

Роль локального микробиологического надзора и фаготерапии в качестве меры контроля антимикробной резистентности: аналитический обзор

Р.А. ГАЙНУЛЛИН¹, ✉ К. Р. ЗИННАТУЛЛИНА¹, Е. А. БАЙРАМАЛОВА¹,
И. Т. ИСЛОМОВ², А. М. ЭРЕДЖЕПОВ², И. И. СПИРИДОНОВ²,
Д. Р. САВЧЕНКО², Д. М. МЕЛКОНЯН³, Г. Р. ЯКУПОВА⁴, А. С. ТЕТУШКИНА⁵

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

³ Красноармейская центральная районная больница, станция Полтавская, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница № 5, Уфа, Российская Федерация

⁵ Клиническая больница № 33, Нововоронеж, Российская Федерация

Резюме

Антимикробная резистентность (АМР) относится к числу приоритетных медико-социальных угроз, поскольку её распространение снижает клиническую эффективность противомикробной терапии, увеличивает риск неблагоприятных исходов инфекций и требует согласованных решений на уровне здравоохранения, лабораторной службы и клинической практики. Цель обзора — рассмотреть противодействие АМР как единую систему, объединяющую национальную политику, локальный микробиологический мониторинг, программы рационального управления антимикробной терапией и новые противоинфекционные технологии, включая фаговую терапию. Проведён аналитический обзор международных и российских руководств, методологических документов и научных публикаций, посвящённых эпидемиологическому надзору за АМР, локальным данным чувствительности, кумулятивным антибиотикограммам, клинически ориентированному мониторингу, а также применению бактериофагов при инфекциях, вызванных резистентными грамотрицательными возбудителями. Показано, что клиническая ценность локального мониторинга определяется не только объёмом лабораторных данных, но и качеством метаданных, раздельным учётом диагностических и скрининговых изолятов, дедупликацией повторных культур, экспертной оценкой результатов и связью отчётов с локальными протоколами эмпирической терапии. Фаговая терапия рассматривается как перспективный персонализированный и адъювантный подход при инфекциях, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, прежде всего в ситуациях ограниченной эффективности стандартной антибиотикотерапии. Вместе с тем её широкое внедрение требует стандартизации определения фагочувствительности, развития фаговых банков, регуляторных решений, контроля качества препаратов и оценки клинической эффективности в контролируемых исследованиях. Интеграция эпидемиологического надзора, клинической микробиологии, цифровых платформ, программ рационального применения антибиотиков и фаговых технологий может рассматриваться как перспективная модель сдерживания АМР в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: антимикробная резистентность; микробиологический надзор; антибиотикорезистентность; бактериофаги; фаговая терапия; грамотрицательные бактерии

Для цитирования: Гайнуллин Р. А., Зиннатуллина К. Р., Байрамалова Е. А., Исламов И. Т., Эреджепов А. М., Спиридонов И. И., Савченко Д. Р., Мелконян Д. М., Якупова Г. Р., Тетушкина А. С. Роль локального микробиологического надзора и фаготерапии в качестве меры контроля антимикробной резистентности: аналитический обзор. *Антибиотики и химиотерапия*. 2026; 71 (7–8): ?–?. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-7-8-003>. EDN: RHWVKI.

Integration of National Policy, Local Microbiological Monitoring and Phage Therapy in Counteracting Antimicrobial Resistance

RUSLAN A. GAYNULLIN¹, KARINA R. ZINNATULLINA¹, KARINA R. ZINNATULLINA¹,
EKATERINA A. BAYRAMALOVA¹, ISLAM T. ISLOMOV², ALAN M. EREDZHEPOV²,
IVAN I. SPIRIDONOV², DIANA R. SAVCHENKO², JULIA M. MELKONYAN³,
GULNAZ R. YAKUPOVA⁴, ANASTASIA S. TETUSHKINA⁵

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

³ Krasnoarmeyskaya Central District Hospital, Poltavskaya stanitsa, Krasnodar Krai, Russian Federation

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: kari_kari22@mail.ru



✉ Correspondence to:
E-mail: kari_kari22@mail.ru



EDN: RHWVKI

⁴ City Clinical Hospital No. 5, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation⁵ Clinical Hospital No. 33, Novovoronezh, Voronezh Region, Russian Federation

Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) is a major medical and social threat because it reduces the clinical effectiveness of antimicrobial therapy, increases the risk of poor infectious disease outcomes and requires coordinated action at the levels of health policy, laboratory services and clinical practice. The aim of this review was to consider AMR control as an integrated system combining national policy, local microbiological monitoring, antimicrobial stewardship and emerging anti-infective technologies, including phage therapy. A narrative analytical review of international and Russian guidance documents, methodological papers and scientific publications addressing AMR surveillance, local susceptibility data, cumulative antibiograms, clinically oriented monitoring and bacteriophage-based treatment of infections caused by resistant Gram-negative pathogens was performed. The clinical value of local monitoring is determined not only by the volume of laboratory data but also by the quality of metadata, separation of diagnostic and screening isolates, deduplication of repeated cultures, expert assessment of results and direct linkage between reports and local empirical treatment protocols. Phage therapy is considered a promising personalised and adjunctive approach for infections caused by *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, particularly when standard antibacterial therapy has limited effectiveness. However, its broader implementation requires standardisation of phage susceptibility testing, development of phage banks, regulatory solutions, quality control of preparations and assessment of clinical efficacy in controlled studies. Integration of surveillance, clinical microbiology, digital platforms, antimicrobial stewardship and phage technologies may be considered a promising model for AMR containment in routine clinical practice.

Keywords: antimicrobial resistance; microbiological monitoring; antibiotic resistance; bacteriophages; phage therapy; gram-negative bacteria

For citation: Zinnatullina KR, Gaynullin RA, Bayramalova EA, Isomov IT, Eredzhepov AM, Spiridonov II, Savchenko DR, Melkonyan JM, Yakupova GR, Tetushkina AS. Integration of national policy, local microbiological monitoring and phage therapy in counteracting antimicrobial resistance. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (7–8): ?–?. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-7-8-003>. EDN: RHWKWI.

Введение

Антимикробная резистентность относится к числу медико-социальных проблем, которые не могут быть решены исключительно средствами клинической практики. Её распространение связано с назначением противомикробных препаратов в стационарном и амбулаторном звене, применением антибиотиков в ветеринарии и животноводстве, оборотом лекарственных средств, состоянием лабораторной диагностики, качеством инфекционного контроля и готовностью системы здравоохранения использовать микробиологические данные при принятии терапевтических решений [1]. В Глобальном плане действий ВОЗ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам рациональное применение антибиотиков рассматривается во взаимосвязи с эпидемиологическим надзором, профилактикой инфекций, просвещением населения и стимулированием разработки новых средств диагностики и лечения [1].

В российской системе здравоохранения проблема АМР получила развитие в контексте химической и биологической безопасности. Национальная стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам рассматривает резистентность как межведомственную угрозу, затрагивающую медицину, ветеринарию, защиту растений, обращение лекарственных средств, пищевую безопасность и охрану окружающей среды [2]. Такой подход имеет важное значение, поскольку устойчивость патогенов вы-

ходит за пределы проблемы неэффективности лечения отдельного инфекционного эпизода и приобретает значение системного фактора, способного влиять на устойчивость здравоохранения, продовольственных цепочек и санитарно-эпидемиологическое благополучие [1, 2].

Наиболее тяжёлые клинические последствия АМР проявляются при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи. В международных оценках подчёркивается, что значительная доля таких инфекций вызвана микроорганизмами, устойчивыми к противомикробным препаратам [3]. Расчёты глобального бремени показывают, что ежегодно в мире возникают десятки миллионов госпитальных инфекций, ассоциированных с АМР, а их вклад в смертность и длительность госпитализации существенно превышает вклад инфекций, вызванных чувствительными штаммами [4]. Особое клиническое значение имеют возбудители группы ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp., поскольку они сочетают высокий эпидемический потенциал, способность к накоплению множественных механизмов устойчивости и значимое влияние на исходы лечения [5].

Противодействие АМР не может сводиться к разработке новых антибиотиков. Новые препараты необходимы, между тем скорость появления и распространения устойчивости, особенно среди грамотрицательных бактерий, делает такую стратегию недостаточной при её изолированном применении [1, 5]. В последние годы возрастает интерес к альтернативным и адъювантным подходам,

включая бактериофаги, фаговые ферменты, иммунобиологические препараты и диагностические платформы, позволяющие быстрее связывать возбудителя, профиль чувствительности и клиническое решение. Среди этих направлений фаговая терапия занимает особое место благодаря способности бактериофагов избирательно поражать бактериальные клетки и потенциально дополнять действие антибиотиков [6, 7].

Цель обзора — рассмотреть АМР как единую клиническую и микробиологическую проблему, требующую согласования трёх уровней: национальной политики, локального микробиологического надзора и внедрения новых противoinфекционных средств.

Методология поиска и отбора источников

Методология поиска и отбора публикаций для проведения настоящего обзора проведена с учётом критериев SANRA, которые включают обоснование значимости темы, формулировку цели обзора, описание стратегии поиска, ссылки на основные утверждения, научную аргументацию и корректное представление данных.

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, на платформах издательств ScienceDirect и SpringerLink, в поисковой системе Google Scholar, российских научных библиотеках eLIBRARY.RU и CyberLeninka. Дополнительно были проанализированы списки литературы релевантных обзоров, международных и российских руководств, а также клинических и лабораторных исследований, посвящённых антимикробной резистентности, локальному микробиологическому надзору. Поиск охватывал публикации за период с 2004 по 2025 гг.

Для поиска использовались сочетания ключевых слов на английском и русском языках: «antimicrobial resistance», «antibiotic resistance», «antimicrobial surveillance», «AMR surveillance», «local microbiological monitoring», «cumulative antibiogram», «clinical microbiology», «antimicrobial stewardship», «empirical therapy», «diagnostic isolates», «screening isolates», «deduplication», «case-based surveillance», «GLASS», «AMRmap», «AMRcloud», «AMRexpert», «bacteriophages», «phage therapy», «phage susceptibility», «phage-antibiotic synergy», «phage depolymerase», «biofilm», «*Klebsiella pneumoniae*», «*Pseudomonas aeruginosa*», «*Acinetobacter baumannii*», «multidrug-resistant bacteria», «extensively drug-resistant bacteria», «pandrug-resistant bacteria», «антимикробная резистентность», «антибиотикорезистентность», «микробиологический мониторинг», «эпидемиологический надзор», «локальный мониторинг антибиотикорезистентности», «кумулятивная антибиотикограмма», «кли-

ническая микробиология», «рациональное управление антимикробной терапией», «эмпирическая терапия», «диагностические изоляты», «скрининговые изоляты», «дедупликация», «клинически ориентированный мониторинг», «бактериофаги», «фаговая терапия», «фагочувствительность», «фаго-антибиотическая синергия», «фаговые деполимеразы», «биоплёнка», «множественно-устойчивые бактерии», «экстремально устойчивые бактерии», «панрезистентные бактерии».

На первом этапе проводился поиск публикаций и нормативно-методических документов в указанных базах данных и информационных ресурсах, все найденные записи были импортированы в менеджер библиографических ссылок Zotero. После удаления дубликатов проводился скрининг названий и аннотаций с исключением источников, не связанных напрямую с АМР, локальным микробиологическим надзором, рациональным применением антибиотиков или фаговыми технологиями. Для полнотекстового анализа отбирались публикации, содержащие клинически, лабораторно или организационно интерпретируемые данные. На этапе полнотекстового анализа исключались работы с недостаточным описанием методики, отсутствием связи с задачами обзора, дублированием данных более полных публикаций, а также публикации, выводы которых не могли быть корректно использованы в клиническом или организационном контексте. В итоговый анализ включено 46 источников.

Критериями включения для настоящего обзора явились международные и российские руководства, методические рекомендации, оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, клинически ориентированные обзорные статьи, методологические публикации, работы по медицинской информатике и клинической микробиологии, а также исследования, в которых оценивались диагностическая, терапевтическая, лабораторная или организационная ценность мониторинга АМР, программ рационального управления антимикробной терапией и фаговых технологий. Критериями исключения явились публикации, не содержащие клинической, лабораторной или организационной интерпретации результатов; исследования, не связанные с АМР, микробиологическим мониторингом или фаговой терапией; тезисы конференций; дубликаты публикаций.

Национальная политика контроля антимикробной резистентности

Современная политика противодействия АМР строится на признании межсекторной природы резистентности. Антибиотики применяются не

только для лечения инфекций у человека, но и в ветеринарной практике, сельском хозяйстве и производстве пищевой продукции; при этом селекция устойчивых микроорганизмов происходит в стационарах, амбулаторной среде, животноводческих комплексах, природных резервуарах и производственных цепочках [1, 2]. Поэтому эффективный ответ должен включать контроль назначения и оборота противомикробных препаратов, мониторинг устойчивости, профилактику инфекций, санитарный контроль, обучение специалистов и информирование населения [1, 2].

Российская стратегия отличается широким охватом: она включает не только возбудителей инфекционных заболеваний человека, но и патогены животных, а также вредные организмы растений [2]. Такой подход содержательно сближается с принципами One Health, хотя в документе используется терминология химической и биологической безопасности [2]. В практическом отношении это предполагает согласованную работу органов здравоохранения, ветеринарного надзора, фитосанитарных служб, экологического контроля, фармацевтического регулирования и образовательных организаций [2].

Одним из центральных элементов национальной политики является ограничение бесконтрольного применения антибиотиков. Без рецептурного контроля трудно существенно снизить распространённость бытового самолечения, профилактического приёма антибиотиков при острых респираторных вирусных инфекциях, преждевременного прекращения курса и хранения препаратов «на всякий случай» [2]. Эти практики поддерживаются не только доступностью лекарств, но и устойчивыми представлениями пациентов о том, что антибиотик является универсальным средством против воспаления, лихорадки или любой инфекции [2]. В связи с этим административные меры требуют сопровождения последовательной просветительской работой [1, 2].

Информирование населения имеет практическую ценность в том случае, если оно переводит абстрактное понятие резистентности в повседневные решения пациента. Необходимо объяснять, почему антибиотики не действуют на вирусы, чем опасно самостоятельное изменение режима лечения, почему исчезновение симптомов не всегда означает эрадикацию возбудителя и почему отказ врача назначить антибиотик при вирусной инфекции является не бездействием, а рациональной медицинской тактикой [1, 2]. Такая коммуникация требует подготовки медицинских и фармацевтических работников, поскольку именно они чаще всего сталкиваются с давлением пациента и ожиданием назначения «сильного препарата» [2].

Подготовка специалистов должна охватывать не только клинические аспекты АМР. Врачам не-

обходимы навыки интерпретации локальных данных чувствительности, выбора эмпирической терапии, деэскалации лечения, оценки факторов риска резистентных возбудителей и взаимодействия с клиническим микробиологом [2, 8]. Бактериологам требуется понимание клинической значимости изолятов и последствий лабораторных ошибок для терапии, а организаторам здравоохранения важно владеть принципами построения систем мониторинга, мотивации медицинских организаций к выявлению инфекций и оценки эффективности вмешательств [2, 8]. Без такого распределённого профессионального знания стратегия рискует оставаться преимущественно нормативным документом, а не рабочим инструментом рутинной клинической практики [2, 8].

Смещение акцента с глобального мониторинга к локальному надзору

Глобальные и национальные системы надзора дают представление о распространённости АМР, позволяют сравнивать регионы, выявлять тенденции и определять приоритеты политики здравоохранения [9]. Система GLASS была создана ВОЗ для стандартизации сбора и представления данных о резистентности клинически значимых бактериальных патогенов [9]. В России важную роль выполняет AMRmap — открытая система визуализации данных об антибиотикорезистентности, накопленных в рамках национальных исследований [10].

Между тем данные национального уровня не могут автоматически заменять локальные сведения при выборе эмпирической терапии. Для клинициста важно не только то, какова средняя доля резистентности в стране или регионе, но и какие возбудители вероятны у пациента с конкретным клиническим синдромом в конкретном отделении [8, 11]. Национальные данные могут публиковаться с задержкой, объединять неоднородные медицинские организации и не отражать особенности локальной микробиологической практики [9–11]. Поэтому надзор, предназначенный для управленческих решений, и мониторинг, предназначенный для выбора терапии, должны различаться по целям, структуре данных и методам анализа [11].

Локальный мониторинг является одной из основ программ рационального управления антимикробной терапией. Международные рекомендации по внедрению таких программ рассматривают локальные данные о чувствительности возбудителей как инструмент разработки эмпирических протоколов и контроля назначения антибиотиков [8]. При отсутствии таких данных клиницист вынужден опираться на национальные

отчёты, личный опыт или устаревшие представления о микробном пейзаже отделения, что повышает риск как неадекватной стартовой терапии, так и неоправданно широкого применения препаратов резерва [8, 11].

Методология локального мониторинга остаётся предметом обсуждения. Документ CLSI M39 ориентирован на формирование кумулятивных антибиотикограмм и определяет требования к представлению данных чувствительности [12]. Европейские рекомендации ESCMID рассматривают мониторинг как систематический процесс сбора, анализа и представления данных, полезных для медицинской практики и контроля заболеваний [13]. Практическое руководство по AMRcloud предлагает цифровой подход к накоплению, анализу и визуализации данных антибиотикорезистентности [14]. Российские методические рекомендации МР 3.1.0346-24 вводят понятие микробиологического мониторинга в медицинских организациях, при этом делают акцент на инфекционной безопасности и наблюдении за микроорганизмами, выделенными от пациентов, персонала и объектов больничной среды [15].

Эти документы не являются взаимоисключающими, но исходят из разных задач. Если цель состоит в инфекционном контроле, скрининговые изоляты и объекты больничной среды имеют самостоятельную ценность [13, 15]. Если цель состоит в выборе эмпирической терапии, основу анализа должны составлять клинически значимые изоляты, связанные с реальным эпизодом инфекции [12, 13]. Смещение этих задач может приводить к искажению показателей чувствительности и снижать доверие врачей к отчётам [12, 13, 15].

Единицы наблюдения

Наиболее распространённый способ организации мониторинга АМР основан на данных текущей микробиологической практики. В такой модели единицей наблюдения служит изолят, выделенный из клинического материала, с последующим анализом его чувствительности [16]. Преимущество этого подхода состоит в том, что он использует уже существующий поток лабораторных результатов и относительно легко автоматизируется [16]. Совокупность данных об эффективности стратегий надзора свидетельствуют о том, что многие системы в странах с ограниченными ресурсами опираются именно на данные текущей микробиологической диагностики [16].

Главное ограничение изолят-ориентированного подхода заключается в том, что он фактически предполагает клиническую значимость каждого включённого изолята. На практике это предположение не всегда выполняется: в базу могут попадать изоляты из скрининговых исследований,

повторные культуры одного эпизода, колонизирующие микроорганизмы, контаминанты или результаты, полученные у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии [16, 17]. В этом случае отчёт отражает не столько структуру возбудителей инфекций, сколько особенности диагностической активности отделения и лабораторных маршрутов [16].

Клинически ориентированный подход исходит из другого принципа: единицей наблюдения является эпизод инфекции у конкретного пациента. Микробиологический результат связывается с синдромом, локусом инфекции, тяжестью состояния, факторами риска, предшествующей терапией и исходом [17]. Такая модель лежит в основе концепции case-based surveillance, поскольку позволяет оценивать не только фенотип устойчивости, но и клинический контекст, в котором этот фенотип приобретает значение [17]. При этом сбор таких данных требует участия клиницистов, интеграции информационных систем и верификации случаев, что ограничивает простое масштабирование модели [17].

Для локального протокола эмпирической терапии клинически ориентированный подход имеет наибольшее практическое значение (рис. 1). Врач выбирает препарат не против абстрактного изолята, а для пациента с определённой вероятностью конкретного возбудителя и конкретного профиля устойчивости [8, 17]. Полностью отказаться от изолят-ориентированной модели в большинстве медицинских организаций затруднительно, поскольку она остаётся наиболее доступной основой мониторинга [12, 16]. Практический компромисс состоит в повышении качества данных текущей микробиологической практики за счёт метаданных, дедупликации, отдельного учёта диагностических и скрининговых культур и экспертной оценки клинической значимости [12, 16, 17].

Метаданные как условие клинической эффективности надзора

Лабораторный результат без клинического контекста имеет ограниченную терапевтическую ценность. Для выбора эмпирической терапии недостаточно знать, что в стационаре выделяется *K. pneumoniae* с определённой долей резистентности к карбапенемам; необходимо понимать, в каких отделениях это происходит, из каких локусов получены изоляты, относятся ли инфекции к внебольничным или нозокомиальным, какова длительность госпитализации до взятия материала, получал ли пациент антибиотики ранее и были ли у него инвазивные устройства [12, 13, 18]. Организация данных рассматривается как базовое условие локального мониторинга именно



Рис. 1. Единицы наблюдения: сравнение изолят-ориентированного и клинически ориентированного подходов.
Fig. 1. Observation units: comparison of isolate-oriented and clinically oriented approaches.

потому, что без связанной структуры лабораторные сведения трудно перевести в клинические решения [18].

Минимально необходимый набор данных должен включать идентификатор пациента, идентификатор изолята, дату взятия материала, тип биоматериала, локализацию инфекции, отделение, возраст, пол, дату госпитализации, вид микроорганизма, результаты определения чувствительности, используемые критерии интерпретации и признаки клинической значимости [12–14, 18]. Для стационаров высокого риска целесообразно дополнительно учитывать пребывание в отделении интенсивной терапии, искусственную вентилизацию лёгких, наличие центральных венозных катетеров, хирургические вмешательства, иммуносупрессию, предшествующее носительство резистентных штаммов и предшествующую антимикробную терапию [12–14].

Различные руководства предлагают неодинаковые наборы данных. GLASS ориентирован на стандартизированный международный обмен агрегированной информацией [9]. CLSI M39 делает акцент на корректном формировании кумулятивной антибиотикограммы [12]. ESCMID подчёркивает необходимость учитывать характеристики пациента, материала, инфекции и знаменатели, соответствующие цели мониторинга [13]. AMRcloud предлагает практическую структуру для цифрового накопления данных, включая сведения об изоляте, пациенте, локализации инфекции, маркерах резистентности и результатах чувствительности [14]. Различия между этими подходами не следует рассматривать как формальные методические детали, поскольку именно они определяют, какие выводы можно сделать из отчёта [12–14].

Вопрос метаданных тесно связан с цифровизацией. Если лабораторная информационная система не интегрирована с медицинской информационной системой, значительная часть клинических параметров вводится вручную, что увеличивает трудозатраты и риск ошибок [14, 18]. Поэтому стандартизированное направление на микробиологическое исследование должно выполнять не только административную, но и клинико-информационную функцию, связывая клинический запрос и лабораторный результат [14, 18]. В нём должны быть указаны: цель исследования, предполагаемый локус инфекции, тип материала, наличие признаков инфекции, предшествующая антибиотикотерапия и эпидемиологически значимые факторы риска [14, 18].

Репрезентативность данных

Даже правильно организованный мониторинг может давать ненадёжные выводы при малом числе наблюдений. Рекомендация CLSI включать в кумулятивный отчёт виды, для которых получено не менее 30 изолятов, является минимальным практическим ориентиром [12]. При более глубокой стратификации — по отделениям, локусам инфекции или отдельным клиническим синдромам — это условие часто нарушается [12, 19]. В небольших выборках колебания доли чувствительных изолятов могут отражать случайную вариабельность, а не реальное изменение эпидемиологии, поэтому отчёты должны сопровождаться указанием числа изолятов, периода наблюдения и, при возможности, доверительных интервалов [12, 19].

Повторные изоляты представляют отдельный источник смещения. У тяжёлых пациентов микробиологические исследования выполняются

чаще, особенно при длительной госпитализации, инвазивной поддержке или неэффективности терапии [19]. Если включать все повторные культуры, в отчёте может возрастать доля резистентных возбудителей и формироваться завышенное представление о риске устойчивости [19]. Исследования влияния различных параметров на кумулятивные данные показывают, что способ дедупликации способен заметно менять итоговые показатели чувствительности [19].

Наиболее распространённое правило — включение первого изолята каждого вида от одного пациента за период наблюдения. Оно удобно и снижает риск завышения устойчивости [12, 19]. При этом такое правило может исключать новый эпизод инфекции или появление нового фенотипа у того же пациента [19]. Более клинически точным является включение первого изолята каждого вида в рамках каждого самостоятельного эпизода инфекции, при этом такой подход требует клинической разметки и потому сложнее для автоматизации [17, 19]. В условиях недостаточной цифровой зрелости медицинских организаций целесообразно как минимум документировать применяемый способ дедупликации и не сопоставлять отчёты, сформированные по разным правилам [12, 19].

Скрининговые изоляты должны учитываться отдельно от диагностических. Скрининг на MRSA, VRE, карбапенемазопродуцирующие Enterobacterales или другие эпидемиологически значимые фенотипы необходим для инфекционного контроля, при этом его цель состоит в выявлении носительства, а не в диагностике текущей инфекции [13, 15]. Включение таких изолятов в общий пул для расчёта показателей, используемых при выборе эмпирической терапии, может приводить к завышению доли устойчивости [12, 13, 19]. Поэтому одна и та же лабораторная база должна поддерживать разные аналитические контуры: один —

для инфекционного контроля, другой — для клинического выбора антибиотика (рис. 2) [13, 15, 19].

Качество лабораторных данных и экспертная оценка

Надёжность локального мониторинга определяется качеством лабораторных данных, на которых он построен. Ошибки идентификации, неполная видовая диагностика, использование устаревших критериев чувствительности, тестирование некорректных комбинаций «микроорганизм–антибиотик» и игнорирование природной устойчивости способны приводить к неверным терапевтическим выводам [12, 13]. Если в отчёт попадает комбинация, для которой клиническая эффективность препарата не ожидается, врач получает ложный сигнал о возможности назначения [12, 13].

Для снижения таких рисков необходимы экспертные правила. Они должны выявлять редкие или невозможные фенотипы, предупреждать о природной устойчивости, проверять согласованность результатов и указывать на необходимость повторного тестирования [12, 20]. Российская платформа AMRexpert создана для интерпретации, верификации и проверки результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам [20]. Значение подобных инструментов может возрастать по мере цифровизации лабораторий и увеличения объёма данных [20].

Контроль качества должен начинаться до лабораторного этапа. Неправильно взятый материал, несоблюдение сроков транспортировки, отсутствие информации о локусе инфекции и взятие образца после начала антибиотикотерапии могут искажать результат не меньше, чем аналитическая ошибка [12–14]. Поэтому микробиологический мониторинг нельзя рассматривать как задачу



Рис. 2. Репрезентативность и правила дедупликации.
Fig. 2. Representativeness and deduplication rules.

только лаборатории. Это сквозной процесс, который начинается с клинического решения о необходимости исследования и завершается применением отчёта в протоколе терапии [13, 14, 18].

Кумулятивная антибиотикограмма как клинический инструмент

Классическая кумулятивная антибиотикограмма представляет долю чувствительных изолятов каждого вида к тестируемым препаратам. Такой формат удобен для общего представления о микробном пейзаже медицинской организации [12]. Для эмпирической терапии он недостаточен, если не содержит стратификации по локусу инфекции, отделению, типу пациента и происхождению инфекции [12, 13]. Данные по всем изолятам *P. aeruginosa* в стационаре не эквивалентны данным по возбудителям вентилятор-ассоциированной пневмонии в отделении интенсивной терапии [12, 13].

Отчёт должен отвечать на клинический вопрос. Для инфекций мочевыводящих путей важны одни возбудители и препараты, для нозокомиальной пневмонии — другие, для катетер-ассоциированной бактериемии — третьи [8, 12, 13]. Если отчёт предназначен для инфекционного контроля, в нём уместны данные о колонизации и объектах внешней среды [13, 15]. Если отчёт предназначен для терапии, в нём должны преобладать клинически значимые изоляты [12, 13]. Разделение этих целей повышает точность клинической интерпретации и доверие врачей к данным мониторинга [12, 13, 15].

Порог чувствительности для включения препарата в эмпирический протокол не является универсальным. Для тяжёлых инфекций с высоким риском летального исхода требуется более высокая вероятность активности стартовой терапии [21]. Сценарные исследования показывают, что врачи ожидают более высокий уровень надёжности эмпирического покрытия при серьёзных бактериальных инфекциях, особенно у пациентов в критическом состоянии [21]. Поэтому порог 80% может быть приемлем для некоторых нетяжёлых инфекций, но может оказаться недостаточным при септическом шоке, менингите или тяжёлой нозокомиальной пневмонии [21].

Выбор эмпирической терапии определяется не только долей чувствительных изолятов конкретного вида. Необходимо учитывать этиологическую структуру синдрома, тяжесть состояния, индивидуальные факторы риска и возможность быстрой деэскалации [8, 12, 21]. Редкий, но крайне устойчивый и клинически опасный возбудитель может требовать покрытия у пациента с соответствующими факторами риска, тогда как частый, но предсказуемо чувствительный возбу-

дитель не всегда оправдывает чрезмерно широкую стартовую терапию [8, 21]. Поэтому локальный протокол должен сочетать статистику медицинской организации, клиническую тяжесть, индивидуальные факторы риска и возможность пересмотра терапии после получения микробиологических данных [8, 12, 21].

Цифровые платформы позволяют перейти от статичных таблиц к интерактивному анализу. AMRcloud даёт возможность визуализировать структуру возбудителей, профили чувствительности, маркеры резистентности, множественную и ассоциированную устойчивость [22]. AMRnote ориентирован на создание и распространение локальных протоколов и алгоритмов терапии [23]. Интеграция визуальной антибиотикограммы в электронную медицинскую карту показывает, что данные мониторинга могут быть доступны врачу непосредственно в момент клинического решения [24]. Такой формат особенно ценен, если отчёт связан с конкретным синдромом и учитывает локальные ограничения [22–24].

Российская программа СКАТ рассматривает управление антимикробной терапией как организационную стратегию стационарной помощи [25]. Её практическая эффективность зависит от того, насколько медицинская организация способна регулярно обновлять локальные протоколы на основе воспроизводимых микробиологических данных, прошедших экспертную оценку [20, 25]. Без такого обновления программа рационального управления антимикробной терапией рискует превращаться в набор ограничительных правил, а не в клинически обоснованную систему выбора и деэскалации лечения [8, 25].

Эффективность фаговой терапии в лечении резистентных грамотрицательных инфекций

Рост устойчивости грамотрицательных возбудителей, особенно *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, усилил интерес к бактериофагам [5, 6]. Фаги избирательно инфицируют бактериальные клетки, размножаются внутри них и при литическом цикле вызывают разрушение бактерии [6]. Для клинического применения предпочтительны литические фаги, поскольку они не связаны с персистенцией фагового генома в бактериальной клетке и потенциальной передачей нежелательных генов [6].

Современный интерес к фаговой терапии во многом связан с успешными случаями спасительного лечения, когда стандартные антибиотические схемы были исчерпаны [26]. Один из наиболее известных примеров — персонализиро-

рованное применение фаговых коктейлей при диссеминированной инфекции, вызванной устойчивым *A. baumannii*, с последующим клиническим выздоровлением пациента [26]. Этот случай стал важным сигналом для клинического сообщества, поскольку продемонстрировал возможность индивидуального подбора фагов под клинический изолят и их применения в крайне тяжёлой клинической ситуации [26].

При инфекциях, вызванных *K. pneumoniae*, клинические данные пока представлены главным образом отдельными случаями. Описано успешное применение бивалентного фагового коктейля в сочетании с антибиотиком при рецидивирующей протезной инфекции плечевого сустава [27]. Имеются данные об эрадикации желудочно-кишечной колонизации карбапенемазопродуцирующей *K. pneumoniae* после перорального и интра-ректального применения индивидуально подобранного литического фагового препарата [28]. У пациентки с тяжёлой травмой и инфекцией, вызванной панрезистентной *K. pneumoniae*, сочетание предварительно адаптированного фага с антибиотиками ассоциировалось с контролем раневой инфекции и улучшением клинического состояния [29].

Важное биологическое наблюдение состоит в том, что устойчивость *K. pneumoniae* к фагам может сопровождаться снижением антибиотикорезистентности и вирулентности [30]. Это явление имеет потенциальное значение для комбинированной терапии. Бактерия, избегая действия фага за счёт изменения капсулы или поверхностных структур, может терять свойства, необходимые для устойчивости к антибиотикам, уклонения от иммунного ответа или формирования биоплёнки [30]. Следовательно, развитие фагорезистентности не всегда означает терапевтический провал; в отдельных ситуациях оно может формировать новое окно чувствительности, что требует дальнейшего изучения [30].

Для *P. aeruginosa* фаговая терапия представляет интерес из-за способности этого возбудителя формировать биоплёнки, вызывать хронические инфекции и накапливать механизмы устойчивости [5, 31, 32]. В модели пневмонии и сепсиса у мышей фаговая терапия снижала бактериальную нагрузку и влияла на показатели воспалительного ответа [31]. Два фага против экстремально устойчивой *P. aeruginosa* повышали выживаемость в моделях *Galleria mellonella* и острой пневмонии у мышей [32]. Эти данные подтверждают потенциальную эффективность фагов в доклинических системах, но не заменяют контролируемых клинических испытаний [31, 32].

Клинические сообщения при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, включают успешное применение фага в сочетании с цефидероколом при

краниальном остеомиелите [33]. Описан также случай фаго-антибиотической терапии у ребёнка с инфекцией, вызванной экстремально устойчивой *P. aeruginosa*, что позволило провести трансплантацию печени [34]. РКИ по изучению PhagoBurn при ожоговых ранах, инфицированных *P. aeruginosa*, показало более низкую эффективность фагового коктейля по сравнению со стандартной местной терапией, а у части пациентов отмечалась фагорезистентность возбудителя [35]. При хроническом отите, вызванном антибиотикорезистентной *P. aeruginosa*, фаговый препарат снижал активность заболевания и бактериальную нагрузку по сравнению с плацебо [36]. Эти результаты свидетельствуют о том, что клиническая эффективность фаговой терапии зависит от дозы, состава коктейля, локуса инфекции, пути введения и чувствительности конкретного штамма [33–36].

A. baumannii остаётся одним из наиболее сложных возбудителей с точки зрения терапии. Высокая частота карбапенеморезистентности, ограниченный выбор препаратов и токсичность полимиксинов создают потребность в альтернативных подходах [5, 37]. В доклиническом исследовании сочетание фага и антибиотика превосходило монотерапию при инфекции, вызванной *A. baumannii* [37]. Развитие фагорезистентности у *A. baumannii* может сопровождаться восстановлением чувствительности к антимикробным препаратам, что подтверждает концепцию эволюционного компромисса между устойчивостью к фагу и бактериальной приспособленностью [38]. В клинической практике описано успешное внутривенное и ингаляционное применение бактериофага у критически больного пациента с респираторной инфекцией, вызванной MDR *A. baumannii* (рис. 3) [39].

Преимущества, ограничения и нерешённые вопросы фаговой терапии

Главное преимущество бактериофагов состоит в высокой специфичности. Фаг может поражать целевой бактериальный штамм, минимально влияя на нормальную микробиоту, что отличает его от антибиотиков широкого спектра и потенциально снижает риск дисбиоза [6]. Другое преимущество связано со способностью фагов к размножению в присутствии чувствительных бактерий, что теоретически позволяет поддерживать активность в очаге инфекции при наличии бактериальной мишени [6]. Дополнительное значение имеет возможность воздействия на биоплёнки, особенно если фаги или их ферменты способны разрушать полисахаридный матрикс [6, 40].

Ограничения фаговой терапии столь же существенны. Узкий спектр фагов требует опреде-

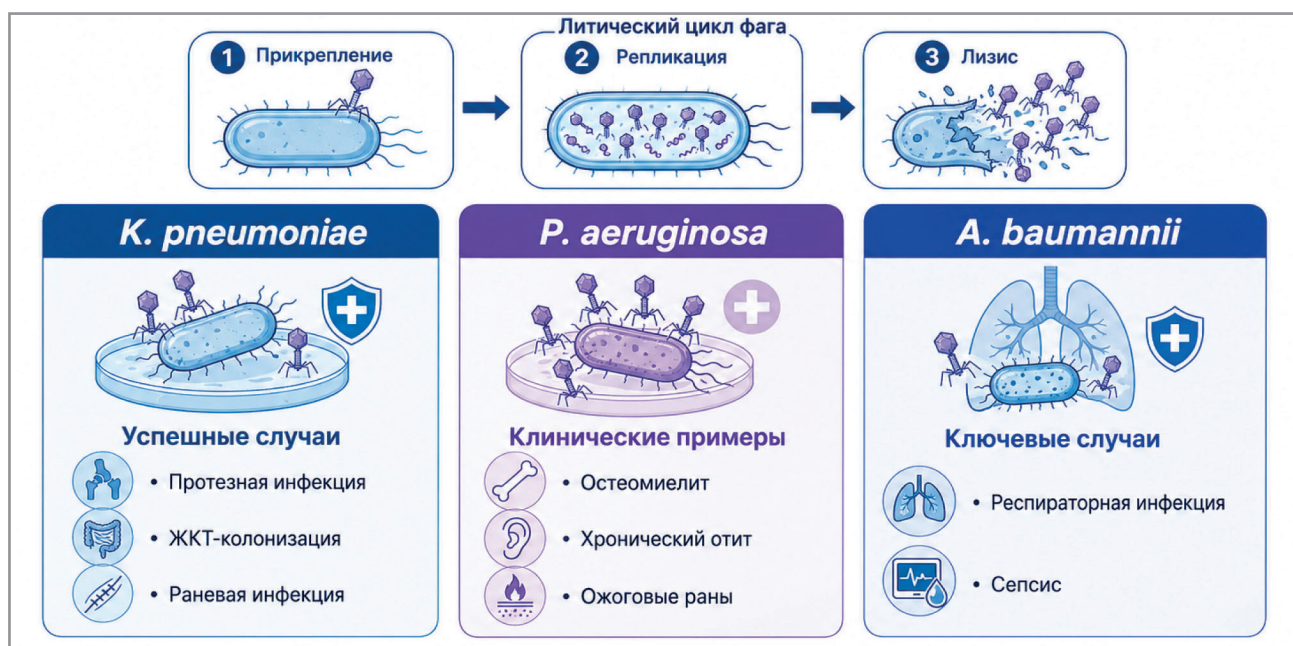


Рис. 3. Эффективность фаговой терапии.

Fig. 3. Efficacy of phage therapy.

ления фагочувствительности для конкретного клинического изолята, что плохо сочетается с необходимостью быстрого начала лечения при тяжёлой инфекции [6, 42]. Полимикробные очаги, хронические раны, протез-ассоциированные инфекции и инфекции у пациентов с длительной госпитализацией могут содержать несколько штаммов одного вида или несколько разных патогенов [6, 40, 42]. В таких ситуациях требуется коктейль, покрывающий все клинически значимые варианты, а его подбор становится сложной лабораторной задачей [6, 42].

Фармакокинетика фагов не укладывается в привычные модели малых молекул. Фаги являются биологическими объектами, которые могут реплицироваться, элиминироваться иммунной системой, связываться тканями и взаимодействовать с бактериальной популяцией [41]. Поэтому концентрация фага в очаге зависит не только от дозы, пути введения и распределения, но и от плотности чувствительных бактерий [41]. Совокупность факторов, определяющих фармакокинетику и биодоступность фагов, демонстрирует, что эта область пока остаётся недостаточно стандартизированной [41].

Отдельной проблемой является определение фагочувствительности в рутинной клинической практике. Классические методы, включая double-agar overlay plaque assay, трудоёмки, требуют времени и плохо масштабируются для быстрой клинической диагностики [42]. Обсуждается возможность внедрения определения фагочувствительности как клинического диагностического инструмента, но для рутинной клинической прак-

тики необходимы стандартизированные, воспроизводимые и достаточно быстрые методы [42].

Регуляторные барьеры также остаются значительными. Персонализированный фаговый коктейль трудно вписать в традиционную модель регистрации лекарственного препарата с фиксированным составом [6, 26, 42]. Требуются стандарты производства, очистки от эндотоксинов, геномной безопасности, контроля отсутствия генов токсинов и устойчивости, стабильности препарата и фармаконадзора [6, 26, 42]. Несмотря на растущую доказательную базу, внедрение фаговой терапии ограничивается недостаточной стандартизацией лабораторных методов, сложностью регуляторного сопровождения персонализированных препаратов и ограниченным числом контролируемых клинических исследований; эти ограничения требуют разработки клинических протоколов, требований к качеству препаратов и моделей взаимодействия между клиницистами, микробиологами и регуляторными органами [6, 26, 35, 42].

Фаго-антибиотическая синергия и фаговые ферменты

Наиболее реалистичным направлением клинического развития фаговой терапии является её сочетание с антибиотиками. Фаго-антибиотическая синергия описывает ситуацию, при которой совместное действие фага и антибиотика превышает эффект каждого агента по отдельности [43]. Классические эксперименты показали, что субингибирующие концентрации β -лактамов и хинолонов могут стимулировать рост вирулентных

фагов и усиливать бактериальный лизис [43]. Более поздние исследования уточнили, что синергия зависит от механизма действия антибиотика, соотношения концентраций и конкретной пары «фаг–бактерия» [44].

Клиническое значение этого явления может быть существенным. Если фаги способны снижать минимальные подавляющие концентрации антибиотиков или направлять эволюцию бактерий в сторону потери вирулентности и восстановления чувствительности, они могут использоваться не только как самостоятельные антибактериальные агенты, но и как инструменты эволюционного давления [38, 43, 44]. Такая стратегия требует точного понимания последовательности введения, доз, локуса инфекции и риска антагонизма [43, 44]. Универсального правила «фаг плюс антибиотик» не существует; каждая комбинация должна проверяться применительно к конкретному возбудителю [43, 44].

Альтернативой целым фаговым частицам являются фаговые ферменты, прежде всего деполимеразы и эндолизины. Деполимеразы способны разрушать капсульные полисахариды и компоненты биоплёночного матрикса, повышая доступность бактерий для антибиотиков и иммунных факторов [40, 45, 46]. В модели инфекции *K. pneumoniae* K5-специфический фаг и его деполимераза демонстрировали терапевтическую эффективность у мышей [45]. Для *A. baumannii* фаговая деполимераза рассматривалась как адъювант, усиливающий действие антибиотиков против мультирезистентных изолятов.

Фаговые ферменты потенциально легче стандартизировать, чем индивидуальные фаговые коктейли. Они не реплицируются в организме, имеют более определяемый состав и могут разрабатываться как биологические препараты с фиксированными характеристиками [45, 46]. Вместе с тем остаются вопросы иммуногенности, доставки, стабильности, спектра активности и клинической эффективности [40, 45, 46]. В ближайшей перспективе они могут рассматриваться преимущественно как адъюванты при биоплёночных, протез-ассоциированных и хронических инфекциях, между тем их клиническая роль требует дальнейшей оценки [40, 45, 46].

Интеграция мониторинга антимикробной резистентности и фаговой терапии

Фаговая терапия не должна развиваться изолированно от систем мониторинга АМР. Современный надзор за устойчивостью предназначен не только для описания распространённости резистентных возбудителей, но и для формирования клинических и управленческих решений [9, 11]. В

русской практике такую функцию частично выполняют системы AMRmap и AMRcloud, позволяющие анализировать локальные и национальные данные о чувствительности бактериальных патогенов [10, 22]. Следовательно, сведения о локальной структуре грамотрицательных возбудителей с MDR-, XDR- и PDR-фенотипами могут использоваться не только для пересмотра антибиотических протоколов, но и для определения приоритетных бактериальных мишеней, в отношении которых целесообразно развивать фаговые коллекции [10, 17, 22].

Такой подход особенно важен для *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Клинические случаи применения фагов при инфекциях, вызванных *K. pneumoniae*, показывают, что терапевтический эффект зависит от подбора фага к конкретному изоляту и нередко реализуется в составе комбинированной схемы с антибиотиками [27–29]. Для *P. aeruginosa* опубликованные клинические наблюдения также указывают на необходимость индивидуального подбора фага и учёта локуса инфекции, поскольку результаты варьируют от успешного применения при остеомиелите до ограниченной эффективности фагового коктейля при ожоговых ранах [33, 35]. При *A. baumannii* персонализированное применение фагов описано как спасительная стратегия у пациентов с тяжёлыми инфекциями, вызванными множественно устойчивыми штаммами [26, 39].

Модель связанных коллекций клинических изолятов и бактериофагов опирается на два обстоятельства: многие фаги обладают узким спектром активности, а подбор активного фага требует сопоставления с конкретным клиническим штаммом [6, 42]. Данные локального мониторинга АМР в такой системе позволяют определить, какие возбудители и фенотипы устойчивости должны быть представлены в тестовых панелях в первую очередь [17, 22]. Для снижения риска развития фаго-резистентности могут использоваться фаговые коктейли, поскольку комбинация нескольких фагов является одним из способов расширения антибактериального покрытия и уменьшения вероятности селекции устойчивых вариантов [6, 26, 35].

Лаборатория, работающая в условиях высокой распространённости АМР, должна объединять несколько функций: видовую идентификацию возбудителя, определение чувствительности к антибиотикам, выявление ключевых механизмов устойчивости, оценку клинической значимости изолята и, при наличии соответствующей инфраструктуры, тестирование фагочувствительности [12, 17, 20, 42]. Необходимость такой интеграции следует из логики клинически ориентированного мониторинга, при котором микробиологический результат должен быть связан с эпизодом инфекции и характеристиками пациента [17]. Определение фагочувствительности пока не стало стандартной

процедурой повседневной лабораторной практики, поскольку классические методы тестирования трудоёмки и требуют стандартизации, но именно этот этап является обязательным условием рационального выбора фага для терапии [42].

Клиническое применение фагов целесообразно рассматривать как часть ступенчатой противoinфекционной стратегии. На первом этапе локальные данные мониторинга используются для выбора стартовой эмпирической терапии [8, 25]. На втором этапе индивидуальные результаты определения чувствительности позволяют провести коррекцию или деэскалацию лечения [12]. На третьем этапе, при неэффективности стандартной терапии, панрезистентности, токсичности доступных препаратов, наличии биоплёночной или протез-ассоциированной инфекции, может обсуждаться персонализированная фаговая или фаго-антибиотическая схема [26, 29, 33, 39]. Такая последовательность соответствует опубликованным клиническим случаям, в которых фаги применялись преимущественно как спасительная или адъювантная терапия после неэффективности стандартных подходов [26, 29, 33, 39].

В связи с вышесказанным мониторинг АМР может служить не только инструментом наблюдения за устойчивостью, но и основой для проектирования терапевтической инфраструктуры. Данные о локальных возбудителях, профилях устойчивости и клинических синдромах позволяют обосновывать состав фаговых библиотек, выбирать приоритетные направления тестирования фаго-чувствительности и определять клинические ситуации, в которых фаговая терапия имеет наибольший потенциал [9, 17, 22, 42]. Такая интеграция особенно важна в условиях распространения резистентных грамотрицательных возбудителей, для которых возможности стандартной антибиотикотерапии остаются ограниченными [5, 26, 29, 37].

Заключение

Эффективный контроль АМР требует формирования адаптивной системы, основным эле-

ментом которой является локальный микробиологический надзор, обеспечивающий слежение клиническим протоколам, базирующимся на реальных эпидемиологических данных. Кумулятивная антибиотикограмма должна при этом выступать не формальным отчётом, а инструментом, стратифицированным по отделениям, группам риска и клиническим синдромам. На этом фоне фаговая терапия и фаговые продукты открывают перспективное направление для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами с MDR-, XDR- и PDR-фенотипами, однако их внедрение в клиническую практику ограничено отсутствием контролируемых исследований и стандартизированных подходов. Исходя из этого, наиболее жизнеспособная модель в области лечения инфекционных болезней состоит в интеграции программ рациональной антимикробной терапии и современных терапевтических стратегий назначения АБ препаратов, при условии строгой методологической валидации, оценки безопасности и их экономической обоснованности.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии финансовых и иных конфликтов интересов, способных повлиять на содержание представленной рукописи.

Финансирование. Работа выполнена без привлечения внешнего финансирования. Спонсоры отсутствуют и не участвовали в определении структуры обзора, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в принятии решения о публикации.

Информированное согласие. Не применимо, поскольку статья является обзором литературы и не содержит сведений, позволяющих идентифицировать пациентов.

Права человека и животных. Оригинальные эксперименты с участием людей или животных в рамках настоящей работы не проводились. В обзоре анализируются опубликованные данные, в которых этические вопросы рассматривались авторами соответствующих исследований.

Литература/References

1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2016. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789241509763. Accessed April 11, 2025.
2. Давыдов Д.С. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018; 18 (1): 52–56. [Davydov D.S. National'naya strategiya Rossijskoj Federatsii po preduprezhdeniyu rasprostraneniya ustojchivosti mikroorganizmov i vrednykh organizmov rastenij k lekarstvennym preparatam, khimicheskim i biologicheskim sredstvam. BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2018; 18 (1): 52–56. (In Russ.)].
3. OECD-WHO. Addressing the burden of infections and antimicrobial resistance associated with health care. 2025. Available at: www.oecd.org/content/dam/oecd/en/topics/policy-sub-issues/anti-microbial-resistance-and-pandemics/addressing-burden-of-infections-and-amr-associated-with-health-care.pdf. Accessed April 11, 2025.
4. Balasubramanian R, Van Boeckel TP, Carmeli Y, Cosgrove S, Laxminarayan R. Global incidence in hospital-associated infections resistant to antibiotics: an analysis of point prevalence surveys from 99 countries. PLoS Med. 2023; 20 (6): e1004178. doi: 10.1371/journal.pmed.1004178.
5. Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: Antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. Nat Rev Microbiol. 2024; 22: 598–616. doi: 10.1038/s41579-024-01054-w.
6. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. Bacteriophage. 2011; 1: 111–114. doi: 10.4161/bact.1.2.14590.
7. World Health Organization. GLASS manual for antimicrobial resistance surveillance in common bacteria causing human infection. Published online, 2023. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789240076600. Accessed April 11, 2025.
8. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и др. AMRmap — система мониторинга

- антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 23 (2):198–204. [Kuz'menkov AYu, Vinogradova AG, Trushin IV, Ejdel'shtejn MV, Avramenko AA, Dekhnich AV, et al. AMRmap — sistema monitoringa antibiotikorezistentnosti v Rossii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2021; 23 (2):198–204. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.2.198-204>.
9. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, Schrijver R, Mourik M, Voss A, et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis. 2018; 18 (3): e99–e106. doi: [10.1016/S1473-3099\(17\)30485-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30485-1).
10. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz A, Septimus E, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016; 62 (10): e51–e77. doi: [10.1093/cid/ciw118](https://doi.org/10.1093/cid/ciw118).
11. Simner PJ, Hindler JA, Bhowmick T, Das S, Johnson J, Lubers B, et al. What's new in antibiograms? Updating CLSI M39 guidance with current trends. J Clin Microbiol. 2022; 60 (10): e0221021. doi: [10.1128/jcm.02210-21](https://doi.org/10.1128/jcm.02210-21).
12. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Strachounski L, et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. Clin Microbiol Infect. 2004; 10 (4): 349–383. doi: [10.1111/j.1198-743x.2004.00887.x](https://doi.org/10.1111/j.1198-743x.2004.00887.x).
13. Авраменко А.А., Бурасова Е.Г., Виноградова А.Г., Гусаров В.Г., Ершова О.Н., Замятин М.Н. и соавт. Мониторинг антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud. Практическое руководство. Смоленск: СГМУ; 2021; 160. [Avramenko AA, Burasova EG, Vinogradova AG, Gusarov VG, Ershova ON, Zamyatin MN i soavt. Monitoring antibiotikorezistentnosti s ispol'zovaniem platformy AMRcloud. Prakticheskoe Rukovodstvo. Smolensk: SGMU; 2021; 160. (In Russ.)].
14. Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26 апреля 2024 г.). [Metodicheskie rekomendatsii MR 3.1.0346-24 «Organizatsiya i provedenie mikrobiologicheskogo monitoringa v meditsinskikh organizatsiyakh» (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'j i blagopoluchiya cheloveka 26 aprelya 2024 g.). (In Russ.)]. Available at: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408994558/. Accessed April 11, 2025.
15. Lim C, Ashley EA, Hamers RL, Turner P, Kesteman T, Akech S, et al. Surveillance strategies using routine microbiology for antimicrobial resistance in low- and middle-income countries. Clin Microbiol Infect. 2021; 27 (10): 1391–1399. doi: [10.1016/j.cmi.2021.05.037](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.037).
16. Turner P, Ashley EA, Celhay OJ, Douangnouwong A, Hamers R, Ling C, et al. ACORN: a clinically-oriented antimicrobial resistance surveillance network: a pilot protocol for case based antimicrobial resistance surveillance. Wellcome Open Res. 2020; 5: 13. doi: [10.12688/wellcomeopenres.15681.1](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15681.1).
17. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22 (2): 137–141. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.137-141>. [Vinogradova AG, Kuz'menkov AYu. Organizatsiya dannykh kak osnova lokal'nogo monitoringa antibiotikorezistentnosti. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2020; 22 (2): 137–141. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.137-141>.
18. Kohlmann R, Gatermann SG. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data — the influence of different parameters in a routine clinical microbiology laboratory. PLoS One. 2016; 11 (1): e0147965. doi: [10.1371/journal.pone.0147965](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147965).
19. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старостенков А.А. AMRexpert — онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023; 25 (1): 68–76. [Vinogradova AG, Kuz'menkov AYu, Trushin IV, Ejdel'shtejn MV, Sukhorukova MV, Starostenkov AA. AMRexpert — onlajn-platforma dlya interpretatsii, verifikatsii i validatsii rezul'tatov opredeleniya chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2023; 25 (1): 68–76. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2023.1.68-76>.
20. Cressman AM, MacFadden DR, Verma AA, Razak F, Daneman N. Empiric antibiotic treatment thresholds for serious bacterial infections: a scenario-based survey study. Clin Infect Dis. 2019; 69 (6): 930–937. doi: [10.1093/cid/ciy1031](https://doi.org/10.1093/cid/ciy1031).
21. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В. и соавт. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 119–124. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.119-124>. [Kuz'menkov AYu, Vinogradova AG, Trushin IV, Avramenko AA, Ejdel'shtejn MV, Dekhnich AV i soavt. AMRcloud: novaya paradigma monitoringa antibiotikorezistentnosti. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2019; 21 (2): 119–124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.119-124>.
22. AMRnote — онлайн-платформа для создания, редактирования и обмена протоколами и алгоритмами терапии. Available at: <https://amrnote.net/ru/>. Accessed April 13, 2025.
23. Simpa A, Ahumada L, Larru Martinez B, Cardenas A, Metjian T, Sullivan K, et al. Design and implementation of a visual analytics electronic antibiogram within an electronic health record system at a tertiary pediatric hospital. Appl Clin Inform. 2018; 9 (1): 37–45. doi: [10.1055/s-0037-1615787](https://doi.org/10.1055/s-0037-1615787).
24. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. 2018; 156. [Yakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Protsenko DN. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoj meditsinskoj pomoshchi. 2018; 156. (In Russ.)].
25. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, Barr JJ, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61: e00954-17. doi: [10.1128/aac.00954-17](https://doi.org/10.1128/aac.00954-17).
26. Doub JB, Shishido A, Srikumaran U, Haskoor J, Tran-Nguyen P, Lee M, et al. Salphage: Salvage bacteriophage therapy for a recalcitrant *Klebsiella pneumoniae* prosthetic shoulder infection — a case report. Acta Orthop. 2022; 93: 756–759. doi: [10.2340/17453674.2022.4579](https://doi.org/10.2340/17453674.2022.4579).
27. Corbellino M, Kieffer N, Kutateladze M, Balarjishvili N, Leshkasheli L, Askilashvili L, et al. Eradication of a multidrug-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate following oral and intra-rectal therapy with a custom made, lytic bacteriophage preparation. Clin Infect Dis. 2020; 70: 1998–2001. doi: [10.1093/cid/ciz782](https://doi.org/10.1093/cid/ciz782).
28. Eskenazi A, Lood C, Wubolts J, Hites M, Balarjishvili N, Leshkasheli L, Askilashvili L, et al. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pan-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Nat Commun. 2022; 13: 302. doi: [10.1038/s41467-021-27656-z](https://doi.org/10.1038/s41467-021-27656-z).
29. Chen Q, Zhang F, Bai J, Che Q, Xiang L, Zhang Z, Wang Y, et al. Bacteriophage-resistant carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* shows reduced antibiotic resistance and virulence. Int J Antimicrob Agents. 2024; 64: 107221. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2024.107221](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107221).
30. 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. Front Microbiol. 2021; 12: 682255. doi: [10.3389/fmicb.2021.682255](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.682255).
31. Jeon J, Yong D. Two novel bacteriophages improve survival in *Galleria mellonella* infection and mouse acute pneumonia models infected with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Appl Environ Microbiol. 2019; 85: e02900-18. doi: [10.1128/AEM.02900-18](https://doi.org/10.1128/AEM.02900-18).
32. Simner PJ, Cherian J, Suh GA, Bergman Y, Beiksen S, Fackler J, Lee M, et al. Combination of phage therapy and cefiderocol to successfully treat *Pseudomonas aeruginosa* cranial osteomyelitis. JAC Antimicrob Resist. 2022; 4: dlac046. doi: [10.1093/jacamr/dlac046](https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac046).
33. Van Nieuwenhuysse B, Van der Linden D, Chatzis O, Lood C, Wagemans J, Lavigne R, Schroven K, et al. Bacteriophage-antibiotic combination therapy against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection to allow liver transplantation in a toddler. Nat Commun. 2022; 13: 5725. doi: [10.1038/s41467-022-33294-w](https://doi.org/10.1038/s41467-022-33294-w).
34. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, Rousseau AF, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): A randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis. 2019; 19: 35–45. doi: [10.1016/S1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30482-1).
35. Wright A, Hawkins CH, Anggard EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. Clin Otolaryngol. 2009; 34: 349–357. doi: [10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01973.x).
36. Gordillo Altamirano FL, Kostoulas X, Subedi D, Korneev D, Peleg AY, Barr JJ. Phage-antibiotic combination is a superior treatment against

- Acinetobacter baumannii* in a preclinical study. EBioMedicine. 2022; 80: 104045. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104045.
37. Gordillo Altamirano F, Forsyth JH, Patwa R, Kostoulas X, Trim M, Subedi D, Archer SK, et al. Bacteriophage-resistant *Acinetobacter baumannii* are resensitized to antimicrobials. Nat Microbiol. 2021; 6: 157–161. doi: 10.1038/s41564-020-00830-7.
 38. Rao S, Betancourt-Garcia M, Kare-Opaneye YO, Swierczewski BE, Bennett JW, Horne B, Fackler J, et al. Critically ill patient with multi-drug-resistant *acinetobacter baumannii* respiratory infection successfully treated with intravenous and nebulized bacteriophage therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2022; 66: e0082421. doi: 10.1128/AAC.00824-21.
 39. Chegini Z, Khoshbayan A, Taati Moghadam M, Farahani I, Jazireian P, Shariati A. Bacteriophage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: a review. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020; 19: 45. doi: 10.1186/s12941-020-00389-5.
 40. Comeau AM, Tétart F, Trojet SN, Prere MF, Krisch HM. Phage-Antibiotic Synergy (PAS): beta-lactam and quinolone antibiotics stimulate virulent phage growth. PLoS One. 2007; 2: e799. doi: 10.1371/journal.pone.0000799.
 41. Gu Liu C, Green SI, Min L, Clark JR, Salazar KC, Terwilliger AL, Kaplan HB, et al. Phage-antibiotic synergy is driven by a unique combination of antibacterial mechanism of action and stoichiometry. mBio. 2020; 11: e01462-20. doi: 10.1128/mBio.01462-20.
 42. Dabrowska K. Phage therapy: What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability? Systematic and critical review. Med Res Rev. 2019; 39: 2000–2025. doi: 10.1002/med.21572.
 43. Daubie V, Chalhoub H, Blasdel B, Dahma H, Merabishvili M, Glonti T, De Vos N, et al. Determination of phage susceptibility as a clinical diagnostic tool: a routine perspective. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 1000721. doi: 10.3389/fcimb.2022.1000721.
 44. Li P, Guo G, Zheng X, Xu S, Zhou Y, Qin X, Hu Z, et al. Therapeutic efficacy of a K5-specific phage and depolymerase against *Klebsiella pneumoniae* in a mouse model of infection. Vet Res. 2024; 55: 59. doi: 10.1186/s13567-024-01311-z.
 45. Chen X, Liu M, Zhang P, Xu M, Yuan W, Bian L, Liu Y, Xia J, Leung SSY. Phage-derived depolymerase as an antibiotic adjuvant against multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Front Microbiol. 2022; 13: 845500. doi: 10.3389/fmicb.2022.845500.

Поступила / Received 28.04.2026

Принята в печать / Accepted 25.05.2026

Информация об авторах

Гайнуллин Руслан Анварович — к. б. н., доцент, заведующий кафедрой физической культуры, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-5441-7480

Зиннатуллина Карина Радиковна — студентка 6 курса, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-3606-3251

Байрамалова Екатерина Андреевна — студентка 6 курса, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0009-3026-3702

Исломов Ислам Томурович — студент 6 курса, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0001-0206-9883

Эреджепов Алан Мухомедалиевич — студент 6 курса, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0001-7038-8691

Спиридонов Иван Иванович — студент 6 курса, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-4138-5017

Савченко Диана Романовна — студент 6 курса, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0007-1859-685X

Мелконян Джулия Минасовна — врач-терапевт участковый, Красноармейская центральная районная больница, Краснодарский край, ст-ца Полтавская, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-9159-0116

Якупова Гульназ Рафаэлевна — врач-терапевт участковый, Городская клиническая больница № 5, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-1018-5282

Тетушкина Анастасия Сергеевна — врач-терапевт участковый, Клиническая больница № 33, Нововоронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0002-4788-7011

About the authors

Ruslan A. Gaynullin — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Physical Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-5441-7480

Karina R. Zinnatullina — 6th year student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-3606-3251

Ekaterina A. Bayramalova — 6th year student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0009-3026-3702

Islam T. Islov — 6th year student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0001-0206-9883

Alan M. Eredzhepov — 6th year student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0001-7038-8691

Ivan I. Spiridonov — 6th year student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-4138-5017

Diana R. Savchenko — 6th year student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0007-1859-685X

Julia M. Melkonyan — Therapist, Krasnoarmeyskaya Central District Hospital, Krasnodar Krai, Poltavskaya stanitsa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-9159-0116

Gulnaz R. Yakupova — Therapist, City Clinical Hospital No. 5, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-1018-5282

Anastasia S. Tetushkina — Therapist, Clinical Hospital No. 33, Novovoronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-4788-7011