применения бактериофагов в качестве антибактериальных препаратов [1 – 21].

Несмотря на данное обстоятельство, существует крайне мало исследований по оценке эпидемиологической эффективности применения бактериофагов против ИСМП.

**Цель исследования** — оценка противозидемического эффекта бактериофагов в борьбе со вспышками ИСМП в отделениях реанимации новорожденных.

#### Материалы и методы

Оценка эффективности бактериофагов проводилась на базе отделений реанимации новорожденных в Санкт-Петербурге. Вопрос о применении бактериофагов с терапевтической и противозидемической целями для купирования вспышек решался совместно с лечащими врачами отделений реанимации и только с учетом результатов исследования из лаборатории с указанием возбудителя и его чувствительности к конкретному бактериофагу. Бактериофаг считался подходящим для использования только при его высокой литической активности, гарантирующей полный лизис возбудителя в очаге инфекции.

В зависимости от возбудителя применялись моно- или комбинированные препараты бактериофагов производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России.

Бактериофаги применяли согласно инструкциям по применению соответствующих препаратов. Дозы и способ введения зависели от характера очага инфекции. Бактериофаги применяли местно путем обработки кожных складок у детей смоченными фагом стерильными ватными шариками 1 раз в день в течение 5 дней. Также бактериофаги применялись перорально путем введения препарата в питательную смесь в количестве 1 мл однократно в день, длительность курса лечения составляла 5 дней.

Оценка клинической эффективности применения фага проводилась лечащим врачом. Эффект

оценивался по улучшению субъективных и объективных клинических признаков течения инфекции.

Антимикробный эффект фаготерапии оценивали путем проведения контрольных микробиологических исследований клинического материала от пациентов, отобранного по прошествии 3 дней после последнего введения препарата фага.

Оценка эпидемиологической эффективности применения бактериофагов проводилась по изменению интенсивности эпидемического процесса вспышек ИСМП до и после начала использования бактериофагов, выражавшейся в изменении частоты возникновения инфекций.

#### Результаты и обсуждение

Отделения реанимации новорожденных отличаются высоким риском развития ИСМП. В среднем в подобных отделениях показатель смертности в результате вспышек составляет 6,4 на 100 пациентов [22]. Наиболее частым этиологическим агентом вспышек являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. В то же время *S. aureus* остается одним из актуальных возбудителей инфекций в данной популяции пациентов [23].

Основным мероприятием, направленным на предупреждение вспышек в отделениях реанимации новорожденных, так же, как и в отделениях остальных профилей, является соблюдение мер инфекционного контроля. Однако в ряде случаев, несмотря на тщательное соблюдение всех требований по профилактике инфекций, возникают вспышки, причина которых остается неясной [22]. Их ликвидация становится особенно затруднительной.

В подобных ситуациях, помимо соблюдения мер инфекционного контроля, целесообразно использовать дополнительные способы борьбы со вспышками. Одним из таких средств может быть применение бактериофагов. Это особенно актуально в условиях трудности подбора традиционных антибиотиков и других антибактериальных средств для сложных категорий пациентов.

Выбор отделений реанимации новорожденных для демонстрации противозидемической эффективности бактериофагов не является случайным. Учитывая особенности популяции пациентов в данных отделениях, которые не позволяют в полной мере использовать весь спектр антибиотиков, применяемых для взрослых больных и обладающих рядом побочных действий, безвредные препараты фагов являются наиболее предпочтительными для новорожденных.

Одно из первых исследований по оценке эпидемиологической эффективности бактериофагов проводилось в отделении реанимации новорожденных на 24 койки [24].

С целью слежения за микробиологическим пейзажем в рутинном порядке в отделении проводилось исследование клинического материала от пациентов (желудочное содержимое, смыв с трахеобронхиального дерева, кал) по следующей схеме: при поступлении в отделение, на 4-е сутки, на 7-е сутки, далее через каждые 7 суток; сосудистые катетеры исследовались при их удалении; другой клинический материал исследовался по клиническим показаниям. Выделение *S. aureus* из клинического материала в первые 72 ч после поступления пациента в отделение позволяло расценивать их как занос инфекции. Выявление *S. aureus* в период дальнейшего пребывания у пациентов, у которых возбудитель изначально отсутствовал, расценивалось как внутрибольничная инфекция (ВБИ).

В данном отделении отмечались спорадические заносы различных штаммов микроорганизмов, в том числе золотистого стафилококка. В условиях должного соблюдения мер инфекционного контроля единичные заносы не способны повлиять на ухудшение эпидемической ситуации в отделении.

На фоне роста частоты заносов в отделении возникла вспышка, в ходе которой частота внутрибольничного инфицирования достигла 22,2 (95% ДИ=8,6–42,2) на 100 пациентов. Генотипирование штаммов, выделенных в периоде пребывания пациентов в отделении, показало их идентичность.

Для купирования вспышки был использован препарат «Бактериофаг стафилококковый» (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России).

Перед назначением бактериофага проводилась обязательная оценка литической активности препарата фага в отношении выделенных от пациентов штаммов золотистого стафилококка. Все выделенные от новорожденных штаммы были чувствительны к коммерческому стафилококковому бактериофагу с высокой степенью лизиса.

На протяжении 5 дней однократно в день проводилась обработка бактериофагом кожных покровов и слизистой оболочки полости рта новорожденных, в клиническом материале которых был выделен *S. aureus*.

Контрольное бактериологическое исследование клинического материала после фаготерапии показало отсутствие в клиническом материале золотистого стафилококка у всех пролеченных пациентов. На фоне применения стафилококкового бактериофага показатель частоты инфекции снизился до нуля. Таким образом, после фаготерапии наблюдалась полная элиминация *S. aureus*.

Последующий микробиологический мониторинг показал, что, несмотря на продолжающиеся спорадические заносы *S. aureus*, в течение 2 месяцев после окончания фаготерапии в отделении не отмечалось ни одного случая внутрибольничного инфицирования этим микроорганизмом (рис. 1).

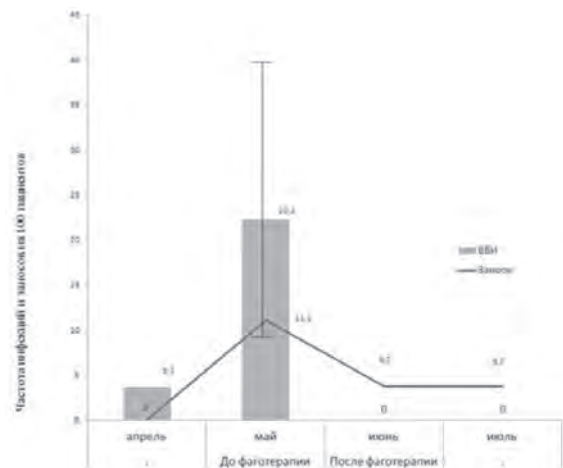


Рис. 1. Эффективность применения стафилококкового бактериофага для купирования вспышки инфекций, вызванных *S. aureus*, в отделении реанимации новорожденных

Таким образом, мы могли констатировать, что использование бактериофага оказалось высокоэффективным методом купирования вспышки, вызванной *S. aureus*, в данном отделении реанимации новорожденных.

В другом эпизоде работы был продемонстрирован эпидемиологический эффект применения фагов против метициллин-резистентного штамма *S. aureus*, вызвавшего вспышку в отделении реанимации новорожденных.

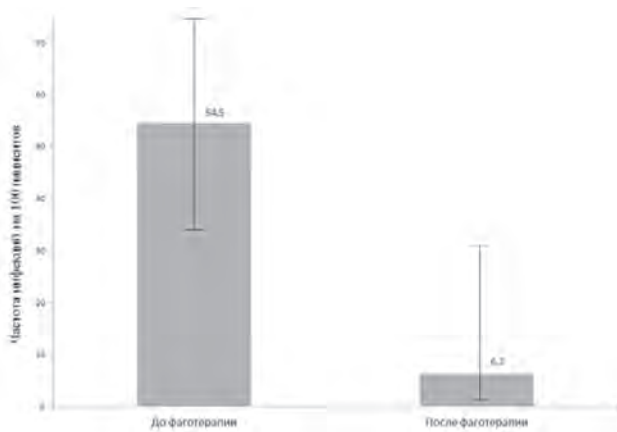
В ходе микробиологического мониторинга, проводимого в данном отделении по вышеописанной схеме, было выявлено увеличение частоты инфицирования *S. aureus*. При расследовании вспышки в результате превалентного поперечного исследования были выявлены 12 случаев внутрибольничного инфицирования *S. aureus* из 22 пациентов (54,5 (95% ДИ=32,2–75,6) на 100 пациентов).

Для купирования вспышки был применен препарат «Бактериофаг стафилококковый» (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России), который был активен в отношении выделенных штаммов с высокой степенью лизиса.

По описанной схеме проводилась ежедневная обработка фагом кожных покровов и слизистой оболочки полости рта пациентов отделения, у которых был выделен штамм *S. aureus*.

После фаготерапии в ходе повторного превалентного исследования из 16 обследованных пациентов штамм *S. aureus* был выделен только у одного вновь поступившего больного (6,3 (95% ДИ=0,2–30,2)), не подвергавшегося санированию фагом (рис. 2).

Еще одним примером успешного применения бактериофага с противозидемической целью является применение стафилококкового фага в отделе-



**Рис. 2.** Эффективность применения стафилококкового бактериофага для купирования вспышки инфекций, вызванных *S. aureus*, в отделении реанимации новорожденных

нии реанимации новорожденных для купирования другой вспышки, вызванной метициллин-резистентным штаммом *S. aureus*. Вспышка носила масштабный характер: из 24 обследованных пациентов у 12 был выделен идентичный штамм *S. aureus* (частота составила 50,0 (29,1 – 70,9) на 100 пациентов). Из-за отсутствия эффекта от рутинных противоэпидемических мер по купированию вспышки (изоляционно-ограничительные мероприятия, тщательное соблюдение медицинским персоналом требований гигиены рук) было принято решение использовать стафилококковый бактериофаг. Использовался препарат «Бактериофаг стафилококковый» (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России).

Все штаммы при тестировании показали высокую степень чувствительности к коммерческому препарату стафилококкового фага. В течение 5 дней однократно в день проводилась обработка бактериофагом слизистой полости рта и кожных покровов инфицированных новорожденных. Последовавшее за окончанием курса фаготерапии превалентное исследование показало отсутствие возбудителя у всех пациентов отделения (рис. 3).

Еще один пример эффективного применения бактериофагов с противоэпидемической целью был продемонстрирован в ходе купирования вспышки инфекции, вызванной *K. pneumoniae*. Из 79 пациентов, находившихся в отделении реанимации на период вспышки, у 15 развилась ВБИ, вызванная *K. pneumoniae* (частота составила 19,0 (95%ДИ = 11,0 – 29,4) на 100 пациентов).

Так же, как и при описанных выше вспышках, общепринятые противоэпидемические меры были безуспешными. В качестве противоэпидемического средства был использован коммерческий комбинированный препарат бактериофага «Секстафаг» (ФГУП НПО «Микроген» Минздрава

России), к которому штамм, вызвавший вспышку, оказался высокочувствительным.

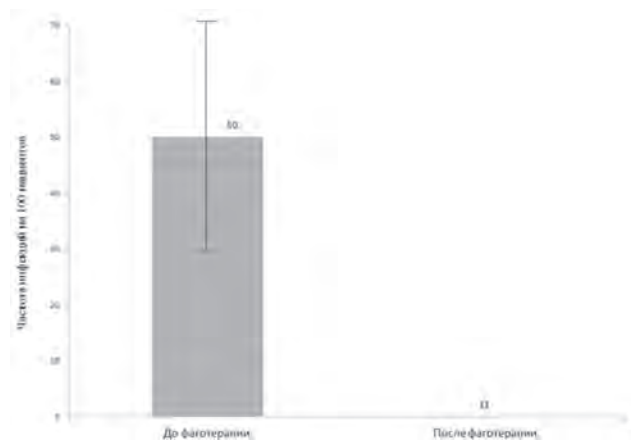
Бактериофаг для новорожденных использовался один раз в день в течение 5 дней путем обработки кожных покровов и слизистой оболочки полости рта и перорально путем введения препарата в питательную смесь.

В результате фаготерапии частота внутрибольничного инфицирования *K. pneumoniae* снизилась до нуля и оставалась на этом уровне более месяца (рис. 4).

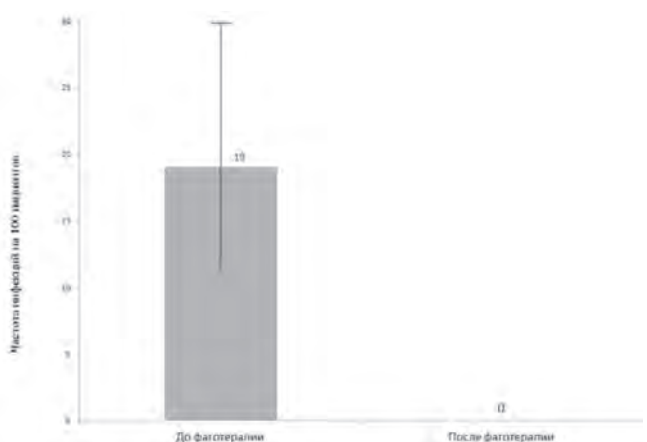
В ходе данных исследований препараты фагов применялись только для пациентов. Во внешней среде бактериофаги не использовались.

### Заключение

Вопрос об успешной профилактике и терапии ИСМП приобретает чрезвычайную актуальность в условиях формирования у штаммов микроорга-



**Рис. 3.** Эффективность применения стафилококкового бактериофага для купирования вспышки инфекций, вызванных штаммами *S. aureus*, в отделении реанимации новорожденных



**Рис. 4.** Эффективность применения стафилококкового бактериофага для купирования вспышки инфекций, вызванных штаммами *K. pneumoniae*, в отделении реанимации новорожденных



низмов полирезистентности к антибиотикам. Подобные штаммы способны вызывать у пациентов инфекции, которые сложно поддаются лечению. Кроме того, такие микроорганизмы, обладая повышенной склонностью к эпидемическому распространению, способны вызывать вспышки ВБИ, трудно поддающиеся купированию традиционными противоэпидемическими мероприятиями.

Ограниченные возможности антибиотикотерапии заставляют прибегать к помощи альтернативных эффективных средств, в качестве которых могут служить бактериофаги. Вместе с тем, необходимо отметить, что успех фаготерапии возможен только при условии применения препаратов вирулентных бактериофагов с высокой степенью литической активности.

Представленные в данной работе результаты убедительно свидетельствуют о высокой противоэпидемической эффективности бактериофагов.

#### Литература

- Акимкин, В.Г. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы / В.Г. Акимкин, О.С. Дарбева, В.Ф. Колков // Клиническая практика. — 2010. — № 4. — С. 48–54.
- Акимкин, В.Г. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых / В.Г. Акимкин, В.И. Покровский. — М.: Издательство РАМН, 2002. — 136 с.
- Асланов, Б.И. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике / Б.И. Асланов, Р.Х. Яфаев, Л.П. Зуева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2003. — № 5. — С. 72–76.
- Асланов, Б.И. Бактериофаги как факторы формирования госпитальных штаммов и средства борьбы с внутрибольничными инфекциями / Б.И. Асланов [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2009. — Т. 7, № 1. — С. 25–29.
- Зуева, Л.П. Современный взгляд на роль бактериофагов в эволюции госпитальных штаммов и профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Л.П. Зуева, Б.И. Асланов, В.Г. Акимкин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2014. — № 3. — С. 100–107.
- Фаготерапия воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин / В.И. Кисина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. — 1996. — № 5. — С. 45–48.
- Перепанова, Т.С. Комплексное лечение и профилактика госпитальной инфекции мочевых путей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.40 / Перепанова Тамара Сергеевна. — М., 1996. — 57 с.
- Лазарева, Е.Б. Бактериофаги для лечения и профилактики инфекционных заболеваний / Е.Б. Лазарева // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — Т. 48, № 1. — С. 36–40.
- Микробиологическая диагностика инфекций мочевых путей у женщин при беременности и использование препаратов бактериофагов при данной патологии: методические рекомендации / Ю.А. Захарова [и др.]. — Пермь, 2007. — 29 с.
- Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой / Е.Б. Лазарева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 1. — С. 10–14.
- Хайруллин, И.Н. Роль микрофлоры хирургического отделения в развитии послеоперационных осложнений хирургических ран и их коррекция с помощью бактериофагов: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Хайруллин Ильдар Нурғалиевич. — Казань, 2003. — 19 с.
- Хайруллин, И.Н. Эффективность применения специфических бактериофагов в лечении и профилактике хирургических послеоперационных инфекций / И.Н. Хайруллин, О.К. Поздеев, Р.Ш. Шаймарданов // Казанский медицинский журнал. — 2002. — № 4. — С. 258–261.
- Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с рубцовым стенозом трахеи на основе микробиологического мониторинга / А.В. Бондаренко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, № 2–3. — С. 42–47.
- Дроздова, О.М. Применение бактериофагов в эпидемиологической практике: взгляд через столетие / О.М. Дроздова, Е.Б. Брусина // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 5. — С. 20–24.
- Loeffler, J.M. Rapid killing of *Streptococcus pneumoniae* with a bacteriophage cell wall hydrolase / J.M. Loeffler, D. Nelson, V.A. Fischetti // *Science*. — 2001. — Vol. 294. — P. 2170–2172.
- Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial / D.D. Rhoads [et al.] // *Journal of Wound Care*. — 2009. — Vol. 18. — P. 237–243.
- Controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a preliminary report of efficacy / A. Wrigh [et al.] // *Clinical otolaryngology*. — 2009. — Vol. 34, № 4. — P. 349–357.
- Kutateladze, M. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or antibiotics / M. Kutateladze, R. Adamia // *Trends in Biotechnology*. — 2010. — Vol. 28, № 12. — P. 591–595.
- Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh / S.A. Sarker [et al.] // *Virology*. — 2012. — Vol. 434, № 2. — P. 222–232.
- Respirable bacteriophages for the treatment of bacterial lung infections / S. Hoe [et al.] // *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. — 2013. — Vol. 26, № 6. — P. 317–35.
- Sulakvelidze, A. Using lytic bacteriophages to eliminate or significantly reduce contamination of food by foodborne bacterial pathogens / A. Sulakvelidze // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. — 2013. — Vol. 93, № 13. — P. 3137–3146.
- Outbreaks in neonatal intensive care units — They are not like others / P. Gastmeier [et al.] // *American Journal of Infection Control*. — 2007. — Vol. 35, № 3. — P. 172–176.
- Popoola, V. Decolonization to prevent *Staphylococcus aureus* transmission and infections in the neonatal intensive care unit / V. C. A. Milstone // *Journal of Perinatology*. — 2014. — Vol. 34(11). — P. 805–810.
- Бактериофаги для купирования вспышки, вызванной *Staphylococcus aureus*, в отделении реанимации новорожденных / Б.И. Асланов [и др.] // *Медицинский альманах*. — 2015. — № 5. — С. 115–118.

#### References

- Akimkin, V.G. Bakteriofagi: istoricheskie i sovremennye aspekty ih primeneniya: opyt i perspektivy / V.G. Akimkin, O.S. Darbeeva, V.F. Kolkov // *Klinicheskaja praktika*. — 2010. — № 4. — S. 48–54.
- Akimkin, V.G. Nozokomial'nyj sal'monellez vzroslyh / V.G. Akimkin, V.I. Pokrovskij. — M.: Izdatel'stvo RAMN, 2002. — 136 s.

3. Aslanov, B.I. Puti racional'nogo ispol'zovaniya sinegno-jnyh bakteriofagov v lechebnoj i protivojepidemichej praktike / B.I. Aslanov, R.H. Jafaev, L.P. Zueva // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. — 2003. — № 5. — S. 72–76.
4. Aslanov, B.I. Bakteriofagi kak faktory formirovaniya gospital'nyh shtammov i sredstva bor'by s vnutribol'nichnymi infekcijami / B.I. Aslanov [i dr.] // Infekcii v hirurgii. — 2009. — T. 7, № 1. — S. 25–29.
5. Zueva, L.P. Sovremennyj vzgljad na rol' bakteriofagov v jevoljucii gospital'nyh shtammov i profilaktike infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi / L.P. Zueva, B.I. Aslanov, V.G. Akimkin // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. — 2014. — № 3. — S. 100–107.
6. Fagoterapija vospalitel'nyh urogenital'nyh zabojevanij u zhenshhin / V.I. Kisina [i dr.] // Vestnik dermatologii i venerologii. — 1996. — № 5. — S. 45–48.
7. Perepanova, T.S. Kompleksnoe lechenie i profilaktika gospital'noj infekcii mochevyh putej: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk : 14.00.40 / Perepanova Tamara Sergeevna. — M., 1996. — 57 s.
8. Lazareva, E.B. Bakteriofagi dlja lechenija i profilaktiki infekcionnyh zabojevanij / E.B. Lazareva // Antibiotiki i himioterapija. — 2003. — T. 48, № 1. — S. 36–40.
9. Mikrobiologicheskaja diagnostika infekcij mochevyh putej u zhenshhin pri beremennosti i ispol'zovanie preparatov bakteriofagov pri dannoj patologii: metodicheskie rekomendacii / Ju.A. Zaharova [i dr.]. — Perm', 2007. — 29 s.
10. Jefferktivnost' primenenija bakteriofagov v kompleksnom lechenii bol'nyh s ozhogovoj travmoj / E.B. Lazareva [i dr.] // Antibiotiki i himioterapija. — 2001. — T. 46, № 1. — S. 10–14.
11. Hajrullin, I.N. Rol' mikroflory hirurgicheskogo otdelenija v razvitii posleoperacionnyh oslozhnenij hirurgicheskikh ran i ih korrekcija s pomoshh'ju bakteriofagov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.00.27 / Hajrullin Il'dar Nurgalievich. — Kazan', 2003. — 19 s.
12. Hajrullin, I.N. Jefferktivnost' primenenija specificheskikh bakteriofagov v lechenii i profilaktike hirurgicheskikh posleoperacionnyh infekcij / I.N. Hajrullin, O.K. Pozdeev, R.Sh. Shajmardanov // Kazanskij medicinskij zhurnal. — 2002. — № 4. — S. 258–261.
13. Profilaktika i lechenie gnojno-vospalitel'nyh oslozhnenij v rannem posleoperacionnom periode u bol'nyh s rubcovym stenozom trahei na osnove mikrobiologicheskogo monitoringa / A.V. Bondarenko [i dr.] // Antibiotiki i himioterapija. — 2005. — T. 50, № 2–3. — S. 42–47.
14. Drozdova, O.M. Primenenie bakteriofagov v jepidemiologicheskoi praktike: vzgljad cherez stoletie / O.M. Drozdova, E.B. Brusina // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2010. — № 5. — S. 20–24.
15. Loeffler, J.M. Rapid killing of Streptococcus pneumoniae with a bacteriophage cell wall hydrolase / J.M. Loeffler, D. Nelson, V.A. Fischetti // Science. — 2001. — Vol. 294. — P. 2170–2172.
16. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial / D.D. Rhoads [et al.] // Journal of Wound Care. — 2009. — Vol. 18. — P. 237–243.
17. Controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: a preliminary report of efficacy / A. Wright [et al.] // Clinical otolaryngology. — 2009. — Vol. 34, № 4. — P. 349–357.
18. Kutateladze, M. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or antibiotics / M. Kutateladze, R. Adamia // Trends in Biotechnology. — 2010. — Vol. 28, № 12. — P. 591–595.
19. Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh / S.A. Sarker [et al.] // Virology. — 2012. — Vol. 434, № 2. — P. 222–232.
20. Respirable bacteriophages for the treatment of bacterial lung infections / S. Hoe [et al.] // Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. — 2013. — Vol. 26, № 6. — P. 317–35.
21. Sulakvelidze, A. Using lytic bacteriophages to eliminate or significantly reduce contamination of food by foodborne bacterial pathogens / A. Sulakvelidze // Journal of the Science of Food and Agriculture. — 2013. — Vol. 93, № 13. — P. 3137–3146.
22. Outbreaks in neonatal intensive care units — They are not like others / P. Gastmeier [et al.] // American Journal of Infection Control. — 2007. — Vol. 35, № 3. — P. 172–176.
23. Popoola, V. Decolonization to prevent Staphylococcus aureus transmission and infections in the neonatal intensive care unit / V. C. A. Milstone // Journal of Perinatology. — 2014. — Vol. 34(11). — P. 805–810.
24. Bakteriofagi dlja kupirovaniya vspyshki, vyzvannoj Staphylococcus aureus, v otdelenii reanimacii novorozhdennyh / B.I. Aslanov [i dr.] // Medicinskij al'manah. — 2015. — № 5. — S. 115–118.

*Авторский коллектив:*

*Асланов Батырбек Исмаилович* — профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)543-13-21; e-mail: batyra@mail.ru

*Любимова Анна Викторовна* — профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)543-13-21; e-mail: lubimova@gmail.com

*Зуева Людмила Павловна* — заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)543-02-41; e-mail: uzueva@mail.ru